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

VORBERICHT (VORLÄUFIGE NUTZENBEWERTUNG)

Projekt: A22-34 Version: 1.0 Stand: 08.09.2023

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

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

Dieser Bericht wurde unter Beteiligung externer Sachverständiger erstellt. Externe Sachverständige, die wissenschaftliche Forschungsaufträge für das Institut bearbeiten, haben gemäß § 139b Abs. 3 Satz 2 Sozialgesetzbuch – Fünftes Buch – 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 von dem speziell für die Beurteilung der Interessenkonflikte eingerichteten Gremium des Instituts bewertet. Es wurden keine Interessenkonflikte festgestellt, die die fachliche Unabhängigkeit im Hinblick auf eine Bearbeitung des vorliegenden Auftrags gefährden.

Die externen Sachverständigen haben beratende Funktion: Sie beantworten z. B. Fragen von IQWiG-Mitarbeiterinnen und -Mitarbeitern zu ihren Fachgebieten und kommentieren Textentwürfe (Review). Für die Inhalte des Berichts ist allein das IQWiG verantwortlich.

Dieser Vorbericht ist eine vorläufige Nutzenbewertung. Er wird zur Anhörung gestellt und es können schriftliche Stellungnahmen eingereicht werden. Das Ende der Stellungnahmefrist wird auf der Website des IQWiG (www.iqwig.de) bekannt gegeben. Dort sind auch die notwendigen Formblätter zu finden. Stellungnahmen können alle interessierten Personen, Institutionen und Gesellschaften abgeben. Gegebenenfalls wird eine wissenschaftliche Erörterung zur Klärung unklarer Aspekte aus den schriftlichen Stellungnahmen durchgeführt. Die Anhörung kann zu Änderungen und / oder Ergänzungen des Berichts führen.

Schlagwörter

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

Keywords

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

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 ≥ 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	

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 ≥ 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.

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 Nutzenaussage 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 Nutzenaussage 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 ≥ 18 Jahre[a] mit schwerer Tabakabhängigkeit	Bupropion	keine medikamentöse Therapie zur Tabak-entwöhnung[b]	keine Aussage möglich
2	Raucherinnen und Raucher ≥ 18 und ≤ 65 Jahre[a] mit schwerer Tabakabhängigkeit	Cytisin		keine Aussage möglich
3	Raucherinnen und Raucher ≥ 18 Jahre[a] mit schwerer Tabakabhängigkeit	Vareniclin		Beleg für einen höheren Nutzen von Vareniclin gegenüber der Vergleichsintervention
4	Raucherinnen und Raucher ≥ 12 Jahre[a] mit schwerer Tabakabhängigkeit	Nicotin[c]		Beleg für einen höheren Nutzen von Nicotin gegenüber der Vergleichsintervention
5	Raucherinnen und Raucher[d] 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 ≥ 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

Seite

Kernaussage ..... **iv**
Tabellenverzeichnis ..... **xiii**
Abbildungsverzeichnis ..... **xvi**
Abkürzungsverzeichnis ..... **xviii**
1 Hintergrund **1**
2 Fragestellung **4**
3 Methoden **5**
4 Ergebnisse **8**
4.1 Ergebnisse der Informationsbeschaffung **8**
4.2 Bupropion und Kombinationen im Vergleich zu keiner medikamentösen Therapie zur Tabakentwöhnung (Fragestellungen 1 und 5) **11**
4.3 Cytisin im Vergleich zu keiner medikamentösen Therapie zur Tabakentwöhnung (Fragestellung 2) **11**
4.4 Vareniclin im Vergleich zu keiner medikamentösen Therapie zur Tabakentwöhnung (Fragestellung 3) **12**
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 . 21
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
4.5 Nicotin im Vergleich zu keiner medikamentösen Therapie zur Tabakentwöhnung (Fragestellung 4) **27**
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 ... 40
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 ... 42
4.5.5 Zusammenfassende Bewertung der Ergebnisse ... 44
5 Fazit ... 46
Details des Berichts ... 49
A1 Projektverlauf ... 49
A1.1 Zeitlicher Verlauf des Projekts ... 49
A1.2 Spezifizierungen und Änderungen im Projektverlauf ... 49
A2 Methodik gemäß Berichtsplan 1.0 ... 51
A2.1 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Untersuchung ... 51
A2.1.1 Population ... 51
A2.1.2 Prüf- und Vergleichsintervention ... 52
A2.1.3 Patientenrelevante Endpunkte ... 52
A2.1.4 Studientypen ... 53
A2.1.5 Studiendauer ... 53
A2.1.6 Publikationssprache ... 53
A2.1.7 Studiengröße ... 53
A2.1.8 Tabellarische Darstellung der Kriterien für den Studieneinschluss ... 54
A2.1.9 Vorgehen im Falle einer Zulassungsänderung im Projektverlauf ... 55
A2.1.10 Einschluss von Studien, die die vorgenannten Kriterien nicht vollständig erfüllen ... 55
A2.2 Informationsbeschaffung ... 55
A2.2.1 Fokussierte Informationsbeschaffung von systematischen Übersichten ... 55
A2.2.2 Umfassende Informationsbeschaffung von Studien ... 56
A2.2.3 Anwendung von Limitierungen auf Datenbankebene ... 57
A2.2.4 Selektion relevanter Studien aus der umfassenden Informationsbeschaffung ... 58
A2.3 Informationsbewertung und -synthese ... 58
A2.3.1 Darstellung der Einzelstudien ... 58
A2.3.2 Bewertung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse ... 59
A2.3.3 Metaanalysen ... 59
A2.3.4 Sensitivitätsanalysen ... 61

A2.3.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren ... 61
A2.3.6 Aussagen zur Beleglage ... 61
A3 Details der Ergebnisse ... 63
A3.1 Informationsbeschaffung ... 63
A3.1.1 Fokussierte Informationsbeschaffung nach systematischen Übersichten ... 63
A3.1.2 Umfassende Informationsbeschaffung ... 63
A3.1.2.1 Primäre Informationsquellen ... 63
A3.1.2.1.1 Bibliografische Datenbanken ... 63
A3.1.2.1.2 Studienregister ... 64
A3.1.2.1.3 Herstelleranfragen ... 67
A3.1.2.2 Weitere Informationsquellen und Suchtechniken ... 72
A3.1.2.2.1 G-BA-Website und IQWiG-Website ... 72
A3.1.2.2.2 Anwendung weiterer Suchtechniken ... 72
A3.1.2.2.3 Anhörung ... 72
A3.1.2.2.4 Autorenanfragen ... 73
A3.1.3 Resultierender Studienpool ... 73
A3.1.4 Studien ohne berichtete Ergebnisse ... 78
A3.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien ... 78
A3.2.1 Cytisin im Vergleich zu keiner medikamentösen Therapie zur Tabakentwöhnung (Fragestellung 2) ... 78
A3.2.1.1 Studiendesign und Studienpopulationen – Cytisin ... 78
A3.2.2 Vareniclin im Vergleich zu keiner medikamentösen Therapie zur Tabakentwöhnung (Fragestellung 3) ... 83
A3.2.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen – Vareniclin ... 83
A3.2.3 Nicotin im Vergleich zu keiner medikamentösen Therapie zur Tabakentwöhnung (Fragestellung 4) ... 113
A3.2.3.1 Studiendesign und Studienpopulationen – Nicotin ... 113
A3.3 Patientenrelevante Endpunkte ... 161
A3.3.1 Cytisin im Vergleich zu keiner medikamentösen Therapie zur Tabakentwöhnung (Fragestellung 2, ergänzende Darstellung) ... 161
A3.3.1.1 Übersicht der patientenrelevanten Endpunkte ... 161
A3.3.1.2 Endpunktübergreifendes und endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial ... 163
A3.3.1.3 Gesamtmortalität ... 164
A3.3.1.4 Dauerhafte Rauchfreiheit zu Monat 6 ... 165
A3.3.1.5 7-Tage-Punktprävalenz zu Monat 6 ... 165
A3.3.1.6 7-Tage-Punktprävalenz zu Monat 12 ... 166

A3.3.1.7 Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse ... 167
A3.3.1.8 Abbruch wegen UEs ... 168
A3.3.1.9 Neuropsychiatrische Nebenwirkungen ... 169
A3.3.1.10 Mundtrockenheit ... 169
A3.3.1.11 Kopfschmerzen ... 170
A3.3.1.12 Übelkeit ... 171
A3.3.2 Vareniclin im Vergleich zu keiner medikamentösen Therapie zur Tabakentwöhnung (Fragestellung 3) ... 171
A3.3.2.1 Endpunktübergreifendes und endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial ... 171
A3.3.2.2 Gesamtmortalität ... 174
A3.3.2.3 Dauerhafte Rauchfreiheit zu Monat 6 ... 177
A3.3.2.4 Dauerhafte Rauchfreiheit zu Monat 12 ... 180
A3.3.2.5 Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse ... 182
A3.3.2.6 Abbruch wegen UEs ... 185
A3.3.2.7 Neuropsychiatrische Nebenwirkungen ... 188
A3.3.2.8 Mundtrockenheit ... 190
A3.3.2.9 Fatigue ... 192
A3.3.2.10 Kopfschmerzen ... 194
A3.3.2.11 Übelkeit ... 196
A3.3.2.12 Juckreiz ... 198
A3.3.2.13 Hautausschlag ... 200
A3.3.3 Nicotin im Vergleich zu keiner medikamentösen Therapie zur Tabakentwöhnung (Fragestellung 4) ... 201
A3.3.3.1 Endpunktübergreifendes und endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial ... 201
A3.3.3.2 Gesamtmortalität ... 206
A3.3.3.3 Dauerhafte Rauchfreiheit zu Monat 6 ... 210
A3.3.3.4 Dauerhafte Rauchfreiheit zu Monat 12 ... 215
A3.3.3.5 Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse ... 220
A3.3.3.6 Abbruch wegen UEs ... 225
A3.3.3.7 Kardiovaskuläre Nebenwirkungen ... 230
A3.3.3.8 Mundtrockenheit ... 233
A3.3.3.9 Fatigue ... 237
A3.3.3.10 Kopfschmerzen ... 241
A3.3.3.11 Übelkeit ... 245
A3.3.3.12 Juckreiz ... 249

A3.3.3.13 Hautausschlag ... 253
A3.3.3.14 Reizungen im Mund- und Rachenraum ... 257
A3.3.4 Sensitivitätsanalysen ... 261
A3.3.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren ... 262
A3.3.5.1 Subgruppenanalysen nach Schwere der Tabakabhängigkeit für Vareniclin ... 262
A3.3.5.2 Subgruppenanalysen nach Schwere der Tabakabhängigkeit für Nicotin . 275
A4 Kommentare ... 296
A4.1 Bericht im Vergleich zu anderen systematischen Übersichten ... 296
A4.2 Kritische Reflexion des Vorgehens ... 299
A4.3 Würdigung der Anhörung ... 300
A4.3.1 Würdigung der Anhörung zum Berichtsplan ... 300
A5 Literatur ... 314
A6 Studienlisten ... 346
A6.1 Liste der identifizierten systematischen Übersichten ... 346
A6.2 Liste der ausgeschlossenen Publikationen aus der bibliografischen Recherche . 347
A7 Fragestellungen 1 und 5: potenziell relevante Studien ... 368
A8 Suchstrategien ... 370
A8.1 Bibliografische Datenbanken ... 370
A8.2 Studienregister ... 374
A8.3 Weitere Informationsquellen und Suchtechniken ... 376

Tabellenverzeichnis

Seite

Tabelle 1: Fragestellungen der Nutzenbewertung iv
Tabelle 2: Fazit der Nutzenbewertung vii
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 44
Tabelle 8: Fazit der Nutzenbewertung 48
Tabelle 9: Übersicht über die Kriterien für den Studieneinschluss 54
Tabelle 10: Regelhaft abgeleitete Aussagesicherheiten für verschiedene Evidenzsituationen beim Vorliegen von Studien derselben qualitativen Ergebnissicherheit 62
Tabelle 11: In Studienregistern identifizierte relevante Studien bzw. Dokumente 65
Tabelle 12: Durch Hersteller übermittelte relevante Studien bzw. Dokumente 68
Tabelle 13: Übersicht über Herstelleranfragen 70
Tabelle 14: Durch Anwendung weiterer Suchtechniken identifizierte relevante Studien bzw. Dokumente 72
Tabelle 15: Übersicht über Autorenanfragen 73
Tabelle 16: Studienpool der Nutzenbewertung 74
Tabelle 17: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT, direkter Vergleich: Cytisin vs. Placebo 79
Tabelle 18: Charakterisierung der Studienpopulationen (Cytisin) – Alter, Geschlecht und Abstammung 80
Tabelle 19: Charakterisierung der Studienpopulationen (Cytisin) – Rauchverhalten sowie Studien- / Therapieabbruch 81
Tabelle 20: Angaben zu Vorerkrankungen (Cytisin) 82
Tabelle 21: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien (Herstellerstudien) – RCT, direkter Vergleich: Vareniclin vs. Placebo 83
Tabelle 22: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien (Investigator-initiierte Studien) – RCT, direkter Vergleich: Vareniclin vs. Placebo 87
Tabelle 23: Charakterisierung der Studienpopulationen (Vareniclin, Herstellerstudien) – Alter, Geschlecht und Abstammung 89
Tabelle 24: Charakterisierung der Studienpopulationen (Vareniclin, Herstellerstudien) – Rauchverhalten sowie Studien- / Therapieabbruch 91

Tabelle 25: Angaben zu Vorerkrankungen (Vareniclin, Herstellerstudien) 94
Tabelle 26: Charakterisierung der Studienpopulationen (Vareniclin, Investigator-initiierte Studien) – Alter, Geschlecht und Abstammung 106
Tabelle 27: Charakterisierung der Studienpopulationen (Vareniclin, Investigator-initiierte Studien) – Rauchverhalten sowie Studien- / Therapieabbruch 108
Tabelle 28: Angaben zu Vorerkrankungen (Vareniclin, Investigator-initiierte Studien)..... 110
Tabelle 29: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien (Herstellerstudien) – RCT, direkter Vergleich: Nicotin vs. Placebo..... 113
Tabelle 30: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien (Investigator-initiierte Studien) – RCT, direkter Vergleich: Nicotin vs. Placebo 121
Tabelle 31: Charakterisierung der Studienpopulationen (Nicotin, Herstellerstudien) – Alter, Geschlecht und Abstammung..... 128
Tabelle 32: Charakterisierung der Studienpopulationen (Nicotin, Herstellerstudien) – Rauchverhalten sowie Studien- / Therapieabbruch..... 132
Tabelle 33: Angaben zu Vorerkrankungen (Nicotin, Herstellerstudien)..... 136
Tabelle 34: Charakterisierung der Studienpopulationen (Nicotin, Investigator-initiierte Studien) – Alter, Geschlecht und Abstammung 147
Tabelle 35: Charakterisierung der Studienpopulationen (Nicotin, Investigator-initiierte Studien) – Rauchverhalten sowie Studien- / Therapieabbruch 151
Tabelle 36: Angaben zu Vorerkrankungen (Nicotin, Investigator-initiierte Studien) 156
Tabelle 37: Matrix der patientenrelevanten Endpunkte – Cytisin..... 161
Tabelle 38: Endpunktübergreifendes und endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial – Cytisin 163
Tabelle 39: Ergebnisse (Cytisin) – Gesamtmortalität..... 164
Tabelle 40: Ergebnisse (Cytisin) – dauerhafte Rauchfreiheit zu Monat 6..... 165
Tabelle 41: Ergebnisse (Cytisin) – 7-Tage-Punktprävalenz zu Monat 6 165
Tabelle 42: Ergebnisse (Cytisin) – 7-Tage-Punktprävalenz zu Monat 12 166
Tabelle 43: Ergebnisse (Cytisin) – SUEs..... 167
Tabelle 44: Ergebnisse (Cytisin) – Abbruch wegen UEs 168
Tabelle 45: Ergebnisse (Cytisin) – neuropsychiatrische Nebenwirkungen 169
Tabelle 46: Ergebnisse (Cytisin) – Mundtrockenheit 169
Tabelle 47: Ergebnisse (Cytisin) – Kopfschmerzen..... 170
Tabelle 48: Ergebnisse (Cytisin) – Übelkeit 171
Tabelle 49: Endpunktübergreifendes und endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial – Vareniclin 172
Tabelle 50: Ergebnisse (Vareniclin) – Gesamtmortalität 174
Tabelle 51: Ergebnisse (Vareniclin) – dauerhafte Rauchfreiheit zu Monat 6 177
Tabelle 52: Ergebnisse (Vareniclin) – dauerhafte Rauchfreiheit zu Monat 12 180

Tabelle 53: Ergebnisse (Vareniclin) – SUEs 182
Tabelle 54: Ergebnisse (Vareniclin) – Abbruch wegen UEs 185
Tabelle 55: Ergebnisse (Vareniclin) – neuropsychiatrische Nebenwirkungen 188
Tabelle 56: Ergebnisse (Vareniclin) – Mundtrockenheit 190
Tabelle 57: Ergebnisse (Vareniclin) – Fatigue 192
Tabelle 58: Ergebnisse (Vareniclin) – Kopfschmerzen 194
Tabelle 59: Ergebnisse (Vareniclin) – Übelkeit 196
Tabelle 60: Ergebnisse (Vareniclin) – Juckreiz 198
Tabelle 61: Ergebnisse (Vareniclin) – Hautausschlag 200
Tabelle 62: Endpunktübergreifendes und endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial – Nicotin 202
Tabelle 63: Ergebnisse (Nicotin) – Gesamtmortalität 206
Tabelle 64: Ergebnisse (Nicotin) – dauerhafte Rauchfreiheit zu Monat 6 210
Tabelle 65: Ergebnisse (Nicotin) – dauerhafte Rauchfreiheit zu Monat 12 215
Tabelle 66: Ergebnisse (Nicotin) – SUEs 220
Tabelle 67: Ergebnisse (Nicotin) – Abbruch wegen UEs 225
Tabelle 68: Ergebnisse (Nicotin) – kardiovaskuläre Nebenwirkungen 230
Tabelle 69: Ergebnisse (Nicotin) – Mundtrockenheit 233
Tabelle 70: Ergebnisse (Nicotin) – Fatigue 237
Tabelle 71: Ergebnisse (Nicotin) – Kopfschmerzen 241
Tabelle 72: Ergebnisse (Nicotin) – Übelkeit 245
Tabelle 73: Ergebnisse (Nicotin) – Juckreiz 249
Tabelle 74: Ergebnisse (Nicotin) – Hautausschlag 253
Tabelle 75: Ergebnisse (Nicotin) – Reizungen im Mund und Rachenraum 257
Tabelle 76: Subgruppen (Vareniclin, FTZA ≥ 6 vs. FTZA < 6) – dauerhafte Rauchfreiheit 263
Tabelle 77: Subgruppen (Vareniclin, FTZA ≥ 5 vs. FTZA < 5) – dauerhafte Rauchfreiheit 267
Tabelle 78: Subgruppen (Vareniclin, FTZA ≥ 4 vs. FTZA < 4) – dauerhafte Rauchfreiheit 271
Tabelle 79: Subgruppen (Nicotin, FTZA / FTQ ≥ 6 vs. FTZA / FTQ < 6) – dauerhafte Rauchfreiheit 275
Tabelle 80: Subgruppen (Nicotin, FTZA / FTQ ≥ 5 vs. FTZA / FTQ < 5) – dauerhafte Rauchfreiheit 282
Tabelle 81: Subgruppen (Nicotin, FTZA / FTQ ≥ 4 vs. FTZA / FTQ < 4) – dauerhafte Rauchfreiheit 289
Tabelle 82: Würdigung der Stellungnahmen zum Berichtsplan 301
Tabelle 83: Potenziell relevante Studien zu Bupropion und Kombinationen 368

Abbildungsverzeichnis

Seite

Abbildung 1: Ergebnis der umfassenden Informationsbeschaffung aus den bibliografischen Datenbanken und der Studienselektion 64
Abbildung 2: Forest Plot zum Endpunkt Gesamtmortalität – Cytisin 164
Abbildung 3: Forest Plot zum Endpunkt 7-Tage-Punktprävalenz zu Monat 12 – Cytisin 166
Abbildung 4: Forest Plot zum Endpunkt SUEs – Cytisin 167
Abbildung 5: Forest Plot zum Endpunkt Abbruch wegen UEs – Cytisin 168
Abbildung 6: Forest Plot zum Endpunkt Kopfschmerzen – Cytisin 170
Abbildung 7: Forest Plot zum Endpunkt Übelkeit – Cytisin 171
Abbildung 8: Forest Plot zum Endpunkt Gesamtmortalität – Vareniclin 176
Abbildung 9: Forest Plot zum Endpunkt dauerhafte Rauchfreiheit zu Monat 6 – Vareniclin 179
Abbildung 10: Forest Plot zum Endpunkt dauerhafte Rauchfreiheit zu Monat 12 – Vareniclin 181
Abbildung 11: Forest Plot zum Endpunkt SUEs – Vareniclin 184
Abbildung 12: Forest Plot zum Endpunkt Abbruch wegen UEs – Vareniclin 187
Abbildung 13: Forest Plot zum Endpunkt neuropsychiatrische Nebenwirkungen – Vareniclin 189
Abbildung 14: Forest Plot zum Endpunkt Mundtrockenheit – Vareniclin 191
Abbildung 15: Forest Plot zum Endpunkt Fatigue – Vareniclin 193
Abbildung 16: Forest Plot zum Endpunkt Kopfschmerzen – Vareniclin 195
Abbildung 17: Forest Plot zum Endpunkt Übelkeit – Vareniclin 197
Abbildung 18: Forest Plot zum Endpunkt Juckreiz – Vareniclin 199
Abbildung 19: Forest Plot zum Endpunkt Hautausschlag – Vareniclin 201
Abbildung 20: Forest Plot zum Endpunkt Gesamtmortalität – Nicotin 209
Abbildung 21: Forest Plot zum Endpunkt dauerhafte Rauchfreiheit zu Monat 6 – Nicotin .. 214
Abbildung 22: Forest Plot zum Endpunkt dauerhafte Rauchfreiheit zu Monat 12 – Nicotin 219
Abbildung 23: Forest Plot zum Endpunkt SUEs – Nicotin 224
Abbildung 24: Forest Plot zum Endpunkt Abbruch wegen UEs – Nicotin 229
Abbildung 25: Forest Plot zum Endpunkt kardiovaskuläre Nebenwirkungen – Nicotin 232
Abbildung 26: Forest Plot zum Endpunkt Mundtrockenheit – Nicotin 236
Abbildung 27: Forest Plot zum Endpunkt Fatigue – Nicotin 240
Abbildung 28: Forest Plot zum Endpunkt Kopfschmerzen – Nicotin 244
Abbildung 29: Forest Plot zum Endpunkt Übelkeit – Nicotin 248
Abbildung 30: Forest Plot zum Endpunkt Juckreiz – Nicotin 252
Abbildung 31: Forest Plot zum Endpunkt Hautausschlag – Nicotin 256

Abbildung 32: Forest Plot zum Endpunkt Reizungen im Mund- und Rachenraum – Nicotin 260
Abbildung 33: Forest Plot zu Sensitivitätsanalysen nach Studienabbruchraten (Nicotin) – Endpunkt dauerhafte Rauchfreiheit zu Monat 6 ... 261
Abbildung 34: Forest Plot zu Sensitivitätsanalysen nach Studienabbruchraten (Nicotin) – Endpunkt dauerhafte Rauchfreiheit zu Monat 12 ... 262
Abbildung 35: Forest Plot zu Subgruppenanalysen (Vareniclin, FTZA ≥ 6 vs. FTZA < 6) – Endpunkt dauerhafte Rauchfreiheit zu Monat 6 ... 266
Abbildung 36: Forest Plot zu Subgruppenanalysen (Vareniclin, FTZA ≥ 6 vs. FTZA < 6) – Endpunkt dauerhafte Rauchfreiheit zu Monat 12 ... 266
Abbildung 37: Forest Plot zu Subgruppenanalysen (Vareniclin, FTZA ≥ 5 vs. FTZA < 5) – Endpunkt dauerhafte Rauchfreiheit zu Monat 6 ... 270
Abbildung 38: Forest Plot zu Subgruppenanalysen (Vareniclin, FTZA ≥ 5 vs. FTZA < 5) – Endpunkt dauerhafte Rauchfreiheit zu Monat 12 ... 270
Abbildung 39: Forest Plot zu Subgruppenanalysen (Vareniclin, FTZA ≥ 4 vs. FTZA < 4) – Endpunkt dauerhafte Rauchfreiheit zu Monat 6 ... 274
Abbildung 40: Forest Plot zu Subgruppenanalysen (Vareniclin, FTZA ≥ 4 vs. FTZA < 4) – Endpunkt dauerhafte Rauchfreiheit zu Monat 12 ... 274
Abbildung 41: Forest Plot zu Subgruppenanalysen (Nicotin, FTZA ≥ 6 vs. FTZA < 6) – Endpunkt dauerhafte Rauchfreiheit zu Monat 6 ... 280
Abbildung 42: Forest Plot zu Subgruppenanalysen (Nicotin, FTZA ≥ 6 vs. FTZA < 6) – Endpunkt dauerhafte Rauchfreiheit zu Monat 12 ... 281
Abbildung 43: Forest Plot zu Subgruppenanalysen (Nicotin, FTZA ≥ 5 vs. FTZA < 5) – Endpunkt dauerhafte Rauchfreiheit zu Monat 6 ... 287
Abbildung 44: Forest Plot zu Subgruppenanalysen (Nicotin, FTZA ≥ 5 vs. FTZA < 5) – Endpunkt dauerhafte Rauchfreiheit zu Monat 12 ... 288
Abbildung 45: Forest Plot zu Subgruppenanalysen (Nicotin, FTZA ≥ 4 vs. FTZA < 4) – Endpunkt dauerhafte Rauchfreiheit zu Monat 6 ... 294
Abbildung 46: Forest Plot zu Subgruppenanalysen (Nicotin, FTZA ≥ 4 vs. FTZA < 4) – Endpunkt dauerhafte Rauchfreiheit zu Monat 12 ... 295

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
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

Abkürzung	Bedeutung
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 nicotinergen 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 [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 Nikotinabhängigkeit, Tabakabhängigkeit oder Zigarettenabhängigkeit verwendet [8]. 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, 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 ≥ 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	

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 ≥ 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.

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 Prüfinterventionen 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. 4 dieser Studien [27-31] 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 [32], A3051072 [33] und A3051075 [34]) 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 [35] und 97-NITG-001 [36]) 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 [37]. 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 [38], wohingegen in den beiden anderen Studien eine für die Nutzenbewertung nicht geeignete Operationalisierung des Endpunkts Rauchfreiheit verwendet wurde [39,40]. 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 [32] und A3051055 [41]) 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 [42] und Ashare 2019 [43]) 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 [44] wurden Raucherinnen und Raucher eingeschlossen, die wegen akuten Koronarsyndroms stationär aufgenommen worden waren. Die Studie A3051049 [45] untersucht Raucherinnen und Raucher mit stabiler kardiovaskulärer Erkrankung und die Studie A3051054 [46] Raucherinnen und Raucher mit leichter bis mittelschwerer chronisch obstruktiver Lungenerkrankung (COPD). Raucherinnen und Raucher mit psychiatrischer Begleiterkrankung wurden in die Studie A3051122 [47] (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 [48] und EAGLES/CATS hatten mehr als 50 % der Teilnehmenden noch keinen vorherigen Abstinenzversuch zu Studienbeginn. Alle Raucherinnen und Raucher in der Studie A3051139 [49] 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 [50] und Cinciripini 2018 [51]) 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 (mehrseitige Tabelle)

Studie	**Endpunkte**															
	Mor-talität	**Morbidität**			**LQ**	**Nebenwirkungen**										
	Gesamtmortalität[a]	**Dauerhafte Rauchfreiheit zu Monat 6**	**Dauerhafte Rauchfreiheit zu Monat 12**	**Weitere Morbiditätsendpunkte**	**Gesundheitsbezogene Lebensqualität**	**SUEs[a]**	**Abbruch wegen UEs[b]**	**Kardiovaskuläre Nebenwirkungen[a]**	**Neuropsychiatrische Nebenwirkungen[a]**	**Mundtrockenheit[a]**	**Fatigue[a]**	**Kopfschmerzen[a]**	**Übelkeit[a]**	**Juckreiz[a]**	**Hautausschlag[a]**	**Reizungen im Mund- und Rachenraum**
A3051007 / A3051018	●	●	●	–	o[c]	●	●	o[c]	●	●	●	●	●	●	●	( )
A3051028	●	●	●	–	o[c]	●	●	o[c]	●	●	●	●	●	●	●	( )
A3051036	●	●	●	–	o[c]	●	●	x	●	●	●	●	●	●	●	( )
A3051045	●	●	–	–	o[c]	●	●	x	●	●	●	●	●	●	●	( )
A3051049	●	●	●	–	–	●	●	o[c]	●	●	●	●	●	●	●	( )
A3051054	●	●	●	o[c]	–	●	●	o[c]	●	●	●	●	●	●	●	( )
A3051055	●	●	–	–	–	●	●	o[c]	●	●	●	●	●	●	●	( )
A3051080	●	●	–	–	–	●	●	o[c]	●	●	●	●	●	●	●	( )
A3051095	●	●	–	–	–	●	●	x	●	●	●	●	●	●	●	( )
A3051122	●	●	●	o[c]	–	●	●	x	●	●	●	●	●	●	●	( )
EAGLES / CATS	●	●	●	o[c]	–	●	●	o[c]	●	●	●	●	●	●	●	( )
3051139	●	●	●	–	–	●	●	o[c]	●	●	●	●	●	●	●	( )
ANRS144 Inter-ACTIV	●	o[d]	●	–	x	●	●	–	●	o[c]	o[c]	o[c]	o[c]	o[c]	o[c]	( )
Ashare 2019	●	●	–	–	o[c]	●	–	–	o[c]	–	●	●	o[e]	–	–	( )
Cinciripini 2013	●	●	–	–	–	●	●	o[f]	o[c]	–	●	●	●	–	–	( )
Cinciripini 2018	●	●	●	–	–	●	●	–	●	●	●	●	●	–	o[g]	( )

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

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

●: 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 [52] 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 [53,54], A3051028 [55], A3051036 [56] 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 [57] 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 [58] 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 gemäß der im Berichtsplan (siehe Abschnitte A2.3.3 und A2.3.6) sowie der in den Allgemeinen Methoden 6.1 des Instituts [59] beschriebenen Methodik.

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 Nutzenaussage 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

Vergleich / Endpunktkategorie / Endpunkt	Vareniclin vs. keine medikamentöse Therapie
Mortalität	
Gesamtmortalität	⇔
Morbidität	
dauerhafte Rauchfreiheit (zu Monat 6)	⇑⇑
dauerhafte Rauchfreiheit (zu Monat 12)	⇑⇑
weitere Morbiditätsendpunkte	–
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	–
Nebenwirkungen	
SUEs	⇔
Abbruch wegen UEs	⇘
Kardiovaskuläre Nebenwirkungen	–
Neuropsychiatrische Nebenwirkungen	⇓
Mundtrockenheit	⇘
Fatigue	⇓
Kopfschmerzen	⇘
Übelkeit	⇓
Juckreiz	⇔
Hautausschlag	⇔
Reizungen im Mund- und Rachenraum	–[a]

⇑⇑: 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 [60], Prapavessis 2007 [61]) bzw. einfach verblindeten (Harackiewicz 1988 [62]) 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 [63]) und Afrika (Abdelghany 2022 [64]) 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 [65] untersuchte Raucherinnen und Raucher ab 45 Jahren mit ≥ 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 [66] 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 [67], 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 [68]) 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 (mehrseitige Tabelle)

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

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

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

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

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

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

Studie	**Endpunkte**																
	Mortalität	**Morbidität**			**LQ**	**Nebenwirkungen**											
	Gesamtmortalität[a]	**Dauerhafte Rauchfreiheit zu Monat 6**	**Dauerhafte Rauchfreiheit zu Monat 12**	**Weitere Morbiditätsendpunkte**	**Gesundheitsbezogene Lebensqualität**	**SUEs[a]**	**Abbruch wegen UEs[b]**	**Kardiovaskuläre Nebenwirkungen[a]**	**Neuropsychiatrische Nebenwirkungen[a]**	**Mundtrockenheit[a]**	**Fatigue[a]**	**Kopfschmerzen[a]**	**Übelkeit[a]**	**Juckreiz[a]**	**Hautausschlag[a]**	**Reizungen im Mund- und Rachenraum[a]**

●: 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).

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

Studie	**Endpunkte**																
	Mortalität	**Morbidität**			**LQ**	**Nebenwirkungen**											
	Gesamtmortalität[a]	**Dauerhafte Rauchfreiheit zu Monat 6**	**Dauerhafte Rauchfreiheit zu Monat 12**	**Weitere Morbiditätsendpunkte**	**Gesundheitsbezogene Lebensqualität**	**SUEs[a]**	**Abbruch wegen UEs[b]**	**Kardiovaskuläre Nebenwirkungen[a]**	**Neuropsychiatrische Nebenwirkungen[a]**	**Mundtrockenheit[a]**	**Fatigue[a]**	**Kopfschmerzen[a]**	**Übelkeit[a]**	**Juckreiz[a]**	**Hautausschlag[a]**	**Reizungen im Mund- und Rachenraum[a]**

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. 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.
q. Es wurde nur für die erste Woche nach Einstellen des Rauchens berichtet.
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.
s. Es wurden keine Werte berichtet. Die Werte lassen sich nicht mit ausreichender Genauigkeit aus der in der Publikation dargestellten Abbildung ableiten.
t. Berichtet wurde eine a priori definierte Auswahl von SUEs. Es kann daher nicht davon ausgegangen werden, dass SUEs vollständig berichtet wurden.
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.
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.
w. Es liegen nur Angaben zum Placeboarm vor, Angaben zu Raucherinnen und Rauchern mit Ereignis im Nicotinarm liegen nicht vor.

LQ: gesundheitsbezogene Lebensqualität; PT: bevorzugter Begriff; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis

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 [69] sowie der Studie Garvey 2000 [70] wurde zur Erfassung von Stimmungszuständen das Instrument Profile of Mood States (POMS) verwendet. In der Studie Hughes 2003 [66], 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 [71], 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 [72] 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. Neupsychiatrische 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 [73] 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 [74] nur bezüglich der Häufigkeit der aufgetretenen Ereignisse vor, nicht jedoch zur Anzahl der Raucherinnen und Raucher mit Ereignis. In der Studie NICLIB-9142-001 [75] 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 [76] 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 [77], T93NNPA004 [78] und Tonnesen 2012 [79]. 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 gemäß der im Berichtsplan (siehe Abschnitte A2.3.3 und A2.3.6) sowie der in den Allgemeinen Methoden 6.1 des Instituts [59] beschriebenen Methodik.

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 Lozenge-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 ≤ 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

Vergleich / Endpunktkategorie / Endpunkt	Nicotin vs. keine medikamentöse Therapie
Mortalität	
Gesamtmortalität	⇔
Morbidität	
dauerhafte Rauchfreiheit (zu Monat 6)	⇑⇑
dauerhafte Rauchfreiheit (zu Monat 12)	⇗
weitere Morbiditätsendpunkte	–
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	–
Nebenwirkungen	
SUEs	⇔
Abbruch wegen UEs	⇓
Kardiovaskuläre Nebenwirkungen	(⇔)
Neuropsychiatrische Nebenwirkungen	–[a]
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 Nutzenaussage 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 Nutzenaussage 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 ≥ 18 Jahre[a] mit schwerer Tabakabhängigkeit	Bupropion	keine medikamentöse Therapie zur Tabak-entwöhnung[b]	keine Aussage möglich
2	Raucherinnen und Raucher ≥ 18 und ≤ 65 Jahre[a] mit schwerer Tabakabhängigkeit	Cytisin		keine Aussage möglich
3	Raucherinnen und Raucher ≥ 18 Jahre[a] mit schwerer Tabakabhängigkeit	Vareniclin		Beleg für einen höheren Nutzen von Vareniclin gegenüber der Vergleichsintervention
4	Raucherinnen und Raucher ≥ 12 Jahre[a] mit schwerer Tabakabhängigkeit	Nicotin[c]		Beleg für einen höheren Nutzen von Nicotin gegenüber der Vergleichsintervention
5	Raucherinnen und Raucher[d] 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 ≥ 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.

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.

Bei dem vorliegenden Vorbericht handelt es sich um eine vorläufige Nutzenbewertung. Er wird zur Anhörung gestellt. Im Anschluss an diese Anhörung wird der Abschlussbericht erstellt. Dieser Bericht wird an den G-BA übermittelt und 4 Wochen später auf der Website des IQWiG veröffentlicht. Der Zeitplan für alle Arbeitsschritte der Berichterstellung ist auf der Website des IQWiG unter „Projekte & Ergebnisse“ dargelegt.

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.

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 [59] 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 Prüfinterventionen. Unter Berücksichtigung der jeweiligen Zulassungen werden auch Kombinationen dieser Wirkstoffe als Prüfinterventionen 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 Prüfinterventionen 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 eingeschlossenen, 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	Raucherinnen und Raucher mit schwerer Tabakabhängigkeit (siehe auch Abschnitt A2.1.1) ▪ 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 A2.1.2) ▪ 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 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[d]

a. Das Alter der jeweils zu betrachtenden Population der Raucherinnen und Raucher ergibt sich aus der Zulassung der jeweiligen Wirkstoffe.
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.
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.
d. Als Vollpublikation gilt in diesem Zusammenhang auch ein Studienbericht gemäß ICH E3 [80] oder ein Bericht über die Studie, der den Kriterien des CONSORT-Statements [81] genügt und eine Bewertung der Studie ermöglicht, sofern die in diesen Dokumenten enthaltenen Informationen zur Studienmethodik und zu den Studienergebnissen nicht vertraulich sind.

CONSORT: Consolidated Standards of Reporting Trials; ICH: International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use; RCT: randomisierte kontrollierte Studie

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 Berichtplans 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 [59] 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 [82] sowie Conference Abstract und Conference Review (Embase) [59]. Außerdem enthalten die Suchstrategien Limitierungen auf deutsch- und englischsprachige Publikationen [59] 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 [83] 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 [84]. 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 Nutzenaussage herangezogen, wenn das Ergebnis statistisch signifikant ist. Wird die Schätzung mittels Knapp und Hartung (ggf. mit Ad-hoc-Varianzkorrektur) nicht herangezogen (regelhaft 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 [85] 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 eingestufter 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 Metaregressionen 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[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 [59]).

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.

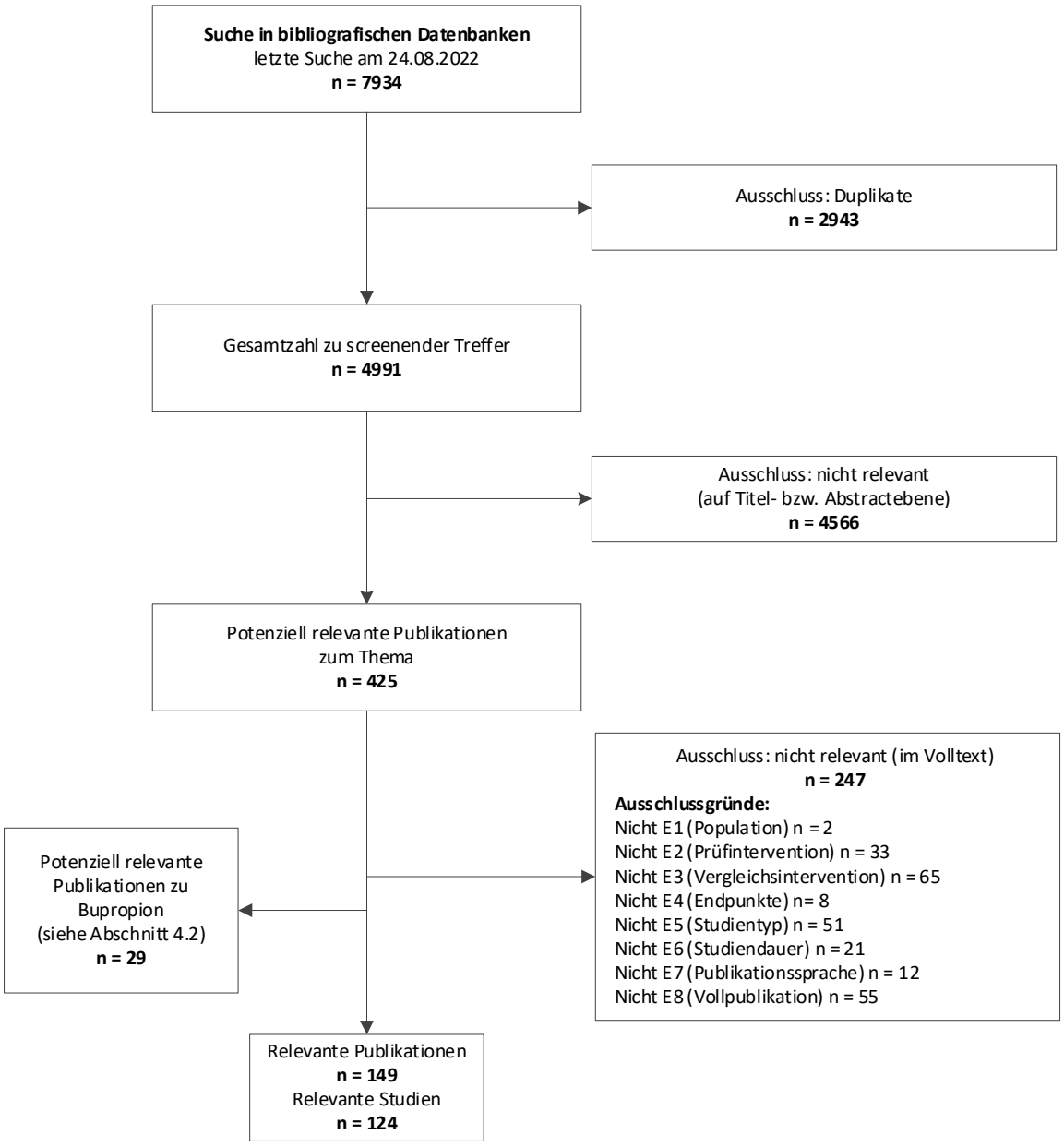


Abbildung 1: Ergebnis der umfassenden Informationsbeschaffung aus den bibliografischen Datenbanken und der Studienselektion

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 (mehrseitige Tabelle)

Studie	**Studienregister-ID**	**Studienregister**	**Ergebnisbericht in Studienregister vorhanden**
Fragestellung 2 – Cytisin			
Dogar 2020	ISRCTN43811467	ISRCTN Register [86]	nein
West 2011	ISRCTN37568749	ISRCTN Register [87]	nein
Fragestellung 3 – Vareniclin			
A3051028	NCT00141206	ClinicalTrials.gov [88]	nein
A3051036	NCT00143364	ClinicalTrials.gov [89]	nein
A3051045	NCT00141167	ClinicalTrials.gov [90]	nein
A3051046	NCT00139750	ClinicalTrials.gov [91]	nein
A3051049	NCT00282984 2005-004411-29	ClinicalTrials.gov [92] EU Clinical Trials Register [93] AMIce [94]	ja ja ja
A3051054	NCT00285012 2005-004412-70	ClinicalTrials.gov [95] EU Clinical Trials Register [96]	ja ja
A3051072	NCT00644969	ClinicalTrials.gov [97]	ja
A3051075	NCT01370356 2010-021788-33	ClinicalTrials.gov [98] EU Clinical Trials Register [99] AMIce [100]	ja ja ja
A3051080	NCT00594204	ClinicalTrials.gov [101]	ja
A3051095	NCT00691483 2008-001497-33	ClinicalTrials.gov [102] EU Clinical Trials Register [103] AMIce [104]	ja ja ja
A3051122	NCT01078298 2009-014916-37	ClinicalTrials.gov [105] EU Clinical Trials Register [106] AMIce [107]	ja ja ja
A3051139	NCT01244061 2010-021789-31	ClinicalTrials.gov [108] EU Clinical Trials Register [109] AMIce [110]	ja ja ja
ANRS144 Inter-ACTIV	NCT00918307	ClinicalTrials.gov [111]	nein
Ashare 2019	NCT01710137	ClinicalTrials.gov [112]	ja
Bidwell 2017	NCT01228175	ClinicalTrials.gov [113]	ja
Bold 2019	NCT01553136	ClinicalTrials.gov [114]	ja
CHAMPIX ASTHMA	NCT02233231 2010-024208-81	ClinicalTrials.gov [115] EU Clinical Trials Register [116]	nein ja
Chen 2020	NCT02351167	ClinicalTrials.gov [117]	ja
Chengappa 2014	NCT01010204	ClinicalTrials.gov [118]	ja
Cinciripini 2013	NCT00507728	ClinicalTrials.gov [119]	ja
Cinciripini 2018	NCT00943618	ClinicalTrials.gov [120]	ja

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

Studie	**Studienregister-ID**	**Studienregister**	**Ergebnisbericht in Studienregister vorhanden**
DIASMOKE	NCT01387425 2009-017599-26	ClinicalTrials.gov [121] EU Clinical Trials Register [122]	nein nein
EAGLES / CATS	NCT01456936 / NCT01574703 2010-022914-15	ClinicalTrials.gov [123,124] EU Clinical Trials Register [125] AMIce [126]	ja ja ja
EVITA	NCT00794573	ClinicalTrials.gov [127]	ja
Heydari 2012	IRCT138901111878N2	IRCT Register [128]	nein
Hughes 2011	NCT00595868	ClinicalTrials.gov [129]	ja
Hurt 2018	NCT01347112	ClinicalTrials.gov [130]	ja
KIS-IV	NCT02360631	ClinicalTrials.gov [131]	ja
Lerman 2015	NCT01314001	ClinicalTrials.gov [132]	ja
Nahvi 2014	NCT01027754	ClinicalTrials.gov [133]	ja
SAVE	NCT01694732	ClinicalTrials.gov [134]	nein
Stein 2013	NCT00790569	ClinicalTrials.gov [135]	ja
STOP	NCT01141855	ClinicalTrials.gov [136]	nein
Fragestellung 4 – Nicotin			
97-NITG-001	NCT00840242	ClinicalTrials.gov [137]	nein
A534252	NCT02354872	ClinicalTrials.gov [138]	nein
A6431111	NCT00882375 2008-006845-13	ClinicalTrials.gov [139] EU Clinical Trials Register [140] AMIce [141]	nein ja ja
Abdelghany 2022	PACTR201904758098529	Pan African Clinical Trials Register [142]	ja
Chen 2020	NCT02351167	ClinicalTrials.gov [117]	ja
CHN-Nicotine Mint Lozenge-002	NCT00985985	ClinicalTrials.gov [63]	ja
EAGLES / CATS	NCT01456936 / NCT01574703 2010-022914-15	ClinicalTrials.gov [123,124] EU Clinical Trials Register [125] AMIce [126]	ja ja ja
El-Mohandes 2013	NCT00341432	ClinicalTrials.gov [143]	nein
Gepner 2011 / Piper 2009	NCT00332644	ClinicalTrials.gov [144]	ja
Heydari 2012	IRCT138901111878N2	IRCT Register [128]	nein
Lerman 2015	NCT01314001	ClinicalTrials.gov [132]	ja
NICTDP3038	NCT02355665	ClinicalTrials.gov [145]	ja
NRA6430015	NCT00507975	ClinicalTrials.gov [146]	nein
Oncken 2008	NCT00115687	ClinicalTrials.gov [147]	nein
Oncken 2019	NCT01656733	ClinicalTrials.gov [148]	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 [149]	nein
Scherphof 2014	2009-017862-22 NTR3031	EU Clinical Trials Register [150] Netherlands Trial Register [151]	nein nein
SNAP	2004-002621-46 ISRCTN07249128	EU Clinical Trials Register [152] ISRCTN Register [153]	ja nein
Stein 2013	NCT00790569	ClinicalTrials.gov [135]	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 (mehrseitige Tabelle)

Studie	Hersteller	Verfügbare Dokumente
Fragestellung 3 – Vareniclin		
A3051007 / A3051018	Pfizer	Studienberichte [53,54]
A3051028	Pfizer	Studienbericht [55]
A3051036	Pfizer	Studienbericht [56]
A3051045	Pfizer	Studienbericht [32]
A3051046	Pfizer	Studienbericht [154]
A3051049	Pfizer	Studienbericht [45]
A3051054	Pfizer	Studienbericht [46]
A3051055	Pfizer	Studienbericht [41]
A3051072	Pfizer	Studienbericht [33]
A3051075	Pfizer	Studienbericht [34]
A3051080	Pfizer	Studienbericht [48]
A3051095	Pfizer	Studienbericht [52]
A3051122	Pfizer	Studienbericht [47]
A3051139	Pfizer	Studienbericht [49]
EAGLES / CATS	Pfizer	Studienberichte [27,28]
Fragestellung 4 – Nicotin		
94NNBT011	Johnson & Johnson	Studienbericht [73]
94NNBT012	Johnson & Johnson	Studienbericht [155]
96-NNCG-008	Johnson & Johnson	Studienbericht [35]
96-NNIN-016	Johnson & Johnson	Studienbericht [156]
97-NITG-001	Johnson & Johnson	Studienbericht [36]
980-CHC-1013-028	Johnson & Johnson	Studienbericht [157]
980-CHC-9021-013	Johnson & Johnson	Studienbericht [158]
98-NNCG-014	Johnson & Johnson	Studienbericht [159]
98-NNCG-017	Johnson & Johnson	Studienbericht [74]
98-NNIN-027	Johnson & Johnson	Studienbericht [160]
A6431111	Johnson & Johnson	Studienbericht [161]
CHN-Nicotine Mint Lozenge-002	GlaxoSmithKline Consumer Healthcare	Studienbericht [162]
EAGLES / CATS	Pfizer	Studienberichte [27,28]
NICLIB-9142-001	Johnson & Johnson	Studienbericht [75]
NICTDP3038	Johnson & Johnson	Studienbericht [163]
S1420015	GlaxoSmithKline Consumer Healthcare	Studienbericht [164]
T89NT01	Johnson & Johnson	Studienbericht [165]
T89NT07	Johnson & Johnson	Studienbericht [76]
T90NI01	Johnson & Johnson	Studienbericht [69]
T90NI02	Johnson & Johnson	Studienbericht [166]

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

Studie	**Hersteller**	**Verfügbare Dokumente**
T90NI03	Johnson & Johnson	Studienbericht [167]
T91NI04	Johnson & Johnson	Studienbericht [168]
T91NT08	Johnson & Johnson	Studienbericht [77]
T92NNIN002	Johnson & Johnson	Studienbericht [169]
T92NNIN003	Johnson & Johnson	Studienbericht [170]
T93NNPA004	Johnson & Johnson	Studienbericht [78]

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 (mehrseitige Tabelle)

Studie	Inhalt der Anfrage	Antwort eingegangen ja / nein	Inhalt der Antwort
Fragestellung 3 – Vareniclin			
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
Fragestellung 4 – Nicotin			
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 ≥ 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 Rechercheschritte 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 [171].

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

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

Studie	Verfügbare Dokumente ([Zitat])
A3051028	Publikation [172]
A3051036	Publikation [173]
Lerman 2015	Publikation [174]
NRA6430015	Publikation [175]
Yudkin 2003	Publikation [176]
Oncken 2007	Publikation [177]
Segnan 1991	Publikation [178]
Tonnesen 1991	Publikation [179]

A3.1.2.2.3 Anhörung

Im Rahmen der Anhörung wurden keine relevanten Studien beziehungsweise Dokumente genannt, die nicht über andere Rechercheschritte 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 [180]
West 2011	▪ Subgruppenanalysen nach FTZA-Trennwerten	ja	▪ derzeit keine Kapazitäten die Anfrage zu beantworten

A3.1.3 Resultierender Studienpool

Durch die verschiedenen Rechercheschritte wurden insgesamt 137 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 (mehrseitige Tabelle)

Studie	**Verfügbare Dokumente**			
	Vollpublikation (in Fachzeit-schriften)	**Registereintrag / Ergebnisbericht aus Studienregistern**	**Studienbericht aus Herstellerunterlagen (nicht öffentlich zugänglich)**	**Sonstige Dokumente**
Fragestellung 2 – Cytisin				
Dogar 2020	ja [39]	ja [86] / nein	nein	nein
Vinnikov 2008	ja [38]	nein	nein	ja [180]
West 2011	ja [40]	ja [87] / nein	nein	nein
Fragestellung 3 – Vareniclin				
A3051007 / A3051018	ja [181]	nein	ja [53,54]	ja [182]
A3051028	ja [172,183]	ja [88]/ nein	ja [55]	ja [182]
A3051036	ja [173,184]	ja [89] / nein	ja [56]	ja [182]
A3051045	ja [185]	ja [90] / nein	ja [32]	ja [182]
A3051046[a]	ja [186]	ja [91] / nein	ja [154]	ja [182]
A3051049	ja [187]	ja [92-94]/ ja [92-94]	ja [45]	ja [182]
A3051054	ja [188]	ja [95,96] / ja [95,96]	ja [46]	ja [182]
A3051055	ja [189]	nein	ja [41]	ja [182]
A3051072[a]	ja [190]	ja [97] / ja [97]	ja [33]	ja [182]
A3051075[a]	ja [191]	ja [98-100] / ja [98-100]	ja [34]	ja [182]
A3051080	ja [192]	ja [101] / ja [101]	ja [48]	ja [182]
A3051095	ja [193]	ja [102-104] / ja [102-104]	ja [52]	ja [182]
A3051122	ja [194]	ja [105-107] / ja [105-107]	ja [47]	ja [182]
A3051139	ja [195]	ja [108-110] / ja [108-110]	ja [49]	ja [182]
ANRS144 Inter-ACTIV	ja [42]	ja [111]/ nein	nein	nein
Ashare 2019	ja [43]	ja [112]/ ja [112]	nein	nein
Bidwell 2017[a]	ja [196]	ja [113] / ja [113]	nein	nein
Bold 2019[a]	ja [197]	ja [114] / ja [114]	nein	nein
CHAMPIX ASTHMA[a]	ja [198]	ja [115,116] / ja [116]	nein	nein
Chen 2020[a]	ja [199]	ja [117] / ja [117]	nein	nein
Chengappa 2014[a]	ja [200]	ja [118] / ja [118]	nein	nein
Cinciripini 2013	ja [50]	ja [119] / ja [119]	nein	nein
Cinciripini 2018	ja [51]	ja [120] / ja [120]	nein[b]	nein
DIASMOKE	ja [201,202]	ja [121,122] / nein	nein	nein
EAGLES / CATS	ja [203-210]	ja [123-126] / ja [123-126]	ja [27,28]	ja [182]
EVITA	ja [44,58,211]	ja [127]/ ja [127]	nein	nein
Heydari 2012[a]	ja [29]	ja [128]/ nein	nein	nein

Tabelle 16: Studienpool der Nutzenbewertung (mehrseitige Tabelle)

Studie	**Verfügbare Dokumente**			
	Vollpublikation (in Fachzeit-schriften)	**Registereintrag / Ergebnisbericht aus Studienregistern**	**Studienbericht aus Herstellerunterlagen (nicht öffentlich zugänglich)**	**Sonstige Dokumente**
Hughes 2011[a]	ja [212]	ja [129]/ ja [129]	nein	nein
Hurt 2018[a]	ja [213]	ja [130] / ja [130]	nein	nein
KIS-IV[a]	ja [214]	ja [131] / ja [131]	nein	nein
Lerman 2015[a]	ja [30,174]	ja [132] / ja [132]	nein	nein
Nahvi 2014[a]	ja [215]	ja [133] / ja [133]	nein	nein
Niaura 2008	ja [57]	nein	nein	nein
SAVE[a]	ja [216]	ja [134] / nein	nein	nein
Stein 2013	ja [31]	ja [135] / ja [135]	nein	nein
Steinberg 2011[a]	ja [217]	nein	nein	nein
STOP[a]	ja [218-220]}	ja [136] / nein	nein	nein
Wong 2012[a]	ja [221]	nein	nein	nein
Fragestellung 4 – Nicotin				
94NNBT011	nein	nein	ja [73]	ja [222]
94NNBT012	nein	nein	ja [155]	ja [222]
96-NNCG-008[a]	nein	nein	ja [35]	nein
96-NNIN-016	nein	nein	ja [156]	ja [222]
97-NITG-001[a]	ja [223]	ja [137] / nein	ja [36]	ja [222]
980-CHC-1013-028	ja [224]	nein	ja [157]	ja [222]
980-CHC-9021-013	nein	nein	ja [158]	ja [222]
98-NNCG-014	ja [225]	nein	ja [159]	ja [222]
98-NNCG-017	nein	nein	ja [74]	ja [222]
98-NNIN-027	nein	nein	ja [160]	ja [222]
A534252[a]	ja [226]	ja [138] / nein	nein	nein
A6431111	nein	ja [139-141]/ ja [140,141]	ja [161]	ja [222]
Abdelghany 2022	ja [64]	ja [142] / ja [142]	nein	nein
Areechon 1988[a]	ja [227]	nein	nein	nein
Bock 2010[a]	ja [228]	nein	nein	nein
Bolliger 2000	ja [72,229]	nein	nein	nein
Campbell 1991[a]	ja [230]	nein	nein	nein
Chan 2011[a]	ja [231]	nein	nein	nein
Chen 2020[a]	ja [199]	ja [117] / ja [117]	nein	nein
CHN-Nicotine Mint Lozenge-002	ja [232]	ja [63] / ja [63]	ja [162]	ja [233]
Cinciripini 1996[a]	ja [234]	nein	nein	nein
Cooper 2005[a]	ja [235]	nein	nein	nein

Tabelle 16: Studienpool der Nutzenbewertung (mehrseitige Tabelle)

Studie	**Verfügbare Dokumente**			
	Vollpublikation (in Fachzeit-schriften)	**Registereintrag / Ergebnisbericht aus Studienregistern**	**Studienbericht aus Herstellerunterlagen (nicht öffentlich zugänglich)**	**Sonstige Dokumente**
Cummins 2016[a]	ja [236]	nein	nein	nein
Daughton 1998	ja [237]	nein	nein	nein
EAGLES / CATS	ja [203-210]	ja [123-126] / ja [123-126]	ja [27,28]	ja [182]
El-Mohandes 2013[a]	ja [238]	ja [143]/ nein	nein	nein
Etter 2002[a]	ja [239-241]	nein	nein	nein
Fagerstrom 1982[a]	ja [242]	nein	nein	nein
Fee 1982[a]	ja [243]	nein	nein	nein
Fiore 1994[a]	ja [244]	nein	nein	nein
Fortmann 1995[a]	ja [245]	nein	nein	nein
Gallagher 2007[a]	ja [246]	nein	nein	nein
Garvey 2000	ja [70]	nein	nein	nein
Gepner 2011 / Piper 2009[a]	ja [247,248]	ja [144] / ja [144]	nein	nein
Gilbert 1989[a]	ja [249]	nein	nein	nein
Gourlay 1995	ja [250]	nein	nein	nein
Hall 1985[a]	ja [251]	nein	nein	nein
Hall 1987[a]	ja [252]	nein	nein	nein
Harackiewicz 1988	ja [62]	nein	nein	nein
Heydari 2012[a]	ja [29]	ja [128] / nein	nein	nein
Hill 1993[a]	ja [253]	nein	nein	nein
Hjalmarson 1984	ja [67]	nein	nein	nein
Hollis 2007[a]	ja [254]	nein	nein	nein
Hotham 2006[a]	ja [255]	nein	nein	nein
Huber 1988[a]	ja [256]	nein	nein	nein
Huber 2003[a]	ja [257]	nein	nein	nein
Hughes 1989	ja [258]	nein	nein	nein
Hughes 1990	ja [259]	nein	nein	nein
Hughes 1991[a]	ja [260,261]	nein	nein	nein
Hughes 1999[a]	ja [262]	nein	nein	nein
Hughes 2003	ja [66]	nein	nein	nein
Hurt 1994[a]	ja [263]	nein	nein	nein
Jamrozik 1984[a]	ja [264]	nein	nein	nein
Jensen 1990	ja [265]	nein	nein	nein
Jorenby 1999	ja [71,266]	nein	nein	nein
Joseph 1996	ja [65]	nein	nein	nein

Tabelle 16: Studienpool der Nutzenbewertung (mehrseitige Tabelle)

Studie	**Verfügbare Dokumente**			
	Vollpublikation (in Fachzeit-schriften)	**Registereintrag / Ergebnisbericht aus Studienregistern**	**Studienbericht aus Herstellerunterlagen (nicht öffentlich zugänglich)**	**Sonstige Dokumente**
Joyce 2008[a]	ja [267]	nein	nein	nein
Killen 1990[a]	ja [268,269]	nein	nein	nein
Killen 1997[a]	ja [270]	nein	nein	nein
Kinnunen 2008[a]	ja [271]	nein	nein	nein
Lerman 2015[a]	ja [30]	ja [132] / ja [132]	nein	nein
Malhotra 2022[a]	ja [272]	nein	nein	nein
McGovern 1992[a]	ja [273]	nein	nein	nein
Moolchan 2005[a]	ja [274]	nein	nein	nein
Niaura 1994[a]	ja [275]	nein	nein	nein
Niaura 1999[a]	ja [276]	nein	nein	nein
NICLIB-9142-001	nein	nein	ja [75]	ja [222]
NICTDP3038	ja [277]	ja [145] / ja [145]	ja [163]	ja [222]
NRA6430015[a]	ja [175,278]	ja [146] / nein	nein	nein
Oncken 2007[a]	ja [177,279]	nein	nein	nein
Oncken 2008[a]	ja [280]	ja [147] / nein	nein	nein
Oncken 2019[a]	ja [281]	ja [148] / ja [148]	nein	nein
Ortega 2011[a]	ja [282]	nein	nein	nein
Pai 2012[a]	ja [283]	nein	nein	nein
Pirie 1992	ja [60]	nein	nein	nein
Pollak 2007[a]	ja [284]	ja [149] / nein	nein	nein
Prapavessis 2007	ja [61]	nein	nein	nein
Puska 1979[a]	ja [285]	nein	nein	nein
Rennard 2006[a]	ja [286]	nein	nein	nein
S1420015	ja [287]	nein	ja [164]	ja [233]
Scherphof 2014[a]	ja [288]	ja [150,151]/ nein	nein	nein
Segnan 1991[a]	ja [178,289]	nein	nein	nein
Shiffman 2002	ja [290-292]	nein	nein	nein
SNAP[a]	ja [293-295]	ja [152,153] /ja [152]	nein	nein
Stein 2013	ja [31]	ja [135] / ja [135]	nein	nein
T89NT01	ja [179,296-298]	nein	ja [165]	ja [222]
T89NT07	ja [299]	nein	ja [76]	ja [222]
T90NI01	nein	nein	ja [69]	ja [222]
T90NI02	nein	nein	ja [166]	ja [222]
T90NI03	ja [300]	nein	ja [167]	ja [222]

Tabelle 16: Studienpool der Nutzenbewertung (mehrseitige Tabelle)

Studie	Verfügbare Dokumente			
	Vollpublikation (in Fachzeit-schriften)	**Registereintrag / Ergebnisbericht aus Studienregistern**	**Studienbericht aus Herstellerunterlagen (nicht öffentlich zugänglich)**	**Sonstige Dokumente**
T91NI04	ja [301]	nein	ja [168]	ja [222]
T91NT08	nein	nein	ja [77]	ja [222]
T92NNIN002	ja [302]	nein	ja [169]	ja [222]
T92NNIN003	ja [303]	nein	ja [170]	ja [222]
T93NNPA004	ja [304]	nein	ja [78]	ja [222]
Tonnesen 2012	ja [79]	nein	nein	nein
Uyar 2007[a]	ja [305]	nein	nein	nein
Wisborg 2000[a]	ja [306]	nein	nein	nein
Wong 1999	ja [68]	nein	nein	nein
Yudkin 2003[a]	ja [176,307]	nein	nein	nein

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.
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.

pU: pharmazeutischer Unternehmer

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[a]
Dogar 2020	RCT, doppelblind, parallel	erwachsene[b] 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[c]	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

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.
b. > 18 Jahre in Bangladesch und > 15 Jahre in Pakistan
c. Rekrutierungszeitraum

k. A.: keine Angabe; N: Anzahl randomisierter bzw. eingeschlossener Raucherinnen und Raucher; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; UE: unerwünschtes Ereignis

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

Studie **Gruppe**	**N**[a]	**Alter** **[Jahre]** **MW (SD)**	**Alter** **[12–17 / 18–65 / > 65 Jahre]** **%**	**Geschlecht** **[w / m]** **%**	**Abstammung** **[weiß / schwarz / asiatisch / andere]** **%**
Dogar 2020					
Cytisin	1239	43 (14)	k. A.	1 / 99	k. A.
Placebo	1233	42 (14)	k. A.	1 / 99	k. A.
Vinnikov 2008					
Cytisin	85	38 (8)	k. A.	1 / 99	k. A.
Placebo	86	39 (10)	k. A.	5 / 95	k. A.
West 2011					
Cytisin	370	48 (13)	k. A.	51[b] / 49	k. A.
Placebo	370	49 (13)	k. A.	56[b] / 44	k. A.

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) Racherinnen und Raucher; SD: Standardabweichung; w: weiblich

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

Studie **Gruppe**	**N[a]**	**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[b]] %**	**Studien- / Therapie-abbruch n (%)**
Dogar 2020							
Cytisin	1239	23,4 (14,2)	11,1 (8,1)	74[c] / 26	k. A.	k. A.	51 (4[c]) / k. A.
Placebo	1233	23,3 (13,8)	11,0 (9,0)	73[c] / 27	k. A.	k. A.	46 (4[c]) / k. A.
Vinnikov 2008							
Cytisin	85	19,8 (7,7)	21,7 (6,9)	MW (SD): 3,4 (3,3)	5,3 (1,4)	0[c] / 85[c] / 15[c]	10 (12[c]) / k. A.
Placebo	86	17,7 (7,5)	21,9 (7,0)	MW (SD): 3,2 (3,2)	5,3 (1,7)	3[c] / 77[c] / 20[c]	16 (19[c]) / k. A.
West 2011							
Cytisin	370	28,1 (11,6)	23,0 (8,7)	17[c] / 83	6,3 (2,1)	k. A.	79 (21[c]) / 18 (5[c])
Placebo	370	28,6 (11,7)	22,5 (9,6)	19[c] / 81	6,1 (2,2)	k. A.	89 (24[c]) / 12 (3[c])

a. Anzahl randomisierter Raucherinnen und Raucher. Werte, die auf anderen Personenzahlen basieren, werden in der entsprechenden Spalte gekennzeichnet, wenn Abweichung relevant
b. Im FTZA können Werte zwischen 0 und 10 erreicht werden, im FTQ können Werte zwischen 0 und 11 erreicht werden.
c. eigene Berechnung

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

Tabelle 20: Angaben zu Vorerkrankungen (Cytisin)

Studie Gruppe	N[a]	COPD n (%)	Asthma n (%)	Kardiovaskuläre Erkrankungen n (%)	Diabetes mellitus n (%)	Psychiatrische Erkrankungen n (%)	Depression n (%)	Schizophrenie oder schizoaffektive Störung n (%)	Suchterkrankungen n (%)
Dogar 2020									
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.
Vinnikov 2008									
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.
West 2011									
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 (mehrseitige Tabelle)

Studie	Studien-design	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Personen)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte[a]
A3051007 / A3051018	RCT, doppelblind, parallel	erwachsene Raucherinnen und Raucher ohne schwere Erkrankungen	Vareniclin (N = 518) ▪ 1 mg/Tag ohne Titration (N = 129)[b] ▪ 1 mg/Tag (N = 130)[b] ▪ 2 mg/Tag ohne Titration (N = 129)[b] ▪ 2 mg/Tag (N = 130) Placebo (N = 129)	Screening: k. A. Behandlung: 12 Wochen Beobachtung: 52 Wochen (12 Wochen Hauptstudie + 40 Wochen Extensionsstudie A3051018[c])	10 Zentren in den USA Hauptstudie: 09/2001–10/2002 Extension: 12/2001–07/2003	Hauptstudie: primär: 4-wöchige-Abstinenzrate (Woche 9-12 und Woche 4-7) sekundär: gesundheitsbezogene Lebensqualität, UEs Extension: 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)[b] 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)[b] 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 (mehrseitige Tabelle)

Studie	Studien-design	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Personen)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte[a]
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 (mehrseitige Tabelle)

Studie	**Studien-design**	**Population**	**Interventionen (Zahl der randomisierten Personen)**	**Studiendauer**	**Ort und Zeitraum der Durchführung**	**Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte[a]**
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 (mehrseitige Tabelle)

Studie	Studien-design	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Personen)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte[a]
EAGLES / CATS	RCT, doppelblind, parallel	erwachsene Raucherinnen und Raucher ▪ Kohorte mit stabiler psychiatrischer Erkrankung oder ▪ Kohorte ohne psychiatrische Erkrankung	Vareniclin (N = 2037) Bupropion (N = 2034)[b] Nicotin transdermales Pflaster (N = 2038)[b] Placebo (N = 2035)	Screening: k. A. Behandlung: 12 Wochen Beobachtung: 24 Wochen (optionale 28-wöchige Nachbeobachtung in der Extensionsstudie CATS[c])	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)	Hauptstudie: primär: neuropsychiatrische UEs sekundär: dauerhafte Rauchfreiheit, Morbidität, UEs Extension: 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

a. Primäre Endpunkte beinhalten Angaben ohne Berücksichtigung der Relevanz für diese Nutzenbewertung. Sekundäre Endpunkte beinhalten ausschließlich Angaben zu patientenrelevanten verfügbaren Endpunkten für diese Nutzenbewertung.
b. Der Arm ist für die vorliegende Fragestellung nicht relevant und wird in den weiteren Tabellen nicht mehr aufgeführt.
c. An der Extensionsstudie durften auch Raucherinnen und Raucher teilnehmen, welche die 12 Wochen Behandlung nicht abgeschlossen, oder mit dem Rauchen nicht aufgehört hatten.

COPD: chronisch obstruktive Lungenerkrankung; k. A.: keine Angabe; N: Anzahl randomisierter Raucherinnen und Raucher; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; UE: unerwünschtes Ereignis

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[a]
ANRS144 Inter-ACTIV	RCT, doppelblind, parallel	erwachsene Raucherinnen und Raucher mit HIV	Vareniclin (N = 123) Placebo (N = 125)	Screening: 4 Wochen Behandlung: 12 Wochen[b] 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)[c]	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)[c]	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[a]
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[d], parallel	erwachsene Raucherinnen und Raucher in Methadonbe-handlung	Vareniclin (N = 137) Placebo (N = 45) Nicotin transdermales Pflaster / Nikotinkaugummi (N = 133)[c]	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

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.
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.
c. Der Arm ist für die vorliegende Fragestellung nicht relevant und wird in den weiteren Tabellen nicht mehr aufgeführt.
d. gilt nur für den Vergleich Vareniclin vs. Placebo

HIV: humanes Immundefizienzvirus; k. A.: keine Angabe; N: Anzahl randomisierter bzw. eingeschlossener Raucherinnen und Raucher; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; UE: unerwünschtes Ereignis

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

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

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

Studie **Gruppe**	**N**[a]	**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[b] / 3	34[b] / 66[b]	31 / 8 / 5 / 57
A3051095					
Vareniclin	493	44 (13)	0 / 94[b, c] / 6[d]	40 / 60	68 / 6 / 21 / 4
Placebo	166	43 (12)	0 / 95[b, c] / 5[d]	40 / 60	68 / 5 / 22 / 6
A3051122					
Vareniclin	256	45 (11)	0 / 98[b,c] / 2[d]	62[b] / 38[b]	89 / 10 / 0 / 1
Placebo	269	47 (11)	0 / 96[b,c] / 4[d]	63[b] / 37[b]	88 / 9 / < 1 / 2
EAGLES / CATS					
Vareniclin	2037	47 (12)	0 / 93[b, c] / 7[d]	55 / 45	83 / 14 / 1 / 2
Placebo	2035	46 (12)	0 / 94[b, c] / 6[d]	57 / 43	81 / 14 / 1 / 3[e]
A3051139					
Vareniclin	251	48 (11)	0 / 92[b, c] / 8[d]	50[b] / 50[b]	95 / 4 / 1 / < 1
Placebo	247	47 (11)	0 / 95[b, c] / 5[d]	51[b] / 49[b]	91 / 5 / 3 / 1

a. Anzahl randomisierter Raucherinnen und Raucher. Werte, die auf anderen Personenzahlen basieren, werden in der entsprechenden Spalte gekennzeichnet, wenn Abweichung relevant
b. eigene Berechnung
c. Alter: 18–64
d. Alter: ≥ 65
e. Bei 1 Person wurde die Abstammung mit „nicht spezifiziert“ angegeben.

m: männlich; MW: Mittelwert; N: Anzahl randomisierter (bzw. eingeschlossener) Raucherinnen und Raucher; SD: Standardabweichung; w: weiblich

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

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

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

Studie **Gruppe**	**N**[a]	**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]**[b] **%**	**Studien- / Therapieabbruch n (%)**
A3051080							
Vareniclin	394	25,0 [1,0; 57,0]	21,1 [3,0; 90,0]	54 / 25 / 7 / 13	6,0 (2,2)	15[c] / 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[c] / k. A. / k. A.	42 (21) / 44 (22)
A3051095							
Vareniclin	493	26,0 [2; 57]	19,8 [3; 70]	33 / 31 / 13 / 23	5,6 (2,2)	17[c] / 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[c] / k. A. / k. A.	24 (15) / 34 (21)
A3051122							
Vareniclin	256	26,0 [1; 55]	18,4 [2; 40]	18 / 23 / 18 / 40	5,9 (1,9)	10[c] / 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[c] / k. A. / k. A.	90 (33) / 83 (31)
EAGLES / CATS							
Vareniclin	2037	28,4 [2; 64][c]	18,0 [1; 80][c, d]	76 / 19 / 5[c, g]	5,8 (2,0)	13 / 49 / 38	970 (48)[c] / 451 (22)
Placebo	2035	28,3 [2; 62][c]	18,0 [1; 117][c, d]	78 / 18 / 5[c, g]	5,7 (2,0)	15 / 48 / 37	1028 (51)[c] / 486 (24)
A3051139							
Vareniclin	251	30,2 [4; 60]	19,3 [2; 60]	0 / 8 / 15 / 77	5,4 (2,0)	16[c] / 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[c] / k. A. / k. A.	101 (41) / 76 (31)

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

Studie **Gruppe**	**N[a]**	**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][b]** **%**	**Studien- / Therapieabbruch n (%)**
a. Anzahl randomisierter Raucherinnen und Raucher. Werte, die auf anderen Personenzahlen basieren, werden in der entsprechenden Spalte gekennzeichnet, wenn Abweichung relevant b. Im FTZA können Werte zwischen 0 und 10 erreicht werden, im FTQ können Werte zwischen 0 und 11 erreicht werden. c. eigene Berechnung d. im letzten Monat e. 0 / ≥ 1 f. Diskrepanz mit Projektdatenbank g. 0 / 1 / ≥ 2 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							

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

Studie **Gruppe**	**N[a]**	**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 (%)**
A3051007 / A3051018									
Vareniclin	130	17 (13)[b, c]	6 (5)[b, c]	koronare Herzkrankheit / Angina Pectoris: 0 (0)[b, c] Herzinfarkt: k. A. Bluthochdruck: 6 (5)[b, c] periphere Gefäßerkrankung / pAVK: 0 (0)[b, c]	0 (0)[b, c]	30 (23[b])[d] / 2 (2[b])[d]	4 (3)[b, c]	k. A.	Amphetamine und andere Psychostimulanzien: 1 (< 1)[b, c] Cannabis: 3 (2)[b, c] Kokain: 2 (2)[b, c] Opioide und andere Drogen: 1 (< 1)[b, c] Opioide: 0 (0)[b, c] andere und Alkohol, unspezifisch: 5 (4)[b, c]
Placebo	129	29 (24)[b, c]	10 (8)[b, c]	koronare Herzkrankheit / Angina Pectoris: 1 (< 1)[b, c] Herzinfarkt: k. A Bluthochdruck: 3 (2)[b, c] periphere Gefäßerkrankung / pAVK: 0 (0)[b, c]	4 (3)[b, c]	29 (24[b])[d] / 5 (4[b])[d]	4 (3)[b, c]	k. A.	Amphetamine und andere Psychostimulanzien: 2 (2)[b, c] Cannabis: 1 (< 1)[b, c] Kokain: 5 (4)[b, c] Opioide und andere Drogen: 0 (0)[b, c] Opioide: 1 (< 1)[b, c] andere und Alkohol, unspezifisch: 8 (7)[b, c]

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

Studie Gruppe	N[a]	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 (%)
A3051028									
Vareniclin	352	5 (1)[b, c]	21 (6)[b, c]	koronare Herzkrankheit / Angina Pectoris: 0 (0)[b, c] Herzinfarkt: 1 (< 1)[b, c] Bluthochdruck: 37 (11)[b, c] periphere Gefäßerkrankung / pAVK: 1 (< 1)[b, c]	Diabetes mellitus: 0 (0)[b, c] Diabetes mellitus, nicht insulin-abhängig: 2 (< 1)[b, c]	27 (8) / 17 (5)	13 (4)[b, c]	0 (0)[b, c, e]	Alkohol: 11 (3)[b, c] Medikamente: 1 (< 1)[b, c]
Placebo	344	8 (2)[b, c]	12 (3)[b, c]	koronare Herzkrankheit / Angina Pectoris: 0 (0)[b, c] Herzinfarkt: 5 (1)[b, c] Bluthochdruck: 31 (9)[b, c] periphere Gefäßerkrankung / pAVK: 2 (< 1)[b, c]	Diabetes mellitus: 1 (< 1)[b, c] Diabetes mellitus, nicht insulin-abhängig: 0 (0)[b, c]	37 (11) / 22 (6)	20 (6)[b, c]	1 (< 1)[b, c, e]	Alkohol: 17 (5)[b, c] Medikamente: 1 (< 1)[b, c]

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

Studie Gruppe	N[a]	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 (%)
A3051036									
Vareniclin	344	2 (< 1)[b, c]	11 (3)[b, c]	koronare Herzkrankheit / Angina Pectoris: 1 (< 1)[b, c] Herzinfarkt: 2 (< 1)[b, c] Bluthochdruck: 29 (8)[b, c] periphere Gefäßerkrankung / pAVK: 1 (< 1)[b, c]	0 (0)[b, c]	18 (5) / 21 (6)	Depression: 12 (3)[b, c] Major Depression: 0 (0)[b, c]	k. A.	Alkohol: 5 (1)[b, c]
Placebo	341	0 (0)[b, c]	15 (4)[b, c]	koronare Herzkrankheit / Angina Pectoris: 0 (0)[b, c] Herzinfarkt: 1 (< 1)[b, c] Bluthochdruck: 33 (10)[b, c] periphere Gefäßerkrankung / pAVK: 0 (0)[b, c]	0 (0)[b, c]	21 (6) / 25 (7)	Depression: 15 (4)[b, c] Major Depression: 1 (< 1)[b, c]	k. A.	Alkohol: 7 (2)[b, c]

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

Studie Gruppe	N[a]	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 (%)
A3051045									
Vareniclin	126	0 (0)[b, c]	2 (2)[b, c]	koronare Herzkrankheit / Angina Pectoris: 0 (0)[b, c] Herzinfarkt: k. A. Bluthochdruck: 13 (10)[b, c] periphere Gefäßerkrankung / pAVK: k. A.	5 (4)[b, c]	2 (2) / 9 (7)	0 (0)[b, c]	k. A.	k. A.
Placebo	124	5 (4)[b, c]	2 (2)[b, c]	koronare Herzkrankheit / Angina Pectoris: 1 (< 1)[b, c] Herzinfarkt: k. A. Bluthochdruck: 11 (9)[b, c] periphere Gefäßerkrankung / pAVK: k. A.	9 (7)[b, c]	5 (4) / 7 (6)	1 (< 1)[b, c]	k. A.	k. A.

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

Studie Gruppe	N[a]	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 (%)
A3051049									
Vareniclin	353	38 (11)[b, c]	18 (5)[b, c]	koronare Herzkrankheit / Angina Pectoris: 188 (53)[b, c] Herzinfarkt: 161 (46)[b, c] Bluthochdruck: 195 (55)[b, c] periphere Gefäßerkrankung / pAVK: 82 (23)[b, c]	48 (14)[b, c]	27 (8[b]) / 14 (4[b])	11 (3)[b, c]	k. A.	Medikamente: 1 (< 1)[b, c]
Placebo	350	28 (8)[b, c]	20 (6)[b, c]	koronare Herzkrankheit / Angina Pectoris: 168 (48)[b, c] Herzinfarkt: 183 (52)[b, c] Bluthochdruck: 197 (56)[b, c] periphere Gefäßerkrankung / pAVK: 92 (26)[b, c]	59 (17)[b, c]	23 (7[b]) / 15 (4[b])	12 (3)[b, c]	k. A.	Medikamente: 0 (0)[b, c]

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

Studie Gruppe	N[a]	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 (%)
A3051054									
Vareniclin	250	246 (> 99)[b, c]	13 (5)[b, c]	koronare Herzkrankheit / Angina Pectoris: 8 (3)[b, c] Herzinfarkt: 4 (2)[b, c] Bluthochdruck: 69 (28)[b, c] periphere Gefäßerkrankung / pAVK: 1 (< 1)[b, c]	Diabetes mellitus: 8 (3)[b, c] Typ 2 Diabetes mellitus: 5 (2)[b, c]	32 (13[b]) / 34 (14[b])	19 (8)[b, c]	k. A.	Alkohol: 10 (4)[b, c] Medikamente: 3 (1)[b, c]
Placebo	254	251 (100)[b, c]	9 (4)[b, c]	koronare Herzkrankheit / Angina Pectoris: 6 (2)[b, c] Herzinfarkt: 5 (2)[b, c] Bluthochdruck: 51 (20)[b, c] periphere Gefäßerkrankung / pAVK: 5 (2)[b, c]	Diabetes mellitus: 4 (2)[b, c] Typ 2 Diabetes mellitus: 5 (2)[b, c]	44 (18[b]) / 33 (13[b])	23 (9)[b, c]	k. A.	Alkohol: 7 (3)[b, c] Medikamente: 1 (< 1)[b, c]

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

Studie Gruppe	N[a]	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 (%)
A3051055									
Vareniclin	165	1 (< 1)[b, c]	4 (2)[b, c]	koronare Herzkrankheit / Angina Pectoris: 1 (< 1)[b, c] Herzinfarkt: 1 (< 1)[b, c] Bluthochdruck: 12 (7)[b, c] periphere Gefäßerkrankung / pAVK: k. A.	3 (2)[b, c]	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
Placebo	168	1 (< 1)[b, c]	4 (2)[b, c]	koronare Herzkrankheit / Angina Pectoris: 0 (0)[b, c] Herzinfarkt: 1 (< 1)[b, c] Bluthochdruck: 12 (7)[b, c] periphere Gefäßerkrankung / pAVK: k. A.	4 (2)[b, c]	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.

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

Studie Gruppe	N[a]	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 (%)
A3051080									
Vareniclin	394	6 (2)[b, c]	22 (6)[b, c]	koronare Herzkrankheit / Angina Pectoris: 1 (< 1)[b, c] Herzinfarkt: 1 (< 1)[b, c] Bluthochdruck: 66 (17)[b, c] periphere Gefäßerkrankung: 11 (3)[b, c] pAVK: 1 (< 1)[b, c]	15 (4)[b, c]	6 (2) / 14 (4)	4 (1)[b, c]	k. A.	Alkohol: 2 (< 1)[b, c] andere Abhängigkeit: 0 (0)[b, c]
Placebo	199	3 (2)[b, c]	10 (5)[b, c]	koronare Herzkrankheit / Angina Pectoris: 1 (< 1)[b, c] Herzinfarkt: 0 (0) [b, c] Bluthochdruck: 38 (19)[b, c] periphere Gefäßerkrankung: 2 (1)[b, c] pAVK: 0 (0)[b, c]	7 (4)[b, c]	3 (2) / 4 (2)	1 (< 1)[b, c]	k. A.	Alkohol: 0 (0)[b, c] andere Abhängigkeit: 1 (< 1)[b, c]

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

Studie Gruppe	N[a]	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 (%)
A3051095									
Vareniclin	493	10 (2)[b, c]	16 (3)[b, c]	koronare Herzkrankheit / Angina Pectoris: 3 (< 1)[b, c] Herzinfarkt: 4 (< 1)[b, c] Bluthochdruck: 75 (15)[b, c] periphere Gefäßerkrankung: 2 (< 1)[b, c] pAVK: 1 (< 1)[b, c]	Diabetes mellitus: 6 (1)[b, c] Typ 2 Diabetes mellitus: 7 (1)[b, c]	49 (10) / 20 (4)	33 (7)[b, c]	k. A.	Alkohol: 3 (< 1)[b, c] Medikamente: 1 (< 1)[b, c]
Placebo	166	2 (1)[b, c]	11 (7)[b, c]	koronare Herzkrankheit / Angina Pectoris: 3 (2)[b, c] Herzinfarkt: 1 (< 1)[b, c] Bluthochdruck: 19 (12)[b, c] periphere Gefäßerkrankung: 0 (0)[b, c] pAVK: 0 (0)[b, c]	Diabetes mellitus: 3 (2)[b, c] Typ 2 Diabetes mellitus: 3 (2)[b, c]	15 (9) / 5 (3)	11 (7)[b, c]	k. A.	Alkohol: 0 (0)[b, c] Medikamente: 0 (0)[b, c]

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

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

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

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

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

Studie Gruppe	N[a]	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 (%)
A3051139									
Vareniclin	251	17 (7)[b, c]	26 (10)[b, c]	koronare Herzkrankheit: 3 (1)[b, c] Angina Pectoris: 3 (1)[b, c] Herzinfarkt: 7 (3)[b, c] Bluthochdruck: 38 (15)[b, c] periphere Gefäßerkrankung: 1 (< 1)[b, c] pAVK: 2 (< 1)[b, c]	Diabetes mellitus: 2 (< 1)[b, c] Typ 2 Diabetes mellitus: 11 (4)[b, c]	31 (12) / 18 (7)	Depression: 22 (9)[b, c] Major Depression: 1 (< 1)[b, c]	k. A.	Alkohol: 2 (< 1)[b, c] Medikamente: 1 (< 1)[b, c]
Placebo	247	13 (5)[b, c]	16 (7)[b, c]	koronare Herzkrankheit: 2 (< 1)[b, c] Angina Pectoris: 3 (1)[b, c] Herzinfarkt: 5 (2)[b, c] Bluthochdruck: 46 (19)[b, c] periphere Gefäßerkrankung: 2 (< 1)[b, c] pAVK: 0 (0)[b, c]	Diabetes mellitus: 4 (2)[b, c] Typ 2 Diabetes mellitus: 10 (4)[b, c]	25 (10) / 27 (11)	Depression: 11 (4)[b, c] Major Depression: 0 (0)[b, c]	k. A.	Alkohol: 4 (2)[b, c] Medikamente: 2 (< 1)[b, c]

a. Anzahl randomisierter Raucherinnen und Raucher. Werte, die auf anderen Personenzahlen basieren, werden in der entsprechenden Spalte gekennzeichnet, wenn Abweichung relevant
b. eigene Berechnung
c. berechnet aus Angaben zu Vorerkrankungen in der Vergangenheit und aktuellen Vorerkrankungen
d. neurotische Erkrankungen, Persönlichkeitsstörungen, nicht-psychotische mentale Erkrankungen und Psychosen
e. Schizophrenie, paranoider Typ
f. Major Depression war Einschlusskriterium der Studie. Es bleibt unklar warum sich dieses Kriterium nicht in den angegebenen Patientencharakteristika widerspiegelt.

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

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

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

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

Studie **Gruppe**	**N[a]**	**Alter** **[Jahre]** **MW (SD)**	**Alter** **[12–17/18–65/> 65 Jahre]** **%**	**Geschlecht** **[w / m]** **%**	**Abstammung** **[weiß / schwarz / asiatisch / andere]** **%**
Placebo	45	41 (11)	k. A.	38[b] / 62	76 / 7 / 0 / 18[b]

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 (mehrseitige Tabelle)

Studie **Gruppe**	**N[a]**	**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[b]] %**	**Studien- / Therapie-abbruch n (%)**
ANRS144 Inter-ACTIV							
Vareniclin	123	27 (9)	19 (7)	k. A. / 84[c]	5,2 (2)	k. A.	52 (42)[d] / 36 (29[d])
Placebo	125	25 (9)	21 (9)	k. A. / 81[c]	5,5 (2)	k. A.	44 (35)[d] / 34 (27[d])
Ashare 2019							
Vareniclin	89	31,8 (10,8)	11,2 (6,6)[e]	MW (SD)[f]: 8,8 (52,9)	k. A.	k. A.	24 (27)[d] / 17 (19)[d]
Placebo	90	31,1 (11,0)	11,8 (9,0)[e]	MW (SD)[f]: 4,9 (12,3)	k. A.	k. A.	14 (16)[d] / 12 (13)[d]
Cinciripini 2013							
Vareniclin	86	k. A.	19,2 (8,5)	MW (SD): 4,2 (4,3)	4,5 (2,2)	k. A.	21 (24[d]) / 12 (14[d])
Placebo	106	k. A.	19,7 (9,8)	MW (SD): 3,5 (3,6)	4,4 (2,2)	k. A.	30 (28 [d]) / 17 (16[d])
Cinciripini 2018							
Vareniclin	166	k. A.	19,0 (9,5)	k. A.	4,7 (2,0)	k. A.	48 (29[d]) / 29 (17)
Placebo	56	k. A.	19,7 (11,2)	k. A.	5,3 (2,2)	k. A.	20 (36[d]) / 11 (20)
DIASMOKE							
Vareniclin	150	42 [35–48][g]	25 [20–35][g]	44 / 56[c]	6 [4–8][g]	k. A.	56 (37)[d] / 40 (27[d])
Placebo	150	41 [35–47][g]	25 [20–40][g]	50 / 50[c]	6 [5–8][g]	k. A.	58 (39)[d] / 45 (30[d])
EVITA							
Vareniclin	151	35,1 (11,4)	21,9 (10,9)	k. A.	k. A.	20 / 51 / 29	38 (25) / 27 (18)[d]
Placebo	151	36,7 (11,8)	21,0 (10,3)	k. A.	k. A.	19 / 52 / 29	45 (30) / 28 (19)[d]
Niaura 2008							
Vareniclin	160	24,9 [4; 50]	22,2 [10; 60][h]	11 / 89[c]	5,4 (k. A.)	k. A.	55 (34)[d] / 51 (32)[d]
Placebo	160	25,7 [2; 46]	22,3 [6; 60][h]	12 / 88[c]	5,4 (k. A.)	k. A.	56 (35)[d] / 58 (36)[d]

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

Studie **Gruppe**	**N[a]**	**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[b]] %**	**Studien- / Therapie-abbruch n (%)**
Stein 2013							
Vareniclin	137	22,8 (10,1)	19,5 (8,5)	k. A.	5,6 (2,1)	k. A.	22 (16[d]) / k. A.
Placebo	45	23,0 (11,3)	21,1 (10,4)	k. A.	6,0 (2,4)	k. A.	10 (22[d]) / k. A.

a. Anzahl randomisierter Raucherinnen und Raucher. Werte, die auf anderen Personenzahlen basieren, werden in der entsprechenden Spalte gekennzeichnet, wenn Abweichung relevant
b. Im FTZA können Werte zwischen 0 und 10 erreicht werden, im FTQ können Werte zwischen 0 und 11 erreicht werden.
c. 0 / ≥ 1
d. eigene Berechnung
e. in den letzten 7 Tagen
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.
g. Median [Q1–Q3]
h. im letzten Monat

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

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

Studie **Gruppe**	**N[a]**	**COPD** **n (%)**	**Asthma** **n (%)**	**Kardiovaskuläre Erkrankungen** **n (%)**	**Diabetes mellitus** **n (%)**	**Psychiatrische Erkrankungen** **n (%)**	**Depression** **n (%)**	**Schizophrenie oder schizoaffektive Störung** **n (%)**	**Suchterkrankungen** **n (%)**
ANRS144 Inter-ACTIV									
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.
Ashare 2019									
Vareniclin	89	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	injizierbare Substanzen in der Vergangenheit: 3 (3) / aktuell: k. A. Alkohol in der Vergangenheit: 4 (4) / aktuell: 2 (2) Substanzabhängigkeit in der Vergangenheit: 12 (13) / aktuell: 6 (7)
Placebo	90	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	injizierbare Substanzen in der Vergangenheit: 4 (4) / aktuell: k. A. Alkohol in der Vergangenheit: 1 (1) / aktuell: 3 (3) Substanzabhängigkeit in der Vergangenheit: 11 (12) / aktuell: 3 (3)
Cinciripini 2013									
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) (mehrseitige Tabelle)

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

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

Studie **Gruppe**	**N[a]**	**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.	Angina Pectoris: 7 (5) Herzinfarkt: ST-Streckenhebung: 83 (55) / Nicht-ST-Streckenhebung: 61 (40) Bluthochdruck: 70 (46) periphere Gefäßerkrankung / pAVK: k. A.	26 (17)	k. A.	9 (6)	k. A.	k. A.
Niaura 2008									
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.
Stein 2013									
Vareniclin	137	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.[c]
Placebo	45	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.[c]

a. Anzahl randomisierter Raucherinnen und Raucher. Werte, die auf anderen Personenzahlen basieren, werden in der entsprechenden Spalte gekennzeichnet, wenn Abweichung relevant
b. alle Studienteilnehmenden mit Diabetes mellitus Typ 2
c. Alle Studienteilnehmenden befanden sich in einer Methadonbehandlung.

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

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[a]
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 (mehrseitige Tabelle)

Studie	**Studien-design**	**Population**	**Interventionen (Zahl der randomisierten Personen)**	**Studiendauer**	**Ort und Zeitraum der Durchführung**	**Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte[a]**
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[b] ▪ 2mg (N = 65) ▪ 4 mg (N = 140) Placebokaugummi[b] ▪ 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 (mehrseitige Tabelle)

Studie	Studien-design	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Personen)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte[a]
98-NNCG-017	RCT, doppelblind, parallel	erwachsene Raucherinnen und Raucher ohne schwere kardiovaskuläre Erkrankungen	Nicotinkaugummi[b] ▪ 2 mg (N = 61) ▪ 4 mg (N = 157) Placebokaugummi[b] ▪ 2 mg (N = 65) ▪ 4 mg (N = 153)	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 ▪ Kohorte mit stabiler psychiatrischer Erkrankung oder ▪ Kohorte ohne psychiatrische Erkrankung	Vareniclin (N = 2037)[c] Bupropion (N = 2034)[c] 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[d])	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)	Hauptstudie: primär: neuropsychiatrische UEs sekundär: dauerhafte Rauchfreiheit, Morbidität, UEs Extension: primär: kardiovaskuläre UEs sekundär: dauerhafte Rauchfreiheit, UEs

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[a]
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[b] ▪ 2 mg (N = 106) ▪ 4 mg (N = 86) Placebokaugummi[b] ▪ 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 (mehrseitige Tabelle)

Studie	Studien-design	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Personen)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte[a]
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[e] 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[e] 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[e] 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[e] sekundär: dauerhafte Rauchfreiheit, UEs

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[a]
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)[f] 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 (mehrseitige Tabelle)

Studie	Studien-design	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Personen)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte[a]
T93NNPA004	RCT, doppelblind, parallel	erwachsene Raucherinnen und Raucher ohne schwere Erkrankungen	Behandlung 26 Wochen: ▪ Nicotin 25 mg transdermales Pflaster (N = 715) ▪ Nicotin 15 mg transdermales Pflaster (N = 715) ▪ Placebo transdermales Pflaster (N = 714) Behandlung 12 Wochen: ▪ Nicotin 25 mg transdermales Pflaster (N = 715) ▪ Nicotin 15 mg transdermales Pflaster 8 (N = 716)	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	Nicotinlutschtablette[b] ▪ 2 mg (N = 241) ▪ 4 mg (N =120) Placebolutschtablette[b] ▪ 2 mg (N = 242) ▪ 4 mg (N = 120)	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[g] ▪ 2 mg (N = 819) ▪ 4 mg (N = 830) Placebokaugummi[g] ▪ 2 mg (N = 817) ▪ 4 mg (N = 831)	Screening: 2 Wochen Behandlung: 16 Wochen Beobachtung: 6 Monate[h]	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 (mehrseitige Tabelle)

Studie	Studien-design	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Personen)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte[a]

a. Primäre Endpunkte beinhalten Angaben ohne Berücksichtigung der Relevanz für diese Nutzenbewertung. Sekundäre Endpunkte beinhalten ausschließlich Angaben zu patientenrelevanten verfügbaren Endpunkten für diese Nutzenbewertung.
b. Die Studienteilnehmerinnen und Studienteilnehmer wurden vor Randomisierung gemäß ihrer Tabakabhängigkeit der 2 mg Dosis bzw. der 4 mg Dosis zugeordnet.
c. Der Arm ist für die vorliegende Fragestellung nicht relevant und wird in den weiteren Tabellen zu dieser Fragestellung nicht mehr aufgeführt.
d. An der Extensionsstudie durften auch Personen teilnehmen, welche die 12 Wochen Behandlung nicht abgeschlossen, oder mit dem Rauchen nicht aufgehört hatten.
e. unterschiedliche Angaben zur Definition des primären Endpunkts im Studienbericht (Abstinenzrate oder Rückfall)
f. diskrepante Angaben im Studienbericht (N = 149 bzw. N = 150)
g. Die Auswahl der Dosierung erfolgte vor Randomisierung durch die Studienteilnehmer anhand der Hinweise auf den Kaugummiverpackungen.
h. Studienteilnehmer, die nach 8 Wochen nicht mit dem Rauchen aufgehört hatten wurden aus der Studie ausgeschlossen.

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

Tabelle 30: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien (Investigator-initiierte Studien) – 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[a]**
Abdelghany 2022	RCT, einfach verblindet, parallel	erwachsene Raucherinnen und Raucher ohne chronische Vorerkrankungen	Nicotinkaugummi[b] (N = 25) Bupropion (N = 25)[c] Nicotinkaugummi[b] + Bupropion (N = 25)[c] Placebotablette (N = 25)	Screening: k. A. Behandlung: 12 Wochen[d] Beobachtung: 6 Monate	1 Zentrum in Ägypten 04/2015—07/2017	primär: Rauchstatus[e] (Monat 3) sekundär: dauerhafte Rauchfreiheit, UEs
Bolliger 2000	RCT, doppelblind, parallel	erwachsene, gesunde Raucherinnen und Raucher	Nicotininhalator (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 gerauchter 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[b] ▪ 2 mg (N = 202) ▪ 4 mg (N = 203) Placebo (N = 203)	Screening: k. A. Behandlung: mindestens 2 Monate Beobachtung: 12 Monate	USA[f] Zeitraum: k. A.	primär / sekundär[g]: dauerhafte Rauchfreiheit (Monat 12), Morbidität, UEs

Tabelle 30: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien (Investigator-initiierte Studien) – 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[a]**
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[h]	Nicotin transdermales Pflaster (N = 315) Placebo transdermales Pflaster (N = 314)	Screening: k. A. Behandlung: 12 Wochen Beobachtung: 26 Wochen	Australien[f] 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[i] (N = 99) nur Manual zur Selbsthilfe[i] (N = 52) Broschüre mit Tipps zum Rauchstopp[j] (N = 46)[c]	Screening: k. A. Behandlung (Nicotinkaugummi): bis 6 Monate Beobachtung: 12 Monate	2 Zentren in den USA Zeitraum: k. A.	primär / sekundär[g]: 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[g]: dauerhafte Rauchfreiheit (Monat 6 und 12), UEs

Tabelle 30: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien (Investigator-initiierte Studien) – 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[a]**
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[k]	primär / sekundär[g]: dauerhafte Rauchfreiheit (Monat 6 und 12), UEs
Hughes 1990	RCT, doppelblind, parallel	erwachsene Raucherinnen und Raucher	Nicotinkaugummi ▪ 0,5 mg (N = 20)[c] ▪ 2 mg (N = 20) ▪ 4 mg (N = 19) Placebokaugummi (N = 19)	Screening: k. A. Behandlung: mindestens 3 Monate Beobachtung: 9 Monate	USA[f] Zeitraum: k. A.	primär / sekundär[g]: dauerhafte Rauchfreiheit (Monat 6), UEs
Hughes 2003	RCT, parallel[l]	erwachsene Raucherinnen und Raucher mit früherer Alkoholabhängigkeit[m]	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)[c] 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 (mehrseitige Tabelle)

Studie	Studien-design	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Personen)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte[a]
Jorenby 1999	RCT, doppelblind, parallel	erwachsene Raucherinnen und Raucher ohne schwere oder instabile Erkrankungen	Nicotin transdermales Pflaster (N = 244) Bupropion (N = 244)[c] Bupropion + Nicotin transdermales Pflaster (N = 245)[c] 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[k]	primär: SUEs[n] sekundär: dauerhafte Rauchfreiheit (Woche 6-24), UEs
Pirie 1992	RCT, offen, parallel	Raucherinnen (Alter 20–64 Jahre) ohne kardiovaskuläre Erkrankungen, die während der Rauchentwöhnung ihr Gewicht halten wollen	Nicotinkaugummi + FFS (N = 108) Nicotinkaugummi + FFS + verhaltensbezogenes Gewichtskontrollprogramm (N = 98) FFS + verhaltensbezogenes Gewichtskontrollprogramm (N = 108) FFS (N = 103)	Screening: k. A. Behandlung: ▪ Nicotinkaugummi: bis 5 Monate ▪ FFS: 8 Wochen Beobachtung: 12 Monate	USA[f] Zeitraum: k. A.	primär / sekundär[g]: dauerhafte Rauchfreiheit (Monat 6 und 12)

Tabelle 30: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien (Investigator-initiierte Studien) – 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[a]
Prapavessis 2007	RCT, offen, parallel	erwachsene, inaktive[o] Raucherinnen	Phase I[p] ▪ Übungsprogramm (N = 76) ▪ kognitive Verhaltens-therapie (N = 66) Phase II[q] ▪ Nicotin transdermales Pflaster + Übungsprogramm (n = 27) ▪ Nicotin transdermales Pflaster + kognitive Verhaltenstherapie (n = 33) ▪ Übungsprogramm (n = 26) ▪ kognitive Verhaltens-therapie (n = 35)	Screening: k. A. Behandlung: ▪ Übungsprogramm / kognitive Verhaltenstherapie: 12 Wochen ▪ Nicotin transdermales Pflaster: 10 Wochen 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[b] ▪ 2 mg (N = 459) ▪ 4 mg (N = 450) Placebolutschtablette[b] ▪ 2 mg (N = 458) ▪ 4 mg (N = 451)	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)[r] sekundär: dauerhafte Rauchfreiheit, UEs
Stein 2013	RCT, doppelblind[s], parallel	Raucherinnen und Raucher in Methadon-behandlung	Nicotin transdermales Pflaster[t] / Nicotinkaugummi[u] (N = 133) Vareniclin (N = 137)[c] 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 (mehrseitige Tabelle)

Studie	**Studien-design**	**Population**	**Interventionen (Zahl der randomisierten Personen)**	**Studiendauer**	**Ort und Zeitraum der Durchführung**	**Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte[a]**
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[V]: Nicotin transdermales Pflaster + Placebo[w] (N = 25) Placebo[w] (N = 26) Naltrexon (N = 23)[c] Naltrexon + Nikotin transdermales Pflaster (N = 26)[c]	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 (mehrseitige Tabelle)

Studie	Studien-design	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Personen)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte[a]

a. Primäre Endpunkte beinhalten Angaben ohne Berücksichtigung der Relevanz für diese Nutzenbewertung. Sekundäre Endpunkte beinhalten ausschließlich Angaben zu patientenrelevanten verfügbaren Endpunkten für diese Nutzenbewertung.
b. Die Studienteilnehmerinnen und -teilnehmer wurden vor Randomisierung gemäß ihrer Tabakabhängigkeit der 2 mg Dosis bzw. der 4 mg Dosis zugeordnet.
c. Der Arm ist für die vorliegende Fragestellung nicht relevant und wird in den weiteren Tabellen zu dieser Fragestellung nicht mehr aufgeführt.
d. Raucherinnen und Raucher in den Bupropion-Armen erhielten Bupropion für 7–9 Wochen, sofern zu Woche 7 kein Effekt beobachtet wurde.
e. umfasst Abstinenzrate, gelegentliches Rauchen nach initialem Rauchstopp, Rückfälle sowie andauerndes Rauchen während des Behandlungszeitraums
f. keine Angaben zur Anzahl beteiligter Zentren
g. unklar, ob es sich um primäre oder sekundäre Endpunkte handelt
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.
i. enthält Informationen zum Rauchen und detaillierte Anleitungen zum Rauchstopp einschließlich der Anwendung von Nicotinkaugummis
j. enthält nur allgemeine Informationen zum Rauchen sowie Tipps zum Rauchstopp
k. Rekrutierungszeitraum
l. keine Angaben zur Verblindung
m. Der Konsum von Alkohol oder illegaler Drogen ≤ 30 Tage vor Studieneintritt war nicht erlaubt.
n. umfasst Tod, Myokardinfarkt, Herzstillstand oder Hospitalisierung wegen Verschlechterung bestehender Angina Pectoris, Arrhythmie oder Herzinsuffizienz
o. definiert als < 30 Minuten moderate bis intensive Bewegung, 2-mal pro Woche in den letzten 6 Monaten
p. 6 Wochen vor Rauchstopp
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.
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.
s. gilt nur für den Vergleich Vareniclin vs. Placebo
t. Die Studienteilnehmerinnen und -teilnehmer wurden vor Randomisierung gemäß ihrer Tabakabhängigkeit der 42 mg Dosis bzw. der 21 mg Dosis zugeordnet.
u. Das Nicotinkaugummi sollte zusätzlich genommen werden bei Rauchverlangen und wenn die Studienteilnehmerinnen / -teilnehmer das Bedürfnis hatten wieder mit dem Rauchen anzufangen.
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.
w. Naltrexonplacebo

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

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

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

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

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

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

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

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

Studie **Gruppe**	**N[a]**	**Alter** **[Jahre]** **MW (SD)**	**Alter** **[12–17 / 18–65 / > 65 Jahre]** **%**	**Geschlecht** **[w / m]** **%**	**Abstammung** **[weiß / schwarz / asiatisch / andere]** **%**
T93NNPA004					
Nicotin	2861[c]	41 (10)[c]	0[i] / k. A. / k. A.	48 / 52[c]	99 / k. A. / k. A. / k. A.
Placebo	714	41 (10)	0[i] / k. A. / k. A.	48 / 52	99 / k. A. / k. A. / k. A.
CHN-Nicotine Mint Lozenge-002					
Nicotin	361[c]	40 (11)[c]	0 / k. A. / k. A.	4 / 96[c]	k. A.
Placebo	362[c]	41 (11)[c]	0 / k. A. / k. A.	3 / 97[c]	k. A.
S1420015					
Nicotin	1649	44 (12)	0 / k. A. / k. A.	55 / 45	88 / 7 / < 1 / 4[c]
Placebo	1648	44 (13)	0 / k. A. / k. A.	59 / 41	87 / 6 / 1 / 5[c]

a. Anzahl randomisierter Raucherinnen und Raucher. Werte, die auf anderen Personenzahlen basieren, werden in der entsprechenden Spalte gekennzeichnet, wenn Abweichung relevant
b. Gemäß Einschlusskriterium wurden nur Personen ≥ 20 Jahre in die Studie eingeschlossen.
c. eigene Berechnung
d. Alter: 18–64
e. Alter: ≥ 65
f. Bei 1 Person wurde die Abstammung mit „nicht spezifiziert“ angegeben.
g. Gemäß Einschlusskriterium wurden nur Studienteilnehmende ≥ 18 Jahre in die Studie eingeschlossen.
h. Gemäß Einschlusskriterium wurden nur Studienteilnehmende ≥ 21 Jahre in die Studie eingeschlossen.
i. Gemäß Einschlusskriterium wurden nur Studienteilnehmende 20–70 Jahre in die Studie eingeschlossen.

k. A.: keine Angabe; m: männlich; MW: Mittelwert; N: Anzahl randomisierter Raucherinnen und Raucher; SD: Standardabweichung; w: weiblich

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

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

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

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

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

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

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

Studie **Gruppe**	**N[a]**	**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][b] %**	**Studien- / Therapie-abbruch n (%)**
T93NNPA004							
Nicotin	2861[c]	k. A.	26,7 (10,1)[c]	MW (SD): 3,0 (3,6)[c]	5,6 (2,1)[c]	< 1[c] / k. A. / k. A.	2123 (74)[c]/ 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[c]) / k. A.
CHN-Nicotine Mint Lozenge-002							
Nicotin	361[c]	k. A.	19,8 [3; 80][c]	MW (SD): 1,5 (2,4)[c]	3,7 (1,7)[c]	k. A.	35 (10)[c] / k. A.
Placebo	362[c]	k. A.	19,5 [3; 60][c]	MW (SD): 1,7 (2,5)[c]	3,7 (1,8)[c]	k. A.	36 (10)[c] / k. A.
S1420015							
Nicotin	1649	26,7 [1; 69]	24,8 [1; 80]	k. A.	5,6 (2,3)	k. A.	1496 (91)[c, g] / k. A.
Placebo	1648	26,9 [1; 64]	25,1 [1; 80]	k. A.	5,7 (2,3)	k. A.	1590 (96)[c, g] / k. A

a. Anzahl randomisierter Raucherinnen und Raucher. Werte, die auf anderen Personenzahlen basieren, werden in der entsprechenden Spalte gekennzeichnet, wenn Abweichung relevant
b. Im FTZA können Werte zwischen 0 und 10 erreicht werden, im FTQ können Werte zwischen 0 und 11 erreicht werden.
c. eigene Berechnung
d. im letzten Monat
e. 0 / 1 / ≥ 2
f. mindestens 1 Abstinenzversuch
g. Studienteilnehmer, die nach 8 Wochen nicht mit dem Rauchen aufgehört hatten wurden aus der Studie ausgeschlossen (1475 im Nicotin- und 1582 im Placeboarm)

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

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

Studie **Gruppe**	**N[a]**	**COPD** **n (%)**	**Asthma** **n (%)**	**Kardiovaskuläre Erkrankungen** **n (%)**	**Diabetes mellitus** **n (%)**	**Psychiatrische Erkrankungen** **n (%)**	**Depression** **n (%)**	**Schizophrenie oder schizoaffektive Störung** **n (%)**	**Suchter-krankungen** **n (%)**
94NNBT011									
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.
94NNBT012									
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) (mehrseitige Tabelle)

Studie **Gruppe**	**N[a]**	**COPD** **n (%)**	**Asthma** **n (%)**	**Kardiovaskuläre Erkrankungen** **n (%)**	**Diabetes mellitus** **n (%)**	**Psychiatrische Erkrankungen** **n (%)**	**Depression** **n (%)**	**Schizophrenie oder schizoaffektive Störung** **n (%)**	**Suchter-krankungen** **n (%)**
96-NNIN-016									
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.
980-CHC-1013-028									
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) (mehrseitige Tabelle)

Studie Gruppe	N[a]	COPD n (%)	Asthma n (%)	Kardiovaskuläre Erkrankungen n (%)	Diabetes mellitus n (%)	Psychiatrische Erkrankungen n (%)	Depression n (%)	Schizophrenie oder schizoaffektive Störung n (%)	Suchter-krankungen n (%)
980-CHC-9021-013									
Nicotin	193[b]	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[b]	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.
98-NNCG-014									
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[a]**	**COPD** **n (%)**	**Asthma** **n (%)**	**Kardiovaskuläre Erkrankungen** **n (%)**	**Diabetes mellitus** **n (%)**	**Psychiatrische Erkrankungen** **n (%)**	**Depression** **n (%)**	**Schizophrenie oder schizoaffektive Störung** **n (%)**	**Suchter-krankungen** **n (%)**
98-NNCG-017									
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.
98-NNIN-027									
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) (mehrseitige Tabelle)

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

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

Studie Gruppe	N[a]	COPD n (%)	Asthma n (%)	Kardiovaskuläre Erkrankungen n (%)	Diabetes mellitus n (%)	Psychiatrische Erkrankungen n (%)	Depression n (%)	Schizophrenie oder schizoaffektive Störung n (%)	Suchter-krankungen n (%)
A6431111									
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.
NICLIB-9142-001									
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.
NICTDP3038									
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) (mehrseitige Tabelle)

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

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

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

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

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

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

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

a. Anzahl randomisierter Raucherinnen und Raucher. Werte, die auf anderen Personenzahlen basieren, werden in der entsprechenden Spalte gekennzeichnet, wenn Abweichung relevant
b. eigene Berechnung
c. berechnet aus Angaben zu Vorerkrankungen in der Vergangenheit und aktuellen Vorerkrankungen
d. ausschließlich aktuelle Vorerkrankungen
e. bezogen auf die gesamte Studienpopulation (N = 3575)

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

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

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

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

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

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

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

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

Studie **Gruppe**	**N**[a]	**Alter** **[Jahre]** **MW (SD)**	**Alter** **[12–17 / 18–65 / > 65 Jahre]** **%**	**Geschlecht** **[w / m]** **%**	**Abstammung** **[weiß/schwarz/asiatisch/andere]** **%**
Wong 1999					
Nicotin	25[g]	k. A.[h]	0 / 100 / 0	k. A.	k. A.
Placebo	26[g]	k. A.[h]	0 / 100 / 0	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. 97 % der Personen waren kaukasisch.
d. 89 % der Personen waren kaukasisch.
e. Insgesamt nahmen 8 Raucherinnen an der Studie teil.
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.
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.
h. Es liegen keine Angaben für die einzelnen Arme vor, insgesamt: MW (SD): 42 (11); laut Autorinnen und Autoren zwischen den Armen vergleichbar.

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

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

Studie **Gruppe**	**N[a]**	**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[b]] %**	**Studien- / Therapieabbruch n (%)**
Abdelghany 2022							
Nicotin	25	k. A.	k. A.	k. A.[c]	7 [5; 9][d]	0 / k. A. / k. A.	k. A. / 13 (52[e])
Placebo	25	k. A.	k. A.	k. A.[c]	6 [4; 7][d]	0 / k. A. / k. A.	k. A. / 9 (36[e])
Bolliger 2000							
Nicotin	200	k. A.	28,2 [15; 70]	k. A.	5,5 (2,1)	k. A.	34 (17[e]) / k. A.
Placebo	200	k. A.	30,3 [15; 70]	k. A.	5,6 (2,0)	k. A.	56 (28[e]) / k. A.
Daughton 1998							
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.
Garvey 2000							
Nicotin, 2 mg	202	k. A.	23,3 (11,3)	19[e] / 81[f]	5,7 (2,3)	k. A.	k. A.
Nicotin, 4 mg	203	k. A.	23,9 (11,1)	21[e] / 79[f]	5,5 (2,2)	k. A.	k. A.
Placebo	203	k. A.	23,3 (11,1)	25[e] / 75[f]	5,4 (2,4)	k. A.	k. A.
Gourlay 1995							
Nicotin	315	23,1 (10,4)	27,7 (10,3)	Median [Spannweite]: 3 [0; 30]	6,4 (1,7)	k. A.	k. A.[g]
Placebo	314	24,3 (10,1)	26,7 (8,8)	Median [Spannweite]: 3 [0; 30]	6,4 (1,9)	k. A.	k. A.[g]

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

Studie **Gruppe**	**N[a]**	**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[b]] %**	**Studien- / Therapieabbruch n (%)**
Harackiewicz 1988							
Nicotin + Manual zur Selbsthilfe	99	k. A.	k. A.[h]	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
nur Manual zur Selbsthilfe	52	k. A.	k. A.[h]	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
Hjalmarson 1984							
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.
Hughes 1989							
Nicotin	210	19,7 (9,1)	29,8 (10,7)	64[e] / 36[i]	5,7 (1,5)	k. A.	k. A.
Placebo	105	18,7 (10,2)	29,2 (12,0)	61[e] / 39[i]	5,8 (1,5)	k. A.	k. A.
Hughes 1990							
Nicotin, 2 mg	20	25,8 (12,6)	27,4 (9,5)	45[e] / 55[i]	5,8 (1,5)	k. A.	k. A.
Nicotin, 4 mg	19	22,4 (11,4)	31,9 (15,9)	58[e] / 42[i]	6,2 (1,6)	k. A.	k. A.
Placebo	19	16,8 (6,6)	30,2 (6,4)	67[e] / 33[i]	6,6 (1,0)	k. A.	k. A.
Hughes 2003							
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.
Jensen 1990							
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 (mehrseitige Tabelle)

Studie **Gruppe**	**N[a]**	**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[b]] %**	**Studien- / Therapieabbruch n (%)**
Jorenby 1999							
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[e] (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[e] (49)
Joseph 1996							
Nicotin	294	44 (k. A.)	28 (k. A.)	0 / 63 / 37[j]	6,4 (k. A.)	k. A.	k. A.
Placebo	290	44 (k. A.)	28 (k. A.)	0 / 62 / 38[j]	6,4 (k. A.)	k. A.	k. A.
Pirie 1992							
Nicotin + FSS	108	k. A.	27,1 (11,7[e])	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
Nicotin + FFS + verhaltenbezogenes Gewichtskontrollprogramm	98	k. A.	25,1 (12,1[e])	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
FFS	103	k. A.	25,6 (12,4[e])	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
FFS + verhaltenbezogenes Gewichtskontrollprogramm	108	k. A.	26,9 (11,7[e])	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
Prapavessis 2007, Phase I[k]							
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 (mehrseitige Tabelle)

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

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

Studie **Gruppe**	**N[a]**	**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[b]] %**	**Studien- / Therapieabbruch n (%)**

a. Anzahl randomisierter Raucherinnen und Raucher. Werte, die auf anderen Zahlen basieren, werden in der entsprechenden Spalte gekennzeichnet, wenn Abweichung relevant.
b. Im FTZA können Werte zwischen 0 und 10 erreicht werden, im FTQ können Werte zwischen 0 und 11 erreicht werden.
c. Es wird berichtet, dass 52 % vs. 40 % der Raucherinnen und Raucher an einer vorherigen Studie zur Rauchentwöhnung teilgenommen haben.
d. Median [Spannweite]
e. eigene Berechnung
f. 0 / ≥ 1 Abstinenzversuche mit mindestens 1 Woche Abstinenz
g. Es liegen nur Angaben zum Therapieabbruch nach 8 von insgesamt 12 Therapiewochen vor: 202 (64 %) vs. 256 (82 %).
h. es liegen keine Angaben für die einzelnen Arme vor, insgesamt: MW [Spannweite]: 26,5 [10; 75]
i. ≤ 3 / > 3
j. 0–1 / 2–5 / > 5
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.
l. 0 / ≥ 1
m. Studienabbruch bis Woche 24: 335 (73)
n. Studienteilnehmerinnen und Studienteilnehmer, die wieder mit dem Rauchen anfingen, mussten die Studie bei der nächsten Visite abbrechen
o. Studienabbruch bis Woche 24: 333 (74)
p. Studienabbruch bis Woche 24: 380 (83)
q. Studienabbruch bis Woche 24: 400 (89)
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.
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
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
u. 0 / ≥ 1 Abstinenzversuche innerhalb der letzten 12 Monate
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
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

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

Studie **Gruppe**	**N[a]**	**COPD n (%)**	**Asthma n (%)**	**Kardiovaskuläre Erkrankungen n (%)**	**Diabetes mellitus n (%)**	**Psychiatrische Erkrankungen n (%)**	**Depression n (%)**	**Schizophrenie oder schizoaffektive Störung n (%)**	**Suchterkrankungen n (%)**
Abdelghany 2022									
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.
Bolliger 2000									
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.
Daughton 1998									
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.
Garvey 2000									
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.
Gourlay 1995									
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.
Harackiewicz 1988									
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) (mehrseitige Tabelle)

Studie **Gruppe**	**N[a]**	**COPD n (%)**	**Asthma n (%)**	**Kardiovaskuläre Erkrankungen n (%)**	**Diabetes mellitus n (%)**	**Psychiatrische Erkrankungen n (%)**	**Depression n (%)**	**Schizophrenie oder schizoaffektive Störung n (%)**	**Suchterkrankungen n (%)**
Hjalmarson 1984									
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.
Hughes 1989									
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.
Hughes 1990									
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.
Hughes 2003									
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.
Jensen 1990									
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.
Jorenby 1999									
Nicotin	244	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	Major Depression: 44[b] (18)	k. A.	k. A.
Placebo	160	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	Major Depression: 25[b] (16)	k. A.	k. A.

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

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

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

Studie **Gruppe**	**N**[a]	**COPD n (%)**	**Asthma n (%)**	**Kardiovaskuläre Erkrankungen n (%)**	**Diabetes mellitus n (%)**	**Psychiatrische Erkrankungen n (%)**	**Depression n (%)**	**Schizophrenie oder schizoaffektive Störung n (%)**	**Suchterkrankungen n (%)**
Pirie 1992									
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.
Prapavessis 2007, Phase I									
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.
Shiffman 2002									
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.
Stein 2013									
Nicotin	133	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.[e]
Placebo	45	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.[e]
Tonnesen 2012									
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) (mehrseitige Tabelle)

Studie **Gruppe**	**N[a]**	**COPD n (%)**	**Asthma n (%)**	**Kardiovaskuläre Erkrankungen n (%)**	**Diabetes mellitus n (%)**	**Psychiatrische Erkrankungen n (%)**	**Depression n (%)**	**Schizophrenie oder schizoaffektive Störung n (%)**	**Suchterkrankungen n (%)**
Wong 1999									
Nicotin	25[f]	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
Placebo	26[f]	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 ≥ 1 Koronararterie Stenose ≥ 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 (mehrseitige Tabelle)

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

●: 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.
a. Es wird jeweils der längste berichtete Zeitraum betrachtet.

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

Studie	Endpunkte																	
	Mortalität	Morbidität					LQ	Nebenwirkungen										
	Gesamtmortalität[a]	Dauerhafte Rauchfreiheit zu Monat 6	Dauerhafte Rauchfreiheit zu Monat 12	7-Tage-Punktprävalenz zu Monat 6	7-Tage-Punktprävalenz zu Monat 12	Weitere Morbiditätsendpunkte	Gesundheitsbezogene Lebensqualität	SUEs[a]	Abbruch wegen UEs[b]	Kardiovaskuläre Nebenwirkungen[a]	Neuropsychiatrische Nebenwirkungen[a]	Mundtrockenheit[a]	Fatigue[a]	Kopfschmerzen[a]	Übelkeit[a]	Juckreiz[a]	Hautausschlag[a]	Reizungen im Mund- und Rachenraum[a]

b. Therapieabbruch wegen UE. Abweichungen sind an entsprechender Stelle markiert.
c. Als dauerhaft rauchfrei galten auch Studienteilnehmerinnen und Studienteilnehmer, die nach dem initialem Rauchstopp in Ausnahmefällen rauchten. Diese Endpunktoperationalisierung ist für die vorliegende Nutzenbewertung nicht relevant.
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.
e. Aus den Angaben in der Publikation lässt sich für 1 Therapieabbruch im Cytisin-Arm der Abbruchgrund nicht zuordnen.
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.
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.
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.
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.

LQ: gesundheitsbezogene Lebensqualität; SF-8: Short Form Health Survey-8; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis

A3.3.1.2 Endpunktübergreifendes und endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial

Tabelle 38: Endpunktübergreifendes und endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial – Cytisin

Studie		**Endpunkte**														
	Endpunktübergreifend	**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	–[a]	–[a]	niedrig	niedrig	niedrig	–[a]	–[a]	–[a]	–[a]	–[a]	–[a]	–[a]	–[a]	–[a]
Vinnikov 2008	hoch[b]	–[c]	hoch[b]	–[c]	–[c]	–[c]	–[c]	hoch[b]	–[c]	–[c]	–[c]	–[c]	hoch[b]	hoch[b]	–[c]	–[c]
West 2011	niedrig	niedrig	–[a]	–[a]	–[c]	niedrig	niedrig	hoch[d]	–[a]	hoch[d]	hoch[d]	–[c]	hoch[d]	hoch[d]	–[c]	–[c]

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				
		n	%		n	%	RR[a]	[95 %-KI][a]	p-Wert[b]
Dogar 2020									
bis Woche 52	1239	49	4,0	1233	42	3,4	1,16	[0,77; 1,74]	0,533
Vinnikov 2008	Für die Studie wurden keine Daten berichtet.								
West 2011									
bis Woche 52	370	2	0,5[c]	370	3	0,8[c]	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

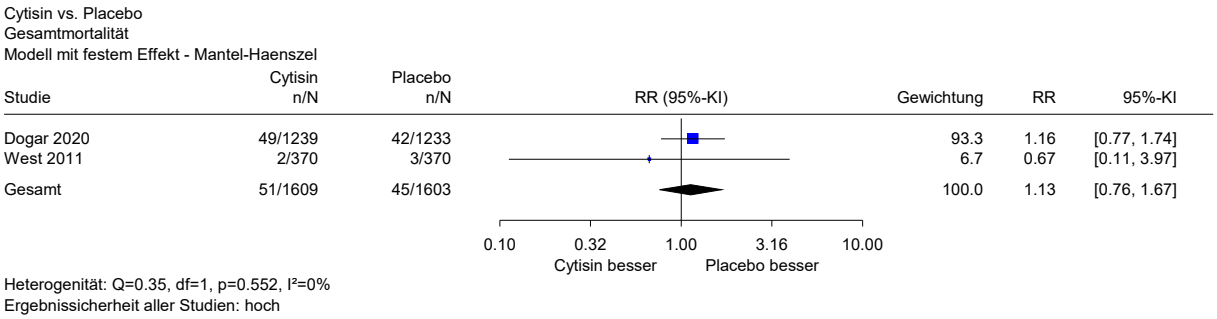


Abbildung 2: Forest Plot zum Endpunkt Gesamtmortalität – Cytisin

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[a]	[95 %-KI][a]	p-Wert[b]
		n	%		n	%			
Dogar 2020	Für die Studie liegen keine geeigneten Daten vor.								
Vinnikov 2008									
Tag 5 bis Woche 26	85	9	10,6	86	1	1,2	9,11	[1,18; 70,32]	0,009
West 2011	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[a]	[95 %-KI][a]	p-Wert[b]
		n	%		n	%			
Dogar 2020									
bis Woche 26	1239	509	41,1	1233	452	36,7	1,12	[1,01; 1,24]	0,025
Vinnikov 2008	Für die Studie wurden keine Daten berichtet.								
West 2011	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[a]	[95 %-KI][a]	p-Wert[b]
		n	%		n	%			
Dogar 2020									
bis Woche 52	1239	426	34,4	1233	383	31,1	1,11	[0,99; 1,24]	0,080
Vinnikov 2008	Für die Studie wurden keine Daten berichtet.								
West 2011									
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

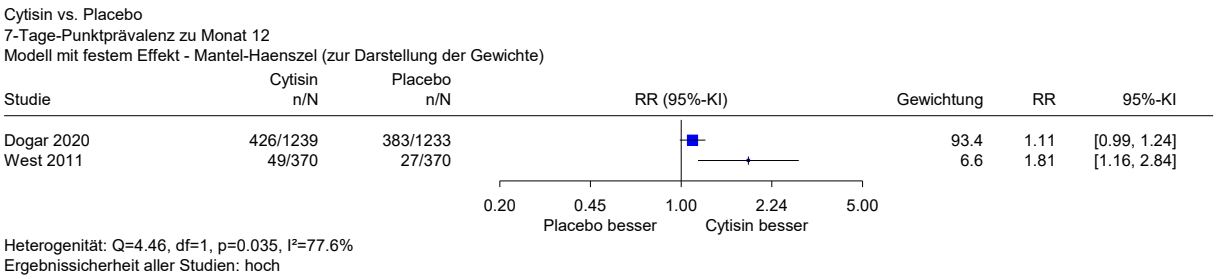


Abbildung 3: Forest Plot zum Endpunkt 7-Tage-Punktprävalenz zu Monat 12 – Cytisin

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				
		n	%		n	%	RR[a]	[95 %-KI][a]	p-Wert[b]
Dogar 2020									
bis Woche 9	1239	94	7,6[c]	1233	90	7,3[c]	1,04	[0,79; 1,37]	0,846
Vinnikov 2008	Für die Studie wurden keine Daten berichtet.								
West 2011									
bis Woche 52	370	4	1,1[c]	370	3	0,8[c]	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

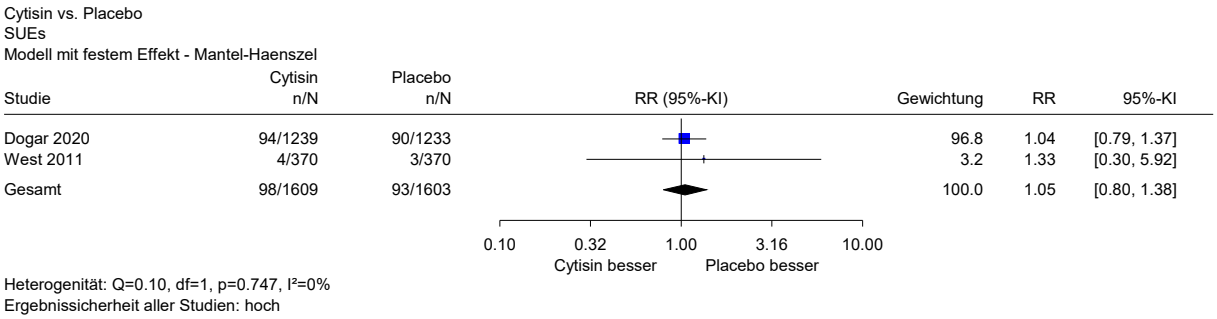


Abbildung 4: Forest Plot zum Endpunkt SUEs – Cytisin

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				
		n	%		n	%	RR[a]	[95 %-KI][a]	p-Wert[b]
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[c]	370	4	1,1[c]	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

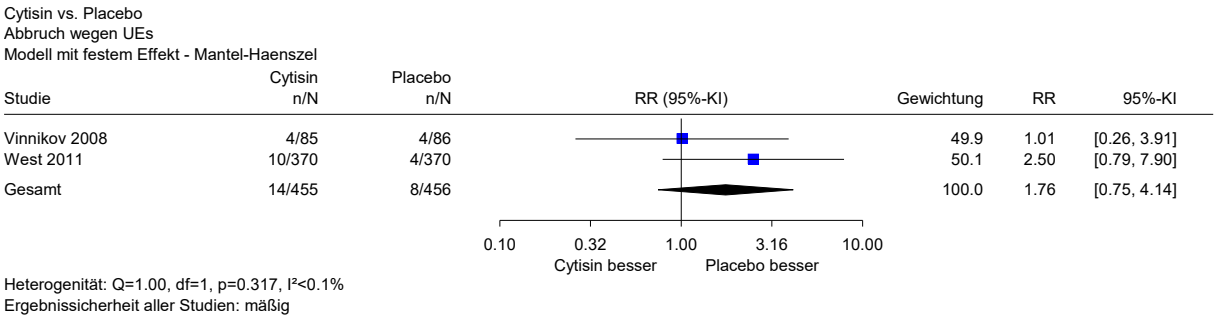


Abbildung 5: Forest Plot zum Endpunkt Abbruch wegen UEs – Cytisin

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[a]	[95 %-KI][a]	p-Wert[b]
		n	%		n	%			
Dogar 2020	Für die Studie liegen keine geeigneten Daten vor.								
Vinnikov 2008	Für die Studie wurden keine Daten berichtet.								
West 2011									
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[a]	[95 %-KI][a]	p-Wert[b]
		n	%		n	%			
Dogar 2020	Für die Studie liegen keine geeigneten Daten vor.								
Vinnikov 2008	Für die Studie wurden keine Daten berichtet.								
West 2011									
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				
		n	%		n	%	RR[a]	[95 %-KI][a]	p-Wert[b]
Dogar 2020	Für die Studie liegen keine geeigneten Daten vor.								
Vinnikov 2008									
bis Woche 26	85	1	1,2[c]	86	1	1,2[c]	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

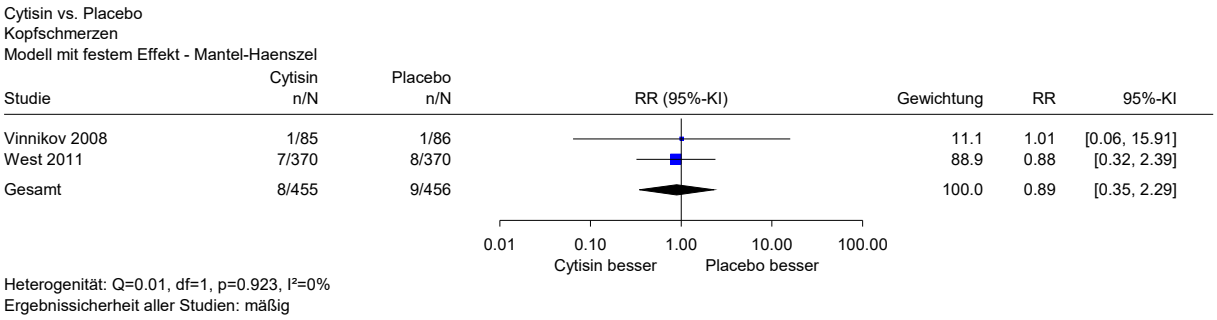


Abbildung 6: Forest Plot zum Endpunkt Kopfschmerzen – Cytisin

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				
		n	%		n	%	RR[a]	[95 %-KI][a]	p-Wert[b]
Dogar 2020	Für die Studie liegen keine geeigneten Daten vor.								
Vinnikov 2008									
bis Woche 26	85	2	2,4[c]	86	1	1,2[c]	2,02	[0,19; 21,90]	0,600
West 2011									
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

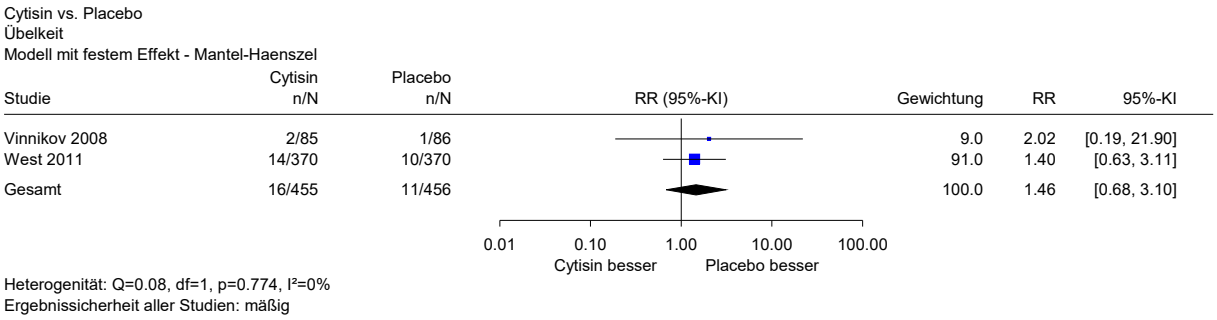


Abbildung 7: Forest Plot zum Endpunkt Übelkeit – Cytisin

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 (mehrseitige Tabelle)

Studie		**Endpunkte**												
	Endpunktübergreifend	**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[a]	hoch[a]	niedrig	niedrig	–[b]	niedrig	niedrig	niedrig	niedrig	niedrig	niedrig	niedrig
A3051028	niedrig	hoch[a]	hoch[a]	hoch[a]	hoch[a]	hoch[a]	–[b]	hoch[a]	hoch[a]	hoch[a]	hoch[a]	hoch[a]	hoch[a]	hoch[a]
A3051036	niedrig	hoch[a]	hoch[a]	hoch[a]	niedrig	niedrig	–[c]	niedrig	niedrig	niedrig	niedrig	niedrig	niedrig	niedrig
A3051045	niedrig	niedrig	niedrig	–[d]	niedrig	hoch[g]	–[c]	hoch[g]	hoch[g]	hoch[g]	hoch[g]	hoch[g]	hoch[g]	hoch[g]
A3051049	niedrig	niedrig	niedrig	niedrig	niedrig	hoch[g]	–[b]	hoch[g]	hoch[g]	hoch[g]	hoch[g]	hoch[g]	hoch[g]	hoch[g]
A3051054	hoch[e]	hoch[e]	hoch[e]	hoch[e]	hoch[e]	hoch[e]	–[b]	hoch[e]	hoch[e]	hoch[e]	hoch[e]	hoch[e]	hoch[e]	hoch[e]
A3051055	hoch[e]	hoch[e]	hoch[e]	–[d]	hoch[e]	hoch[e]	–[b]	hoch[e]	hoch[e]	hoch[e]	hoch[e]	hoch[e]	hoch[e]	hoch[e]
A3051080	niedrig	niedrig	niedrig	–[d]	niedrig	niedrig	–[b]	niedrig	niedrig	niedrig	niedrig	niedrig	niedrig	niedrig
A3051095	niedrig	niedrig	niedrig	–[d]	niedrig	niedrig	–[c]	niedrig	niedrig	niedrig	niedrig	niedrig	niedrig	niedrig
A3051122	niedrig	hoch[a]	hoch[a]	hoch[a]	niedrig	hoch[g]	–[c]	hoch[g]	hoch[g]	hoch[g]	hoch[g]	hoch[g]	hoch[g]	hoch[g]
EAGLES / CATS	niedrig	hoch[a]	niedrig	hoch[a]	niedrig	niedrig	–[b]	niedrig	niedrig	niedrig	niedrig	niedrig	niedrig	niedrig
A3051139	niedrig	hoch[a]	hoch[a]	hoch[a]	niedrig	hoch[g]	–[c]	hoch[g]	hoch[g]	hoch[g]	hoch[g]	hoch[g]	hoch[g]	hoch[g]
ANRS144 Inter-ACTIV)	niedrig	hoch[a]	–[d]	hoch[a]	hoch[a]	niedrig	–[d]	hoch[a]	–[b]	–[b]	–[b]	–[b]	–[b]	–[b]
Ashare 2019	niedrig	niedrig	niedrig	–[d]	niedrig	–[d]	–[d]	–[b]	–[d]	hoch[g]	hoch[g]	–[b]	–[d]	–[d]

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[e]	hoch[e]	hoch[e]	–[d]	hoch[e]	hoch[e]	–[b]	–[b]	–[d]	hoch[e]	hoch[e]	hoch[e]	–[d]	–[d]
Cinciripini 2018	niedrig	hoch[a]	hoch[a]	hoch[a]	hoch[a]	hoch[a]	–[d]	hoch[a]	hoch[a]	hoch[a]	hoch[a]	hoch[a]	–[d]	–[b]
DIASMOKE (Russo 2022)	niedrig	–[d]	niedrig	niedrig	niedrig	niedrig	–[d]	–[b]	–[d]	niedrig	niedrig	niedrig	–[d]	–[d]
EVITA	niedrig	niedrig	niedrig	niedrig	niedrig	–[d]	–[b]	–[b]	–[d]	–[d]	hoch[g]	hoch[g]	–[d]	–[d]
Niaura 2008	niedrig	–[d]	hoch[f]	hoch[a]	–[b]	hoch[g]	–[d]	–[b]	–[d]	–[b]	–[b]	–[b]	–[d]	–[d]
Stein 2013	hoch[e]	hoch[e]	hoch[e]	–[d]	hoch[e]	hoch[e]	hoch[e]	–[b]	–[b]	–[d]	–[b]	–[b]	–[d]	–[b]

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 (mehrseitige Tabelle)

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

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

Studie **Auswertezeitraum**	**Vareniclin**			**Placebo**			**Vareniclin vs. Placebo**		
	N	**Raucherinnen und Raucher mit Ereignissen**		**N**	**Raucherinnen und Raucher mit Ereignissen**				
		n	**%**		**n**	**%**	**RR[a]**	**[95 %-KI][a]**	**p-Wert[b]**
EVITA									
bis Woche 24	151	3	2,0[c]	151	0	0	7,00	[0,36; 134,36]	0,095
Niaura 2008	Für die Studie wurden keine Daten berichtet.								
Stein 2013									
bis Woche 24	111	0	0	33	2	6,1[c]	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

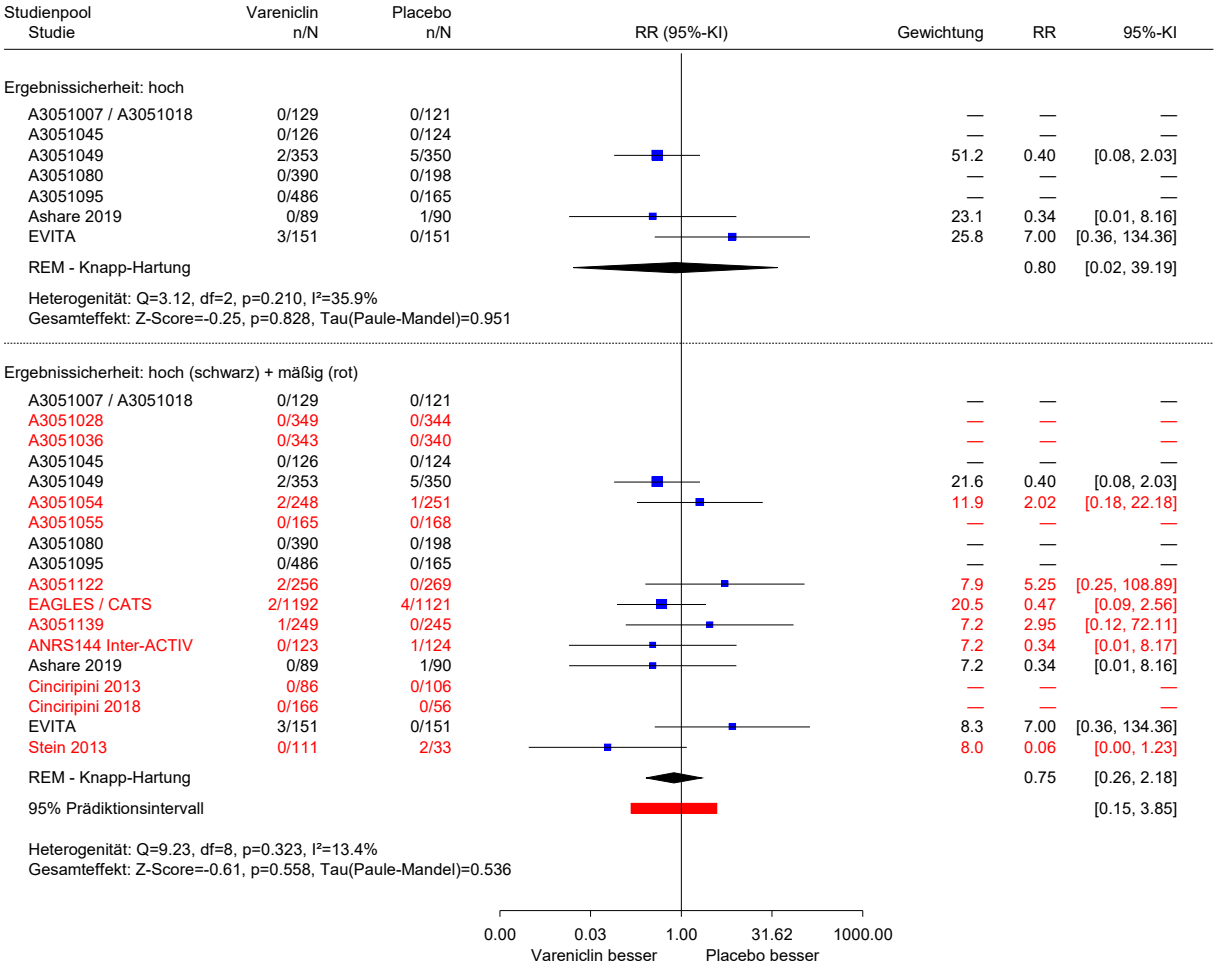


Abbildung 8: Forest Plot zum Endpunkt Gesamtmortalität – Vareniclin

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[a]	[95 %-KI][a]	p-Wert[b]
		n	%		n	%			
A3051007 / A3051018									
Woche 9 bis 24	129	45	34,9	121	7	5,8	6,03	[2,83; 12,85]	< 0,001
A3051028									
Woche 9 bis 24	349	104	29,8	344	36	10,5	2,85	[2,01; 4,03]	< 0,001
A3051036									
Woche 9 bis 24	343	102	29,7	340	45	13,2	2,25	[1,64; 3,09]	< 0,001
A3051045									
Woche 9 bis 24	126	59	46,8	124	27	21,8	2,15	[1,47; 3,15]	< 0,001
A3051049									
Woche 9 bis 24	353	100	28,3	350	34	9,7	2,92	[2,03; 4,18]	< 0,001
A3051054									
Woche 9 bis 24	248	64	25,8	251	18	7,2	3,60	[2,20; 5,89]	< 0,001
A3051055									
Woche 9 bis 24	165	63	38,2	168	42	25,0	1,53	[1,10; 2,12]	0,010
A3051080									
Woche 9 bis 24	390	155	39,7	198	26	13,1	3,03	[2,07; 4,42]	< 0,001
A3051095									
Woche 9 bis 24	486	171	35,2	165	21	12,7	2,76	[1,82; 4,20]	< 0,001
A3051122									
Woche 9 bis 24	256	64	25,0	269	33	12,3	2,04	[1,39; 2,99]	< 0,001
EAGLES / CATS									
Woche 9 bis 24	2037	445	21,8	2035	191	9,4	2,33	[1,99; 2,73]	< 0,001
A3051139									
Woche 9 bis 24	251	72	28,7	247	19	7,7	3,73	[2,32; 5,99]	< 0,001
ANRS144 Inter-ACTIV	Für die Studie liegen keine geeigneten Daten vor.								
Ashare 2019									
Woche 9 bis 24	89	9[c]	10,1	90	6[c]	6,7	1,52	[0,56; 4,08]	0,530
Cinciripini 2013									
Woche 8 bis 24	86	24	27,9	106	15	14,2	1,97	[1,11; 3,52]	0,019
Cinciripini 2018									
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[a]	[95 %-KI][a]	p-Wert[b]
		n	%		n	%			
DIASMOKE (Russo 2022)									
Woche 9 bis 24	150	36	24,0	150	9	6,0	4,00	[2,00; 8,01]	< 0,001
EVITA									
Woche 12 bis 24	151	54[c]	35,8	151	39[c]	25,8	1,38	[0,98; 1,95]	0,067
Niaura 2008									
Woche 9 bis 24	157	44[c]	28,0	155	14[c]	9,0	3,10	[1,77; 5,43]	< 0,001
Stein 2013									
Woche 2 bis 24	137	2	1,5	45	0	0	1,67	[0,08; 34,08]	0,554

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
Dauerhafte Rauchfreiheit zu Monat 6

Studienpool Studie	Vareniclin n/N	Placebo n/N	RR (95%-KI)	Gewichtung	RR	95%-KI
Ergebnissicherheit: hoch						
A3051045	59/126	27/124		13.5	2.15	[1.47, 3.15]
A3051049	100/353	34/350		14.2	2.92	[2.03, 4.18]
A3051080	155/390	26/198		13.6	3.03	[2.07, 4.42]
A3051095	171/486	21/165		12.5	2.76	[1.82, 4.20]
EAGLES / CATS	445/2037	191/2035		20.5	2.33	[1.99, 2.73]
Ashare 2019	9/89	6/90		4.1	1.52	[0.56, 4.08]
DIASMOKE	36/150	9/150		7.0	4.00	[2.00, 8.01]
EVITA	54/151	39/151		14.6	1.38	[0.98, 1.95]
95% Prädiktionsintervall						[1.29, 4.40]
Heterogenität: Q=16.15, df=7, p=0.024, I²=56.7%						
Ergebnissicherheit: hoch (schwarz) + mäßig (rot)						
A3051007 / A3051018	45/129	7/121		3.0	6.03	[2.83, 12.85]
A3051028	104/349	36/344		6.9	2.85	[2.01, 4.03]
A3051036	102/343	45/340		7.3	2.25	[1.64, 3.09]
A3051045	59/126	27/124		6.4	2.15	[1.47, 3.15]
A3051049	100/353	34/350		6.7	2.92	[2.03, 4.18]
A3051054	64/248	18/251		5.1	3.60	[2.20, 5.89]
A3051055	63/165	42/168		7.2	1.53	[1.10, 2.12]
A3051080	155/390	26/198		6.5	3.03	[2.07, 4.42]
A3051095	171/486	21/165		6.0	2.76	[1.82, 4.20]
A3051122	64/256	33/269		6.4	2.04	[1.39, 2.99]
EAGLES / CATS	445/2037	191/2035		9.5	2.33	[1.99, 2.73]
A3051139	72/251	19/247		5.3	3.73	[2.32, 5.99]
Ashare 2019	9/89	6/90		2.0	1.52	[0.56, 4.08]
Cinciripini 2013	24/86	15/106		4.3	1.97	[1.11, 3.52]
Cinciripini 2018	48/166	4/56		2.1	4.05	[1.53, 10.72]
DIASMOKE	36/150	9/150		3.4	4.00	[2.00, 8.01]
EVITA	54/151	39/151		7.0	1.38	[0.98, 1.95]
Niaura 2008	44/157	14/155		4.5	3.10	[1.77, 5.43]
Stein 2013	2/137	0/45		0.3	1.67	[0.08, 34.08]
95% Prädiktionsintervall						[1.46, 4.32]
Heterogenität: Q=40.05, df=18, p=0.002, I²=55.1%						

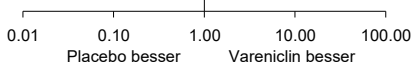


Abbildung 9: Forest Plot zum Endpunkt dauerhafte Rauchfreiheit zu Monat 6 – Vareniclin

A3.3.2.4 Dauerhafte Rauchfreiheit zu Monat 12

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

Studie Auswertezeitraum	Vareniclin			Placebo			Vareniclin vs. Placebo		
	N	Raucherinnen und Raucher mit Ereignissen		N	Raucherinnen und Raucher mit Ereignissen		RR[a]	[95 %-KI][a]	p-Wert[b]
		n	%		n	%			
A3051007 / A3051018									
Woche 9 bis 52	129	33	25,6	121	5	4,1	6,19	[2,50; 15,34]	< 0,001
A3051028									
Woche 9 bis 52	349	77	22,1	344	29	8,4	2,62	[1,75; 3,91]	< 0,001
A3051036									
Woche 9 bis 52	343	79	23,0	340	35	10,3	2,24	[1,55; 3,23]	< 0,001
A3051045	Für die Studie wurden keine Daten berichtet.								
A3051049									
Woche 9 bis 52	353	70	19,8	350	26	7,4	2,67	[1,74; 4,08]	< 0,001
A3051054									
Woche 9 bis 52	248	46	18,6	251	14	5,6	3,33	[1,88; 5,89]	< 0,001
A3051055	Für die Studie wurden keine Daten berichtet.								
A3051080	Für die Studie wurden keine Daten berichtet.								
A3051095	Für die Studie wurden keine Daten berichtet.								
A3051122									
Woche 9 bis 52	256	52	20,3	269	28	10,4	1,95	[1,27; 2,99]	0,002
EAGLES / CATS									
Woche 9 bis 52	2037	270	13,3	2035	117	5,7	2,31	[1,87; 2,84]	< 0,001
A3051139									
Woche 9 bis 52	251	50	19,9	247	8	3,2	6,15	[2,98; 12,7]	< 0,001
ANRS144 Inter-ACTIV									
Woche 9 bis 48	123	18	14,6[c]	124	8	6,5[c]	2,27	[1,02; 5,02]	0,042
Ashare 2019	Für die Studie wurden keine Daten berichtet.								
Cinciripini 2013	Für die Studie wurden keine Daten berichtet.								
Cinciripini 2018									
Woche 8 bis 52	166	37	22,3	56	3	5,4	4,16	[1,33; 12,97]	0,008
DIASMOKE (Russo 2022)									
Woche 9 bis 52	150	28	18,7	150	9	5,3	3,11	[1,52; 6,37]	< 0,001
EVITA									
Woche 12 bis 52	151	47[c]	31,1[c]	151	32[c]	21,2[c]	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[a]	[95 %-KI][a]	p-Wert[b]
		n	%		n	%			
Niaura 2008									
Woche 9 bis 52	157	35[c]	22,3	155	12[c]	7,7	2,88	[1,55; 5,34]	< 0,001
Stein 2013	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

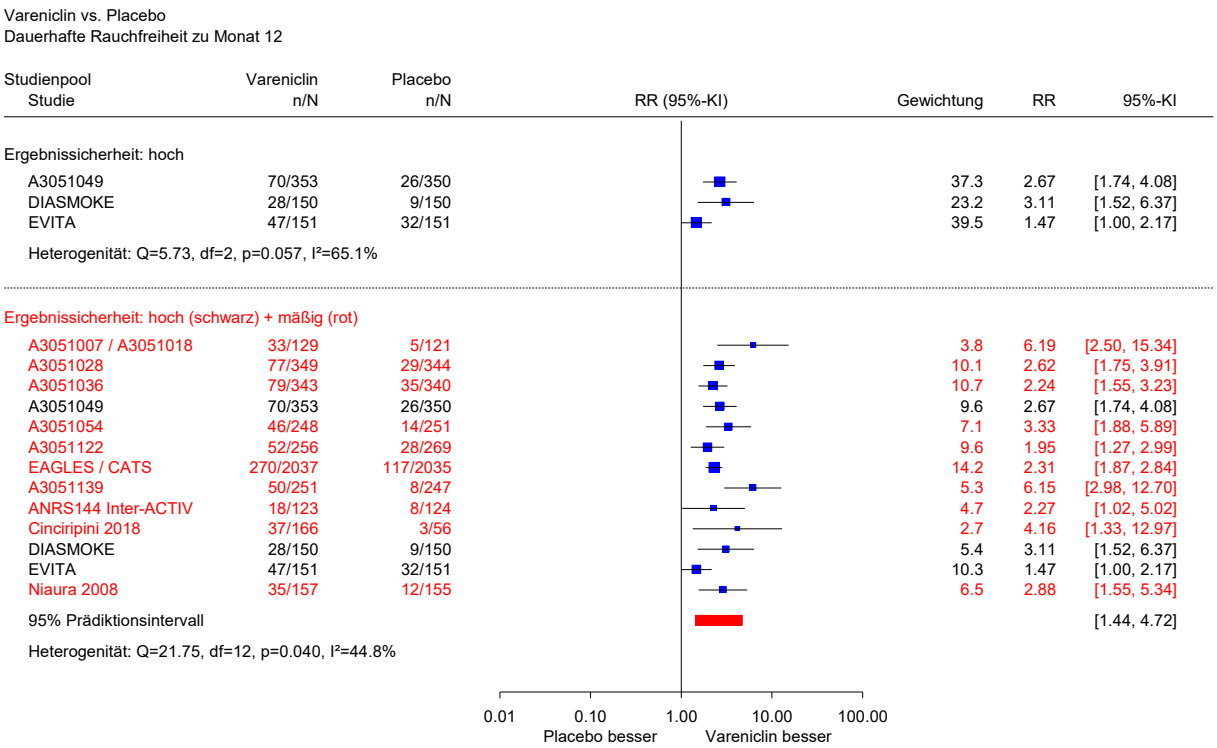


Abbildung 10: Forest Plot zum Endpunkt dauerhafte Rauchfreiheit zu Monat 12 – Vareniclin

A3.3.2.5 Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse

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

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

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

Studie **Auswertezeitraum**	**Vareniclin**			**Placebo**			**Vareniclin vs. Placebo**		
	N	**Raucherinnen und Raucher mit Ereignissen**		**N**	**Raucherinnen und Raucher mit Ereignissen**				
		n	**%**		**n**	**%**	**RR[a]**	**[95 %-KI][a]**	**p-Wert[b]**
DIASMOKE (Russo 2022)									
bis Woche 13	150	1	0,7[c]	150	0	0	3,00	[0,12; 73,06]	0,529
EVITA									
bis Woche 52	151	37	24,5	151	33	21,9	1,12	[0,74; 1,69]	0,683
Niaura 2008	Für die Studie liegen keine geeigneten Daten vor.								
Stein 2013									
bis Woche 24	137	2	1,5[c]	45	0	0	1,67	[0,08; 34,08]	0,554

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; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis

Vareniclin vs. Placebo
SUEs

Studienpool Studie	Vareniclin n/N	Placebo n/N	RR (95%-KI)	Gewichtung	RR	95%-KI
Ergebnissicherheit: hoch						
A3051007 / A3051018	2/129	1/121		1.0	1.88	[0.17, 20.42]
A3051036	6/343	5/340		3.9	1.19	[0.37, 3.86]
A3051045	3/126	2/124		1.7	1.48	[0.25, 8.68]
A3051049	23/353	21/350		16.6	1.09	[0.61, 1.93]
A3051080	11/390	2/198		2.4	2.79	[0.62, 12.48]
A3051095	6/486	1/165		1.2	2.04	[0.25, 16.80]
A3051122	7/256	7/269		5.1	1.05	[0.37, 2.95]
EAGLES / CATS	39/2016	41/2014		28.8	0.95	[0.62, 1.47]
A3051139	8/249	4/245		3.9	1.97	[0.60, 6.45]
Ashare 2019	5/89	3/90		2.8	1.69	[0.42, 6.84]
DIASMOKE	1/150	0/150		0.5	3.00	[0.12, 73.06]
EVITA	37/151	33/151		32.1	1.12	[0.74, 1.69]
REM - Knapp-Hartung (Varianzkorr.)					1.15	[0.88, 1.49]
95% Prädiktionsintervall						[0.88, 1.49]
Heterogenität: Q=4.13, df=11, p=0.966, I²=0%						
Gesamteffekt: Z-Score=1.16, p=0.271, Tau(Paule-Mandel)=0						
Ergebnissicherheit: hoch (schwarz) + mäßig (rot)						
A3051007 / A3051018	2/129	1/121		0.8	1.88	[0.17, 20.42]
A3051028	3/349	7/344		2.5	0.42	[0.11, 1.62]
A3051036	6/343	5/340		3.2	1.19	[0.37, 3.86]
A3051045	3/126	2/124		1.4	1.48	[0.25, 8.68]
A3051049	23/353	21/350		13.5	1.09	[0.61, 1.93]
A3051054	7/248	11/251		5.1	0.64	[0.25, 1.63]
A3051055	0/165	1/168		0.4	0.34	[0.01, 8.27]
A3051080	11/390	2/198		2.0	2.79	[0.62, 12.48]
A3051095	6/486	1/165		1.0	2.04	[0.25, 16.80]
A3051122	7/256	7/269		4.2	1.05	[0.37, 2.95]
EAGLES / CATS	39/2016	41/2014		23.5	0.95	[0.62, 1.47]
A3051139	8/249	4/245		3.1	1.97	[0.60, 6.45]
ANRS144 Inter-ACTIV	12/102	12/111		7.8	1.09	[0.51, 2.31]
Ashare 2019	5/89	3/90		2.3	1.69	[0.42, 6.84]
Cinciripini 2013	2/86	2/106		1.2	1.23	[0.18, 8.57]
Cinciripini 2018	4/166	1/56		0.9	1.35	[0.15, 11.82]
DIASMOKE	1/150	0/150		0.4	3.00	[0.12, 73.06]
EVITA	37/151	33/151		26.2	1.12	[0.74, 1.69]
Stein 2013	2/137	0/45		0.5	1.67	[0.08, 34.08]
REM - Knapp-Hartung (Varianzkorr.)					1.08	[0.86, 1.36]
95% Prädiktionsintervall						[0.86, 1.36]
Heterogenität: Q=8.08, df=18, p=0.977, I²=0%						
Gesamteffekt: Z-Score=0.73, p=0.475, Tau(Paule-Mandel)=0						

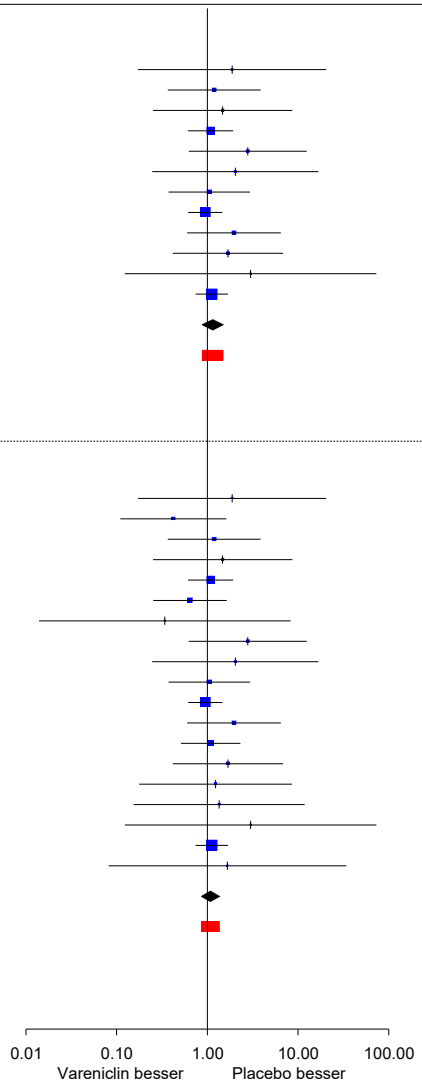


Abbildung 11: Forest Plot zum Endpunkt SUEs – Vareniclin

A3.3.2.6 Abbruch wegen UEs

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[a]	[95 %-KI][a]	p-Wert[b]
		n	%		n	%			
A3051007 / A3051018									
bis Woche 12	129	28	21,7	121	21	17,4	1,25	[0,75; 2,08]	0,531
A3051028									
bis Woche 12	349	30	8,6	344	31	9,0	0,95	[0,59; 1,54]	0,887
A3051036									
bis Woche 12	343	36	10,5	340	25	7,4	1,43	[0,88; 2,32]	0,154
A3051045									
bis Woche 12	126	8	6,3	124	1	0,8	7,87	[1,00; 62,02]	0,019
A3051049									
bis Woche 12	353	8	2,3	350	5	1,4	1,59	[0,52; 4,80]	0,531
A3051054									
bis Woche 12	248	13	5,2	251	14	5,6	0,94	[0,45; 1,96]	0,906
A3051055									
bis Woche 12	165	3	1,8	168	3	1,8	1,02	[0,21; 4,97]	> 0,999
A3051080									
bis Woche 12	390	16	4,1	198	3	1,5	2,71	[0,80; 9,18]	0,104
A3051095									
bis Woche 12	486	24	4,9	165	13	7,9	0,63	[0,33; 1,20]	0,162
A3051122									
bis Woche 12	256	16	6,3	269	21	7,8	0,80	[0,43; 1,50]	0,533
EAGLES / CATS									
bis Woche 12	2016[c]	166[c]	8,2[c]	2014[c]	122[c]	6,1[c]	1,36	[1,08; 1,70]	0,007
A3051139									
bis Woche 12	249	18	7,2	245	7	2,9	2,53	[1,08; 5,95]	0,027
ANRS144 Inter-ACTIV									
bis Woche 12	123	36	29,3[c]	124	34	27,4[c]	1,07	[0,72; 1,59]	0,820
Ashare 2019	Für die Studie wurden keine Daten berichtet.								
Cinciripini 2013									
bis Woche 12	86	1	1,2[c]	106	1	0,9[c]	1,23	[0,08; 19,42]	0,961
Cinciripini 2018									
bis Woche 12	166	13	7,8[c]	56	1	1,8[c]	4,39	[0,59; 32,77]	0,125
DIASMOKE (Russo 2022)									
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**				
		n	**%**		**n**	**%**	**RR[a]**	**[95 %-KI][a]**	**p-Wert[b]**
EVITA	Für die Studie wurden keine Daten berichtet.								
Niaura 2008									
bis Woche 12	157	11	7,0	155	7	4,5	1,55	[0,62; 3,90]	0,529
Stein 2013									
bis Woche 24	137	2	1,5[c]	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

Studienpool / Studie	Vareniclin n/N	Placebo n/N	RR (95%-KI)	Gewichtung	RR	95%-KI
Ergebnissicherheit: hoch						
A3051007 / A3051018	28/129	21/121		13.6	1.25	[0.75, 2.08]
A3051036	36/343	25/340		14.5	1.43	[0.88, 2.32]
A3051080	16/390	3/198		2.9	2.71	[0.80, 9.18]
A3051095	24/486	13/165		9.1	0.63	[0.33, 1.20]
EAGLES / CATS	166/2016	122/2014		37.1	1.36	[1.08, 1.70]
ANRS144 Inter-ACTIV	36/123	34/124		19.7	1.07	[0.72, 1.59]
DIASMOKE	6/150	5/150		3.1	1.20	[0.37, 3.85]
REM - Knapp-Hartung					1.22	[0.94, 1.59]
95% Prädiktionsintervall						[0.80, 1.87]
Heterogenität: Q=7.32, df=6, p=0.293, I²=18.0%						
Gesamteffekt: Z-Score=1.86, p=0.112, Tau(Paule-Mandel)=0.135						
Ergebnissicherheit: hoch (schwarz) + mäßig (rot)						
A3051007 / A3051018	28/129	21/121		8.8	1.25	[0.75, 2.08]
A3051028	30/349	31/344		9.7	0.95	[0.59, 1.54]
A3051036	36/343	25/340		9.4	1.43	[0.88, 2.32]
A3051045	8/126	1/124		0.6	7.87	[1.00, 62.02]
A3051049	8/353	5/350		2.1	1.59	[0.52, 4.80]
A3051054	13/248	14/251		4.6	0.94	[0.45, 1.96]
A3051055	3/165	3/168		1.0	1.02	[0.21, 4.97]
A3051080	16/390	3/198		1.7	2.71	[0.80, 9.18]
A3051095	24/486	13/165		5.7	0.63	[0.33, 1.20]
A3051122	16/256	21/269		6.1	0.80	[0.43, 1.50]
EAGLES / CATS	166/2016	122/2014		27.5	1.36	[1.08, 1.70]
A3051139	18/249	7/245		3.4	2.53	[1.08, 5.95]
ANRS144 Inter-ACTIV	36/123	34/124		13.1	1.07	[0.72, 1.59]
Cinciripini 2013	1/86	1/106		0.3	1.23	[0.08, 19.42]
Cinciripini 2018	13/166	1/56		0.7	4.39	[0.59, 32.77]
DIASMOKE	6/150	5/150		1.9	1.20	[0.37, 3.85]
Niaura 2008	11/157	7/155		3.0	1.55	[0.62, 3.90]
Stein 2013	2/137	0/45		0.3	1.67	[0.08, 34.08]
REM - Knapp-Hartung					1.22	[1.02, 1.46]
95% Prädiktionsintervall						[0.91, 1.63]
Heterogenität: Q=18.79, df=17, p=0.341, I²=9.5%						
Gesamteffekt: Z-Score=2.39, p=0.029, Tau(Paule-Mandel)=0.110						

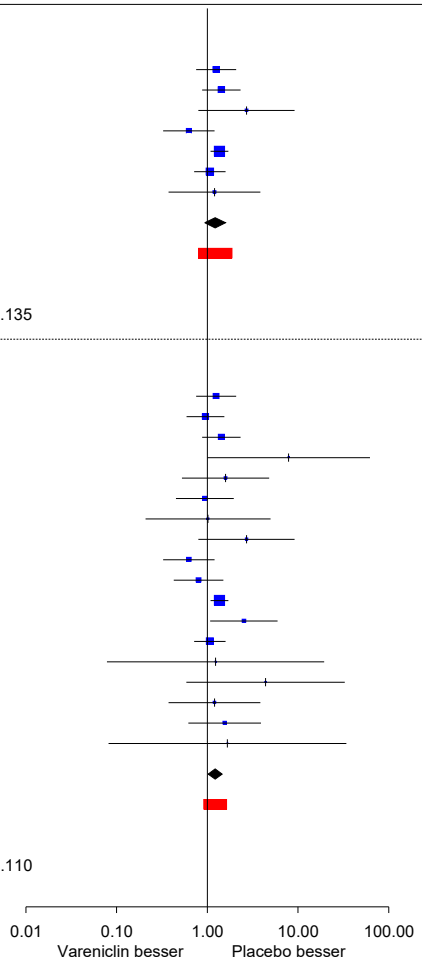


Abbildung 12: Forest Plot zum Endpunkt Abbruch wegen UEs – Vareniclin

A3.3.2.7 Neuropsychiatrische Nebenwirkungen

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

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

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

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

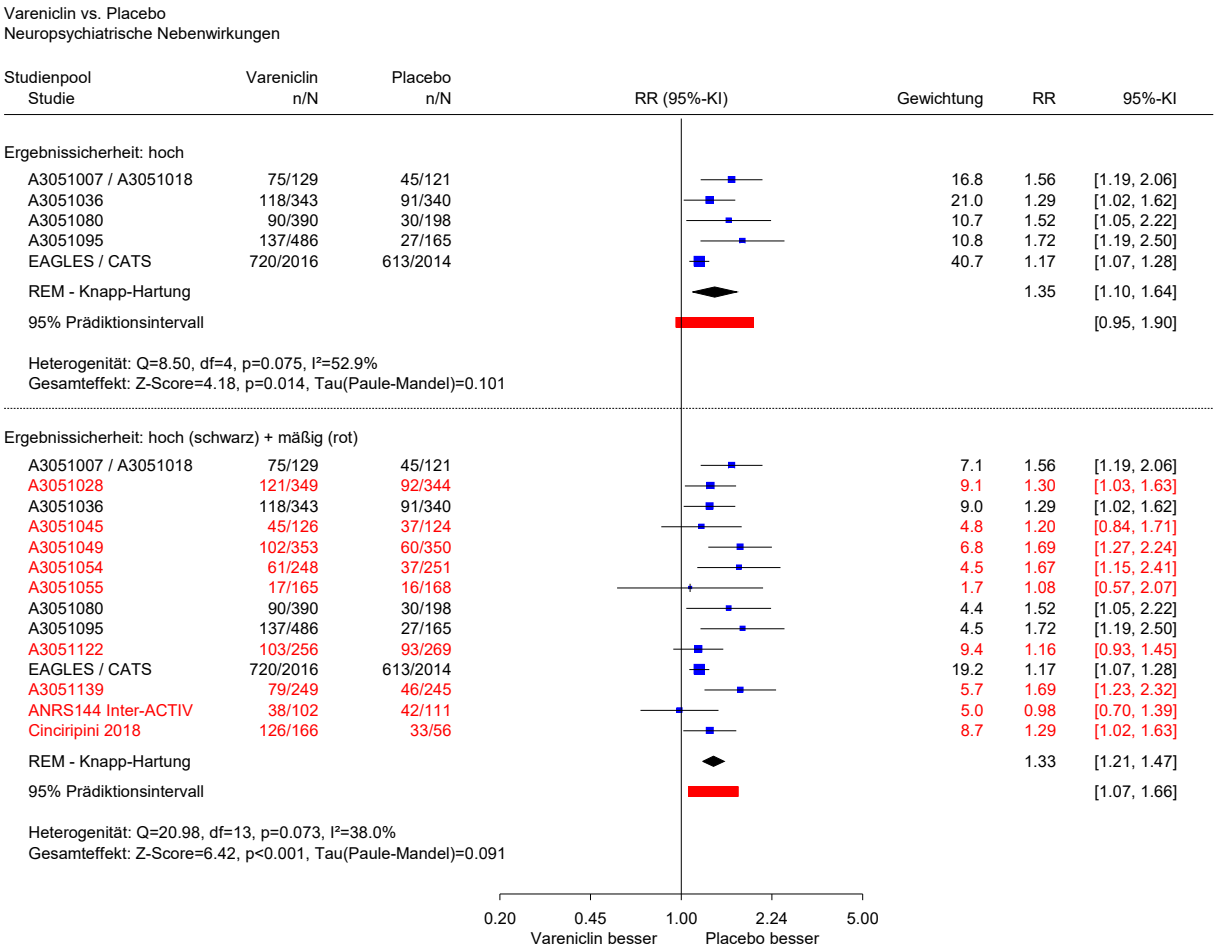


Abbildung 13: Forest Plot zum Endpunkt neuropsychiatrische Nebenwirkungen – Vareniclin

A3.3.2.8 Mundtrockenheit

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

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

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

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

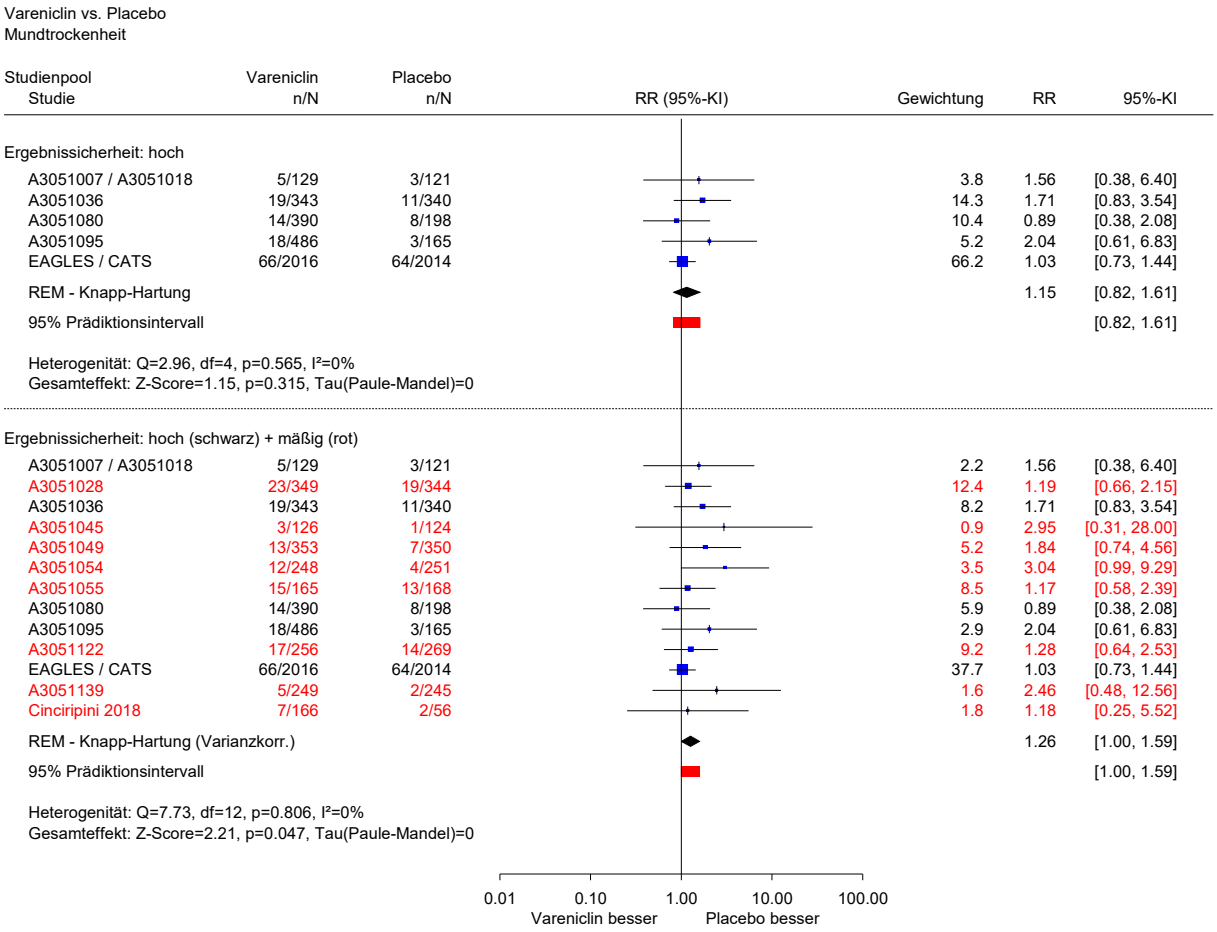


Abbildung 14: Forest Plot zum Endpunkt Mundtrockenheit – Vareniclin. Die untere Grenze des Konfidenzintervalls des gepoolten Effektschätzers aller Studien beträgt 1,003.

A3.3.2.9 Fatigue

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

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

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

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

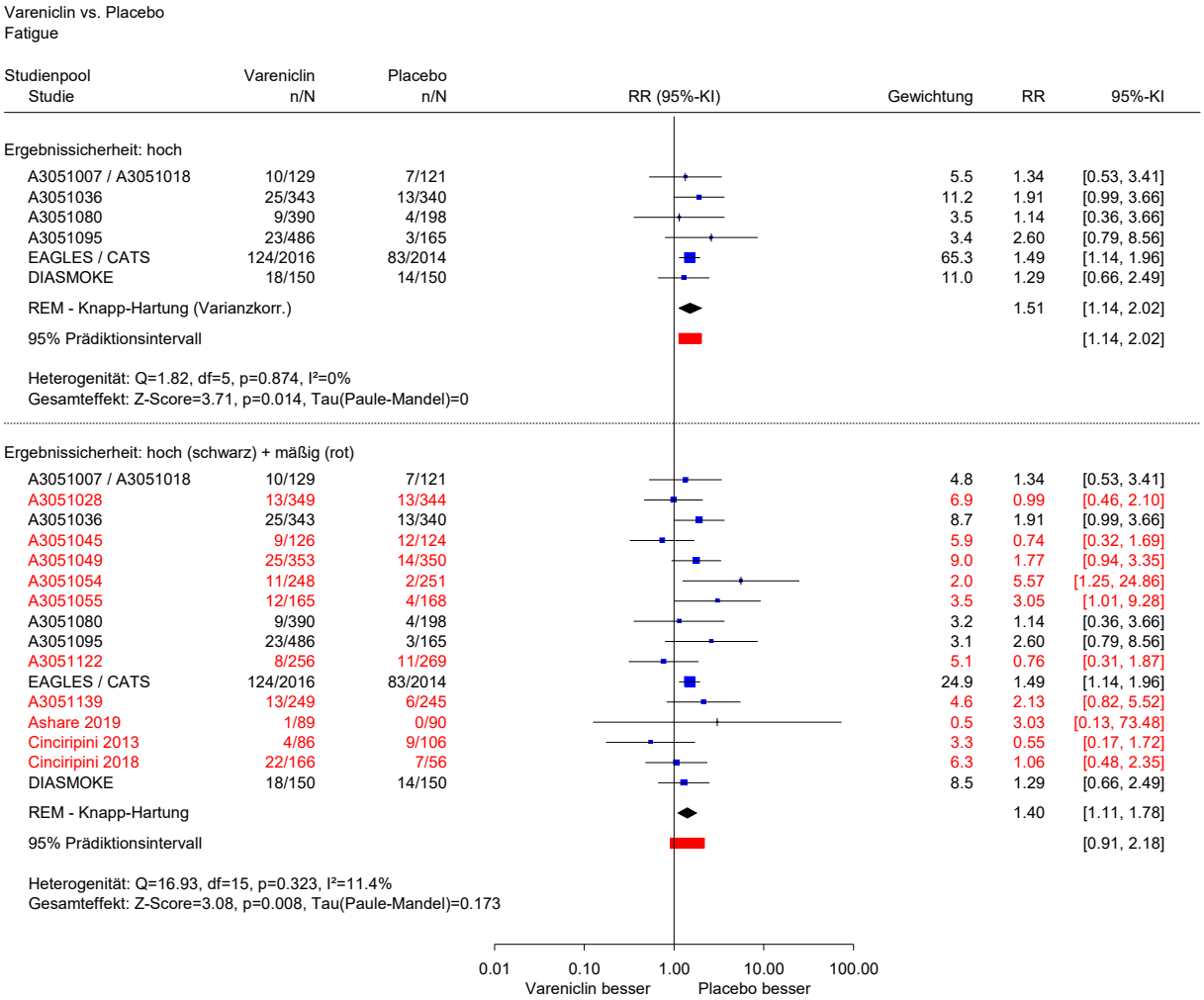


Abbildung 15: Forest Plot zum Endpunkt Fatigue – Vareniclin

A3.3.2.10 Kopfschmerzen

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

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

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

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

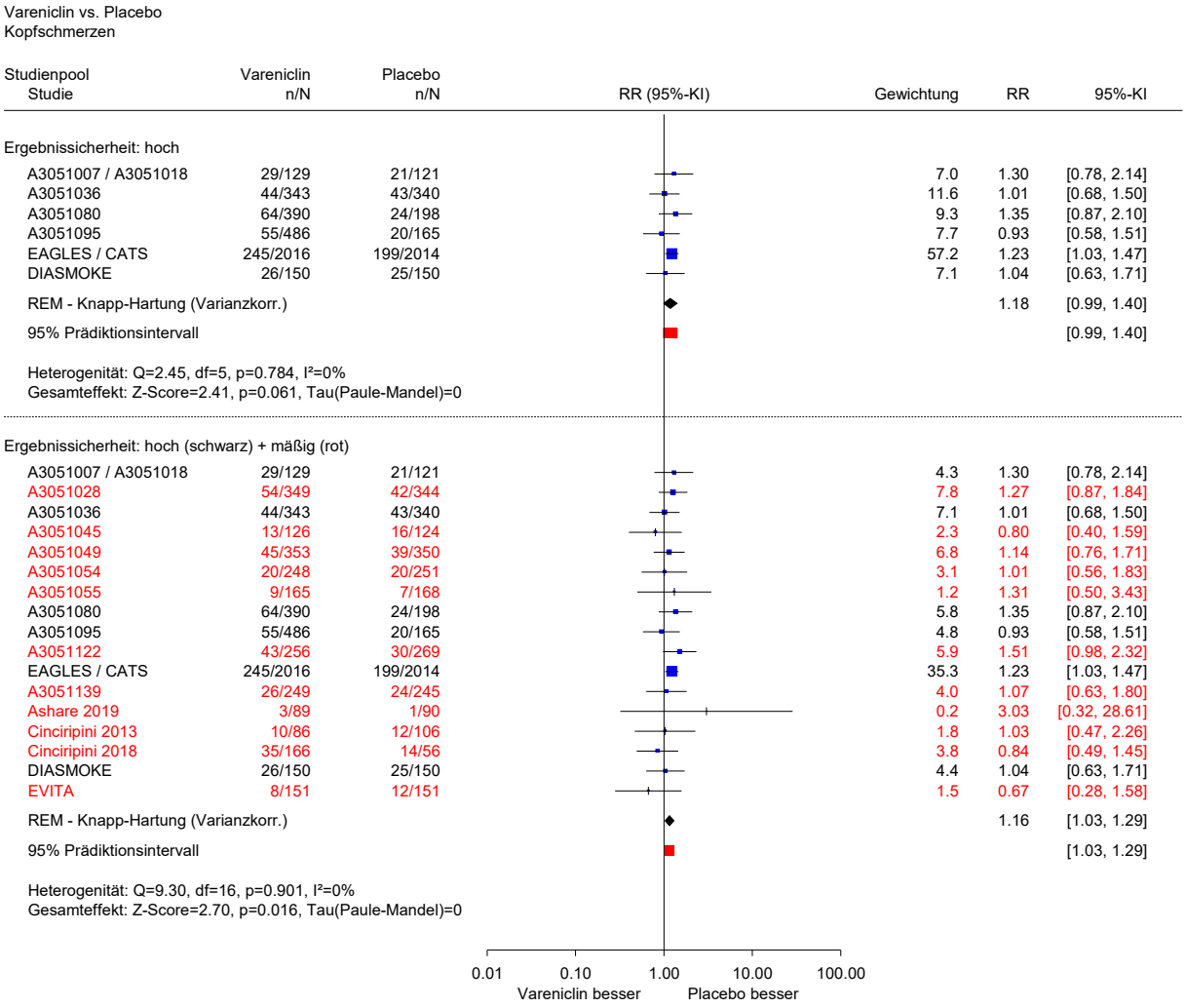


Abbildung 16: Forest Plot zum Endpunkt Kopfschmerzen – Vareniclin

A3.3.2.11 Übelkeit

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

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

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

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

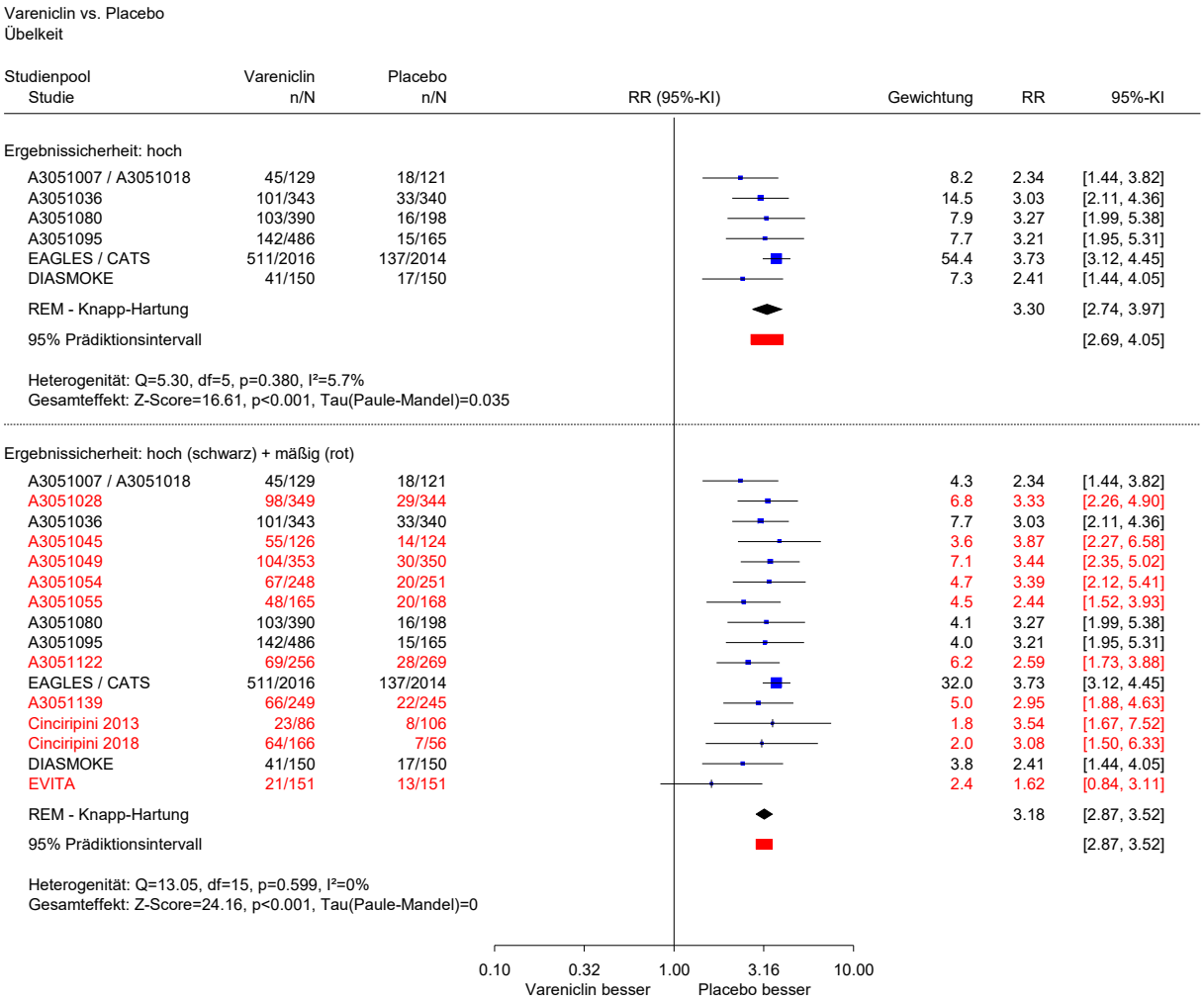


Abbildung 17: Forest Plot zum Endpunkt Übelkeit – Vareniclin

A3.3.2.12 Juckreiz

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

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

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

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

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

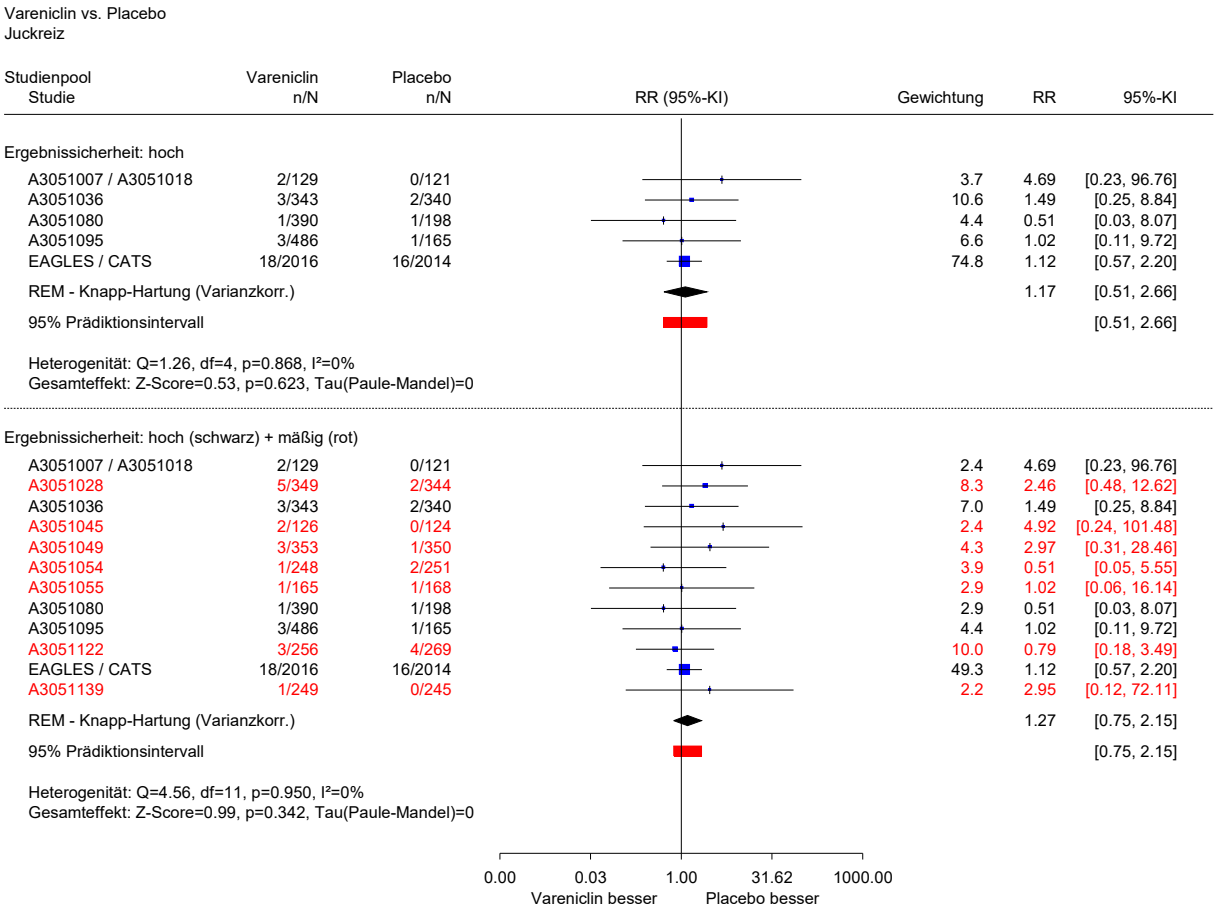


Abbildung 18: Forest Plot zum Endpunkt Juckreiz – Vareniclin

A3.3.2.13 Hautausschlag

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

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

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

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

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

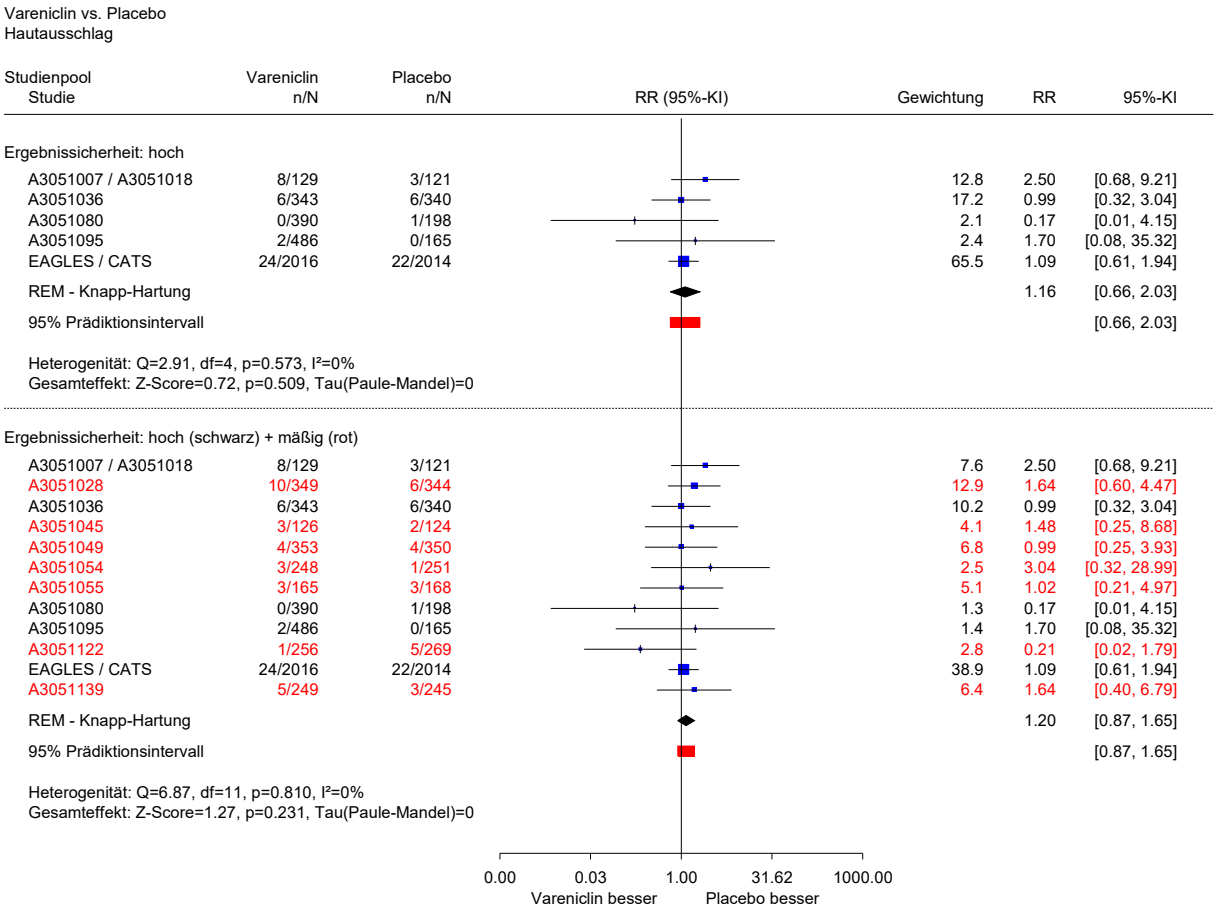


Abbildung 19: Forest Plot zum Endpunkt Hautausschlag – Vareniclin

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		**Endpunkte**												
	Endpunktübergreifend	**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	–[a]	niedrig	niedrig	niedrig	hoch[b]	–[c]	hoch[b]	hoch[b]	hoch[b]	hoch[b]	hoch[b]	hoch[b]	–[c]
94NNBT012	niedrig	–[a]	hoch[d]	hoch[d]	hoch[d]	hoch[d]	hoch[d]	hoch[d]	hoch[d]	hoch[d]	hoch[d]	hoch[d]	hoch[d]	hoch[d]
96-NNIN-016	niedrig	niedrig	niedrig	niedrig	niedrig	hoch[b]	–[c]	hoch[b]	hoch[b]	hoch[b]	hoch[b]	hoch[b]	hoch[b]	hoch[b]
980-CHC-1013-028	niedrig	hoch[e]	hoch[e]	hoch[e]	hoch[e]	hoch[e]	–[c]	hoch[e]	hoch[e]	hoch[e]	hoch[e]	hoch[e]	hoch[e]	hoch[e]
980-CHC-9021-013	niedrig	hoch[e]	hoch[d]	hoch[e]	hoch[e]	hoch[e]	–[c]	hoch[e]	hoch[e]	hoch[e]	hoch[e]	hoch[e]	hoch[e]	hoch[e]
98-NNCG-014	niedrig	hoch[e]	hoch[d]	hoch[e]	hoch[e]	hoch[e]	–[c]	hoch[e]	hoch[e]	hoch[e]	hoch[e]	hoch[e]	hoch[e]	hoch[e]
98-NNCG-017	niedrig	hoch[e]	hoch[e]	hoch[e]	hoch[e]	hoch[e]	–[c]	–[c]	–[c]	–[c]	–[c]	–[c]	–[c]	–[c]
98-NNIN-027	niedrig	hoch[e]	hoch[e]	hoch[e]	hoch[e]	hoch[e]	–[c]	hoch[e]	hoch[e]	hoch[e]	hoch[e]	hoch[e]	hoch[e]	hoch[e]
EAGLES / CATS	niedrig	hoch[e]	niedrig	hoch[e]	niedrig	niedrig	niedrig	niedrig	niedrig	niedrig	niedrig	niedrig	niedrig	niedrig
A6431111	niedrig	hoch[e]	hoch[d]	hoch[e]	hoch[e]	hoch[d]	hoch[e]	hoch[e]	hoch[e]	hoch[e]	hoch[e]	hoch[e]	hoch[e]	hoch[e]
NICLIB-9142-001	niedrig	hoch[e]	hoch[e]	–[a]	hoch[e]	hoch[e]	–[c]	–[c]	–[c]	–[c]	–[c]	–[c]	–[c]	–[c]
NICTDP3038	niedrig	hoch[e]	hoch[e]	–[a]	hoch[e]	hoch[e]	–[c]	hoch[e]	hoch[e]	hoch[e]	hoch[e]	hoch[e]	hoch[e]	hoch[e]
T89NT01	hoch[f]	–[a]	hoch[f]	hoch[f]	–[g]	hoch[f]	–[a]	hoch[f]	hoch[f]	hoch[f]	hoch[f]	hoch[f]	hoch[f]	hoch[f]
T89NT07	hoch[f]	–[a]	hoch[f]	hoch[f]	–[g]	hoch[f]	–[a]	–[c]	–[c]	–[c]	–[c]	–[c]	–[c]	–[c]
T90NI01	hoch[f]	–[a]	hoch[f]	hoch[f]	hoch[f]	hoch[f]	–[c]	hoch[f]	hoch[f]	hoch[f]	hoch[f]	hoch[f]	hoch[f]	hoch[f]

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

Studie		**Endpunkte**												
	Endpunktübergreifend	**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[f]	hoch[f]	hoch[f]	hoch[f]	hoch[f]	hoch[f]	–[c]	hoch[f]	hoch[f]	hoch[f]	hoch[f]	hoch[f]	hoch[f]	hoch[f]
T90NI03	hoch[f]	–[a]	hoch[f]	hoch[f]	hoch[f]	hoch[f]	–[c]	hoch[f]	hoch[f]	hoch[f]	hoch[f]	hoch[f]	hoch[f]	hoch[f]
T91NI04	niedrig	–[a]	niedrig	niedrig	niedrig	niedrig	niedrig	niedrig	niedrig	niedrig	niedrig	niedrig	niedrig	niedrig
T91NT08	niedrig	–[a]	hoch[e]	hoch[e]	hoch[e]	hoch[e]	–[c]	–[c]	–[c]	–[c]	–[c]	–[c]	–[c]	–[c]
T92NNIN002	niedrig	–[a]	niedrig	niedrig	niedrig	hoch[b]	–[c]	hoch[b]	hoch[b]	hoch[b]	hoch[b]	hoch[b]	hoch[b]	hoch[b]
T92NNIN003	hoch[f]	–[a]	hoch[f]	hoch[f]	hoch[f]	hoch[f]	–[c]	hoch[f]	hoch[f]	hoch[f]	hoch[f]	hoch[f]	hoch[f]	hoch[f]
T93NNPA004	niedrig	hoch[e]	hoch[e]	hoch[e]	hoch[e]	hoch[e]	–[c]	–[c]	–[c]	–[c]	–[c]	–[c]	–[c]	–[c]
CHN-Nicotine Mint Lozenge-002	niedrig	niedrig	niedrig	–[a]	niedrig	hoch[b]	–[c]	hoch[b]	hoch[b]	hoch[b]	hoch[b]	hoch[b]	hoch[b]	hoch[b]
S1420015	niedrig	hoch[e]	hoch[e]	–[a]	niedrig	hoch[e]	niedrig	hoch[e]	hoch[e]	hoch[e]	hoch[e]	hoch[e]	hoch[e]	hoch[e]
Abdelghany 2022	hoch[f]	hoch[f]	hoch[f]	–[a]	hoch[f]	–[a]	hoch[f]	–[a]	–[a]	–[c]	–[a]	–[a]	–[a]	–[a]
Bolliger 2000	hoch[f]	–[a]	–[a]	hoch[f]	–[c]	hoch[f]	–[a]	–[a]	–[a]	–[a]	hoch[f]	–[a]	–[a]	hoch[f]
Daughotn 1998	hoch[f]	–[a]	hoch[f]	hoch[f]	–[a]	–[a]	–[a]	–[a]	–[a]	–[a]	–[a]	–[a]	–[a]	–[a]
Garvey 2000	hoch[f]	–[a]	–[a]	hoch[f]	–[a]	hoch[f]	–[a]	–[a]	–[a]	–[a]	–[c]	–[a]	–[a]	–[a]
Gourlay 1995	hoch[f]	–[a]	hoch[f]	–[a]	–[a]	–[c]	–[a]	–[a]	–[a]	–[c]	–[c]	–[a]	–[a]	–[a]
Harackiewicz 1988	hoch[f]	–[a]	hoch[f]	hoch[f]	–[a]	–[a]	–[a]	–[a]	–[a]	–[c]	–[c]	–[a]	–[a]	–[a]

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

Studie		**Endpunkte**												
	Endpunktübergreifend	**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[f]	hoch[f]	hoch[f]	hoch[f]	hoch[f]	–[a]	hoch[f]	–[a]	–[a]	–[a]	–[a]	–[a]	–[a]	hoch[f]
Hughes 1989	hoch[f]	–[a]	–[a]	hoch[f]	–[a]	hoch[f]	–[a]	–[a]	–[a]	–[a]	hoch[f]	–[a]	–[a]	–[a]
Hughes 1990	hoch[f]	–[a]	hoch[f]	–[a]	–[a]	–[a]	–[a]	–[a]	–[a]	–[a]	–[c]	–[a]	–[a]	–[a]
Hughes 2003	hoch[f]	hoch[f]	hoch[f]	–[a]	hoch[f]	hoch[f]	hoch[f]	–[a]	–[a]	–[a]	–[a]	–[a]	–[a]	–[a]
Jensen 1990	hoch[f]	–[a]	hoch[f]	hoch[f]	–[a]	–[a]	–[a]	–[a]	–[a]	–[a]	–[a]	–[a]	–[a]	–[c]
Jorenby 1999	hoch[f]	–[a]	–[c]	hoch[f]	hoch[f]	hoch[f]	hoch[f]	hoch[f]	–[a]	hoch[f]	hoch[f]	–[a]	–[a]	–[a]
Joseph 1996	hoch[f]	hoch[f]	hoch[f]	–[a]	–[c]	–[a]	–[c]	–[c]	–[a]	–[a]	–[a]	–[a]	–[a]	–[a]
Pirie 1992	hoch[f]	–[a]	hoch[f]	hoch[f]	–[a]	–[a]	–[a]	–[a]	–[a]	–[a]	–[a]	–[a]	–[a]	–[a]
Prapavessis 2007	hoch[f]	–[a]	–[a]	hoch[f]	–[a]	–[a]	–[a]	–[a]	–[a]	–[a]	–[a]	–[a]	–[a]	–[a]
Shiffman 2002	hoch[f]	hoch[f]	hoch[f]	hoch[f]	hoch[f]	hoch[f]	–[a]	–[a]	–[a]	hoch[f]	hoch[f]	–[a]	–[a]	–[a]
Stein 2013	hoch[f]	hoch[f]	hoch[f]	–[a]	hoch[f]	hoch[f]	hoch[f]	–[c]	–[a]	–[c]	–[c]	–[a]	–[c]	–[a]
Tonnesen 2012	niedrig	hoch[e]	hoch[d]	hoch[e]	hoch[d]	hoch[d]	–[a]	–[c]	–[a]	–[c]	–[c]	–[a]	–[a]	–[c]
Wong 1999	niedrig	–[a]	hoch[d]	–[a]	hoch[d]	hoch[e]	hoch[d]	–[a]	–[a]	–[a]	–[a]	–[a]	–[a]	–[a]

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**

a. Es wurden keine Daten berichtet (keine weiteren Angaben) / Der Endpunkt wurde nicht erhoben.
b. Verblindung unklar / unzureichend beschrieben bei subjektiver Endpunkterhebung
c. Daten berichtet, aber für die Nutzenbewertung nicht geeignet (zur Begründung siehe Abschnitt 4.5.2)
d. Studienabbrecher nicht berichtet / unklar, ob Anzahl Studienabbrecher zum Erhebungszeitpunkt < 30 %
e. Anzahl Studienabbrecher zum Erhebungszeitpunkt insgesamt > 30 % oder Differenz zwischen den Gruppen > 15 %
f. Randomisierung/Allocation Concealment unklar
g. Daten wurden trotz geplanter Erhebung nicht berichtet.

SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis

A3.3.3.2 Gesamtmortalität

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

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

Tabelle 63: Ergebnisse (Nicotin) – Gesamtmortalität (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**				
		n	**%**		**n**	**%**	**RR[a]**	**[95 %-KI][a]**	**p-Wert[b]**
Jensen 1990	Für die Studie wurden keine Daten berichtet.								
Jorenby 1999	Für die Studie wurden keine Daten berichtet.								
Joseph 1996									
bis Woche 24	294	1	0,3[d]	290	6	2,1[d]	0,16	[0,02; 1,36]	0,057
Pirie 1992	Für die Studie wurden keine Daten berichtet.								
Prapavessis 2007	Für die Studie wurden keine Daten berichtet.								
Shiffman 2002									
bis Woche 26									
2 mg	459	0	0	458	0	0	–	–	> 0,999
4 mg	450	0	0	451	3	0,7[d]	0,14	[0,01; 2,76]	0,097
Stein 2013									
bis Woche 24	104	1	1,0[d]	33	2	6,1[d]	0,16	[0,01; 1,69]	0,117
Tonnesen 2012									
bis Woche 52	318	1	0,3	161	0	0	1,52	[0,06; 37,19]	0,572
Wong	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

Studienpool Studie	Nicotin n/N	Vergleich n/N	RR (95%-KI)	Gewichtung	RR	95%-KI
Ergebnissicherheit: hoch						
96-NNIN-016	1/200	1/200		100.0	1.00	[0.06, 15.88]
CHN-NML-002 (2 mg)	0/241	0/242		—	—	—
CHN-NML-002 (4 mg)	0/119	0/118		—	—	—
Ergebnissicherheit: hoch (schwarz) + mäßig (rot)						
96-NNIN-016	1/200	1/200		5.8	1.00	[0.06, 15.88]
980-CHC-1013-028	0/184	0/180		—	—	—
98-NNCG-017	0/218	2/218		4.8	0.20	[0.01, 4.14]
98-NNIN-027	0/215	0/214		—	—	—
EAGLES / CATS	3/2022	4/2014		19.8	0.75	[0.17, 3.33]
A6431111	1/318	0/161		4.3	1.52	[0.06, 37.19]
NICLIB-9142-001	0/192	0/48		—	—	—
NICTDP3038	2/597	4/601		15.4	0.50	[0.09, 2.74]
T90NI02	1/129	0/113		4.4	2.63	[0.11, 63.94]
T93NNPA004	4/2861	0/714		5.2	2.25	[0.12, 41.71]
CHN-NML-002 (2 mg)	0/241	0/242		—	—	—
CHN-NML-002 (4 mg)	0/119	0/118		—	—	—
S1420015 (2 mg)	0/819	1/817		4.3	0.33	[0.01, 8.15]
S1420015 (4 mg)	0/830	1/831		4.3	0.33	[0.01, 8.18]
Abdelghany 2022	0/25	0/25		—	—	—
Hjalmarson 1984	0/106	1/100		4.4	0.31	[0.01, 7.63]
Hughes 2003	0/61	0/54		—	—	—
Joseph 1996	1/294	6/290		9.9	0.16	[0.02, 1.36]
Shiffman 2002 (2 mg)	0/459	0/458		—	—	—
Shiffman 2002 (4 mg)	0/450	3/451		5.1	0.14	[0.01, 2.76]
Stein 2013	1/104	2/33		7.9	0.16	[0.01, 1.69]
Tonnesen 2012	1/318	0/161		4.3	1.52	[0.06, 37.19]
REM - Knapp-Hartung (Varianzkorr.)					0.50	[0.24, 1.05]
95% Prädiktionsintervall						[0.24, 1.05]

Heterogenität: Q=6.73, df=13, p=0.915, I²=0%
Gesamteffekt: Z-Score=-2.03, p=0.063, Tau(Paule-Mandel)=0

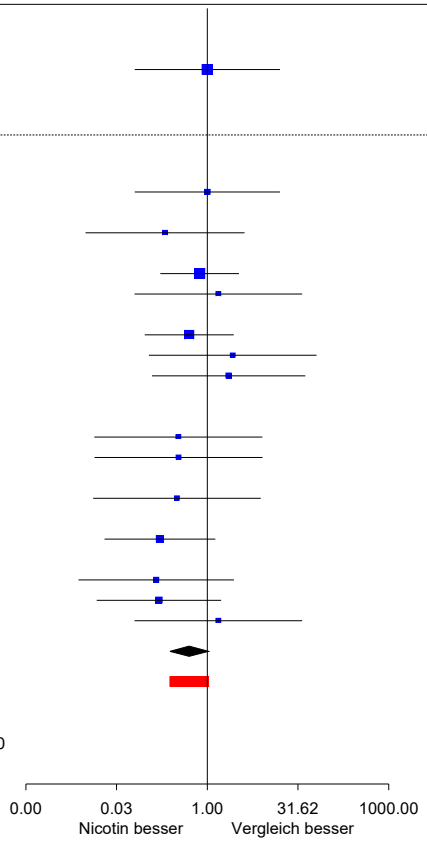


Abbildung 20: Forest Plot zum Endpunkt Gesamtmortalität – Nicotin

A3.3.3.3 Dauerhafte Rauchfreiheit zu Monat 6

Tabelle 64: Ergebnisse (Nicotin) – dauerhafte Rauchfreiheit zu Monat 6 (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				
		n	%		n	%	RR[a]	[95 %-KI][a]	p-Wert[b]
94NNBT011									
Woche 2 bis 26	123	41	33,3[c]	124	22	17,7[c]	1,88	[1,19; 2,96]	0,005
94NNBT012									
Woche 2 bis 26	120	24	20,0[c]	121	13	10,7[c]	1,86	[1,00; 3,48]	0,053
96-NNIN-016									
Woche 6 bis 26	200	4	2,0	200	1	0,5	4,00	[0,45; 35,47]	0,246
980-CHC-1013-028									
Woche 6 bis 26	184	5	2,7	180	0	0	10,76	[0,60; 193,22]	0,026
980-CHC-9021-013									
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
98-NNCG-014 (2 mg und 4 mg)									
Woche 6 bis 26	205	8	3,9	206	0	0	17,08	[0,99; 294,03]	0,004
98-NNCG-017 (2 mg und 4 mg)									
Woche 6 bis 26	218	2	0,9	218	1	0,5	2,00	[0,18; 21,89]	0,683
98-NNIN-027									
Woche 6 bis 26	215	3	1,4	214	0	0	6,97	[0,36; 134,08]	0,096
EAGLES / CATS									
Woche 9 bis 24	2038	320	15,7	2035	191	9,4	1,67	[1,41; 1,98]	< 0,001
A6431111									
Woche 2 bis 24	318	50	15,7	161	11	6,8	2,30	[1,23; 4,30]	0,006
NICLIB-9142-001 (2 mg + 4 mg)									
Woche 2 bis 26	201	83[c]	41,3[c]	50	11[c]	22,0[c]	1,88	[1,09; 3,24]	0,016
NICTDP3038									
Woche 2 bis 26	597	20	3,4	601	7	1,2	2,88	[1,23; 6,75]	0,011
T89NT01									
Woche 0 bis 26	145	25	17,2[c]	144	3	2,1[c]	8,28	[2,56; 26,80]	< 0,001

Tabelle 64: Ergebnisse (Nicotin) – dauerhafte Rauchfreiheit zu Monat 6 (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**				
		n	**%**		**n**	**%**	**RR[a]**	**[95 %-KI][a]**	**p-Wert[b]**
T89NT07									
Woche 0 bis 26	113	33[c]	29	107	12[c]	11	2,60	[1,42; 4,77]	< 0,001
T90NI01									
Woche0 bis 26	112	15	13,4[c]	111	21	18,9[c]	0,71	[0,39; 1,30]	0,285
T90NI02									
Woche 0 bis 26	129	17	13,2[c]	113	15	13,3[c]	0,99	[0,52; 1,90]	0,999
T90NI03									
Woche 0 bis 26	145	25	17,2[c]	142	11	7,7[c]	2,23	[1,14; 4,35]	0,015
T91NI04									
Woche 0 bis 26	123	39	31,7	124	20	16,1	1,97	[1,22; 3,17]	0,004
T91NT08									
Woche 1 bis 24									
transdermales Pflaster + Kaugummi	149	41[c]	27,5	75	11	14,7	1,88	[1,02; 3,44]	0,036
transdermales Pflaster	150	23[c]	15,3				1,05	[0,54; 2,03]	0,938
T92NNIN002									
Woche 0 bis 26	111	15	13,5	111	5	4,5	3,00	[1,13; 7,97]	0,020
T92NNIN003									
Woche 0 bis 26	112	20	17,9	111	12	10,8	1,65	[0,85; 3,21]	0,141
T93NNPA004									
Woche 0 bis 26									
15 mg (12 Wochen)	716	110	15,4	714	87	12,2	1,26	[0,97; 1,64]	0,086
15 mg (26 Wochen)	715	132	18,5				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
CHN-Nicotine Mint Lozenge-002									
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 (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**				
		n	**%**		**n**	**%**	**RR[a]**	**[95 %-KI][a]**	**p-Wert[b]**
S1420015									
individuell ab Woche 0-4 bis Woche 24									
2mg + 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
Abdelghany 2022									
24 Wochen	25	2	8,0	25	3	12,0	0,67	[0,12; 3,65]	0,749
Bolliger 2000	Für die Studie wurden keine Daten berichtet.								
Daughton 1998									
Woche 2 bis 26	184	34	18,5	185	19	10,3	1,80	[1,07; 3,04]	0,026
Garvey 2000	Für die Studie wurden keine Daten berichtet.								
Gourlay 1995									
26 Wochen	314	5	1,6	315	4	1,3	1,25	[0,34; 4,63]	0,804
Harackiewicz 1988									
Woche 13 bis 26	99	14[c]	14	52	9[c]	17	0,82	[0,38; 1,76]	0,630
Hjalmarson 1984									
Woche 0 bis 26	106	39[c]	37	100	20[c]	20	1,84	[1,16; 2,93]	0,008
Hughes 1989	Für die Studie wurden keine Daten berichtet.								
Hughes 1990									
Woche 0 bis 24									
2 mg	20	8	40,0	19	5	26,3[c]	1,52	[0,60; 3,83]	0,527
4 mg	19	5	26,3[c]				1,00	[0,35; 2,90]	> 0,999
Hughes 2003									
Woche 2 bis 26	61	15[c]	24	54	3[c]	6	4,43	[1,35; 14,47]	0,006
Jensen 1990									
Woche 0 bis 26	211	89[c]	42,2	82	29[c]	35,4	1,19	[0,86; 1,66]	0,325
Jorenby 1999	Für die Studie liegen keine geeigneten Daten vor.								
Joseph 1996									
Woche ≤ 6 bis 24	294	41[c]	14	290	32[c]	11	1,26	[0,82; 1,95]	0,301

Tabelle 64: Ergebnisse (Nicotin) – dauerhafte Rauchfreiheit zu Monat 6 (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**				
		n	**%**		**n**	**%**	**RR[a]**	**[95 %-KI][a]**	**p-Wert[b]**
Pirie 1992									
Woche 4 bis 26									
in Kombination mit FFS	108	41[c]	38,0	103	17[c]	16,5	2,30	[1,40; 3,78]	< 0,001
in Kombination mit FFS + verhaltens-bezogenes Gewichtskontroll-programm	98	23[c]	23,5	108	32[c]	29,6	0,79	[0,50; 1,26]	0,362
Prapavessis 2007	Für die Studie wurden keine Daten berichtet.								
Shiffman 2002									
Woche 2 bis 24									
2 mg	459	111[c]	24,2	458	66[c]	14,4	1,68	[1,27; 2,21]	< 0,001
4 mg	450	106[c]	23,6	451	46[c]	10,2	2,31	[1,68; 3,18]	< 0,001
Stein 2013									
Woche 2 bis 26	137	2	1,5	45	0	0	1,67	[0,08; 34,08]	0,554
Tonnesen 2012									
Woche 2 bis 24	318	50	15,7	161	11	6,8	2,30	[1,23; 4,30]	0,006
Wong									
Woche 0 bis 24	25	7[c]	28	26	2[c]	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

Studienpool Studie	Nicotin n/N	Vergleich n/N	RR (95%-KI)	Gewichtung	RR	95%-KI
Ergebnissicherheit: hoch						
94NNBT011	41/123	22/124		16.1	1.88	[1.19, 2.96]
96-NNIN-016	4/200	1/200		1.0	4.00	[0.45, 35.47]
EAGLES / CATS	320/2038	191/2035		37.8	1.67	[1.41, 1.98]
T91NI04	39/123	20/124		15.0	1.97	[1.22, 3.17]
T92NNIN002	15/111	5/111		4.7	3.00	[1.13, 7.97]
CHN-NML-002 (2 mg)	31/241	32/242		15.8	0.97	[0.61, 1.54]
CHN-NML-002 (4 mg)	23/120	12/119		9.5	1.90	[0.99, 3.64]
REM - Knapp-Hartung					1.68	[1.27, 2.22]
95% Prädiktionsintervall						[1.03, 2.74]
Heterogenität: Q=8.14, df=6, p=0.228, I²=26.3% Gesamteffekt: Z-Score=4.57, p=0.004, Tau(Paule-Mandel)=0.164						
Ergebnissicherheit: hoch (schwarz) + mäßig (rot)						
94NNBT011	41/123	22/124		3.6	1.88	[1.19, 2.96]
94NNBT012	24/120	13/121		2.6	1.86	[1.00, 3.48]
96-NNIN-016	4/200	1/200		0.4	4.00	[0.45, 35.47]
980-CHC-1013-028	5/184	0/180		0.2	10.76	[0.60, 193.22]
980-CHC-9021-013 (STR)	8/96	4/96		1.1	2.00	[0.62, 6.42]
980-CHC-9021-013 (LTR)	2/97	0/96		0.2	4.95	[0.24, 101.75]
98-NNCG-014	8/205	0/206		0.2	17.08	[0.99, 294.03]
98-NNCG-017	2/218	1/218		0.3	2.00	[0.18, 21.89]
98-NNIN-027	3/215	0/214		0.2	6.97	[0.36, 134.08]
EAGLES / CATS	320/2038	191/2035		5.5	1.67	[1.41, 1.98]
A6431111	50/318	11/161		2.7	2.30	[1.23, 4.30]
NICLIB-9142-001	83/201	11/50		3.0	1.88	[1.09, 3.24]
NICTDP3038	20/597	7/601		1.8	2.88	[1.23, 6.75]
T89NT01	25/145	3/144		1.1	8.28	[2.56, 26.80]
T89NT07	33/113	12/107		2.7	2.60	[1.42, 4.77]
T90NI01	15/112	21/111		2.7	0.71	[0.39, 1.30]
T90NI02	17/129	15/113		2.6	0.99	[0.52, 1.90]
T90NI03	25/145	11/142		2.4	2.23	[1.14, 4.35]
T91NI04	39/123	20/124		3.4	1.97	[1.22, 3.17]
T91NT08	64/299	11/75		2.8	1.46	[0.81, 2.63]
T92NNIN002	15/111	5/111		1.5	3.00	[1.13, 7.97]
T92NNIN003	20/112	12/111		2.5	1.65	[0.85, 3.21]
T93NNPA004	532/2861	87/714		5.2	1.53	[1.24, 1.89]
CHN-NML-002 (2 mg)	31/241	32/242		3.6	0.97	[0.61, 1.54]
CHN-NML-002 (4 mg)	23/120	12/119		2.5	1.90	[0.99, 3.64]
S1420015	97/1649	35/1648		4.1	2.77	[1.89, 4.05]
Abdelghany 2022	2/25	3/25		0.6	0.67	[0.12, 3.65]
Daughton 1998	34/184	19/185		3.2	1.80	[1.07, 3.04]
Gourlay 1995	5/314	4/315		0.9	1.25	[0.34, 4.63]
Harackiewicz 1988	14/99	9/52		2.1	0.82	[0.38, 1.76]
Hjalmarson 1984	39/106	20/100		3.5	1.84	[1.16, 2.93]
Hughes 1990	13/39	5/19		1.7	1.27	[0.53, 3.03]
Hughes 2003	15/61	3/54		1.1	4.43	[1.35, 14.47]
Jensen 1990	89/211	29/82		4.4	1.19	[0.86, 1.66]
Joseph 1996	41/294	32/290		3.7	1.26	[0.82, 1.95]
Pirie 1992 (FFS)	41/108	17/103		3.3	2.30	[1.40, 3.78]
Pirie 1992 (FFS + vbG)	23/98	32/108		3.6	0.79	[0.50, 1.26]
Shiffman 2002 (2 mg)	111/459	66/458		4.8	1.68	[1.27, 2.21]
Shiffman 2002 (4 mg)	106/450	46/451		4.5	2.31	[1.68, 3.18]
Stein 2013	2/137	0/45		0.2	1.67	[0.08, 34.08]
Tonnesen 2012	50/318	11/161		2.7	2.30	[1.23, 4.30]
Wong 1999	7/25	2/26		0.8	3.64	[0.83, 15.87]
95% Prädiktionsintervall						[0.96, 3.14]
Heterogenität: Q=76.12, df=41, p<0.001, I²=46.1%						

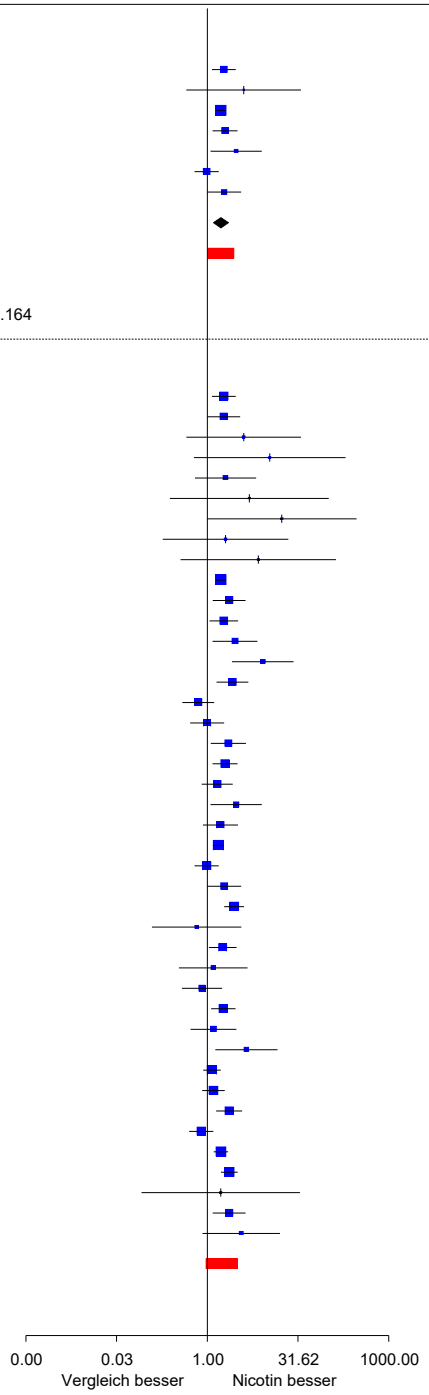


Abbildung 21: Forest Plot zum Endpunkt dauerhafte Rauchfreiheit zu Monat 6 – Nicotin

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[a]	[95 %-KI][a]	p-Wert[b]
		n	%		n	%			
94NNBT011									
Woche 2 bis 52	123	28	22,8[c]	124	19	15,3[c]	1,49	[0,88; 2,52]	0,141
94NNBT012									
Woche 2 bis 52	120	20	16,7[c]	121	12	9,9[c]	1,68	[0,86; 3,28]	0,127
96-NNIN-016									
Woche 6 bis 52	200	4	2,0	200	1	0,5	4,00	[0,45; 35,47]	0,246
980-CHC-1013-028									
Woche 6 bis 52	184	2	1,1	180	0	0,0	4,89	[0,24; 101,19]	0,211
980-CHC-9021-013									
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
98-NNCG-014 (2 mg und 4 mg)									
Woche 6 bis 52	205	6	2,9	206	0	0,0	13,06	[0,74; 230,39]	0,014
98-NNCG-017 (2 mg und 4 mg)									
Woche 6 bis 52	218	1	0,5	218	1	0,5	1,00	[0,06; 15,89]	> 0,999
98-NNIN-027									
Woche 6 bis 52	215	2	0,9	214	0	0,0	4,98	[0,24; 103,06]	0,212
EAGLES / CATS									
Woche 9 bis 52	2038	196	9,6	2035	117	5,7	1,67	[1,34; 2,09]	< 0,001
A6431111									
Woche 2 bis 52	318	44	13,8	161	9	5,6	2,48	[1,24; 4,94]	0,007
NICLIB-9142-001	Für die Studie wurden keine Daten berichtet.								
NICTDP3038	Für die Studie wurden keine Daten berichtet.								
T89NT01									
Woche 0 bis 52	145	16	11,0[c]	144	3	2,1[c]	5,30	[1,58; 17,79]	0,002
T89NT07									
Woche 0 bis 52	113	26[c]	23	107	9[c]	8	2,74	[1,34; 5,57]	0,003
T90NI01									
Woche 0 bis 52	112	12	10,7[c]	111	19	17,1[c]	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**				
		n	**%**		**n**	**%**	**RR[a]**	**[95 %-KI][a]**	**p-Wert[b]**
T90NI02									
Woche 0 bis 52	129	14	10,9[c]	113	14	12,4[c]	0,88	[0,44; 1,76]	0,721
T90NI03									
Woche 0 bis 52	145	22	15,2[c]	142	8	5,6[c]	2,69	[1,24; 5,85]	0,009
T91NI04									
Woche 0 bis 52	123	33	26,8	124	20	16,1	1,66	[1,01; 2,73]	0,042
T91NT08									
Woche 1 bis 52									
transdermales Pflaster + Kaugummi	149	27[c]	18,1	75	10[c]	13,3	1,36	[0,70; 2,66]	0,407
transdermales Pflaster	150	19[c]	12,7				0,95	[0,47; 1,94]	0,933
T92NNIN002									
Woche 0 bis 52	111	9	8,11	111	5	4,5	1,80	[0,62; 5,20]	0,290
T92NNIN003									
Woche 0 bis 52	112	15	13,4	111	11	9,9	1,35	[0,65; 2,81]	0,532
T93NNPA004									
Woche 0 bis 52									
15 mg (12 Wochen)	716	84	11,7	714	71	9,9	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				1,60	[1,21; 2,12]	< 0,001
25 mg (26 Wochen)	715	110	15,4				1,55	[1,17; 2,05]	0,002
CHN-Nicotine Mint Lozenge-002	Für die Studie wurden keine Daten berichtet.								
S1420015	Für die Studie wurden keine Daten berichtet.								
Abdelghany 2022	Für die Studie wurden keine Daten berichtet.								
Bolliger 2000									
Woche 6 bis 24	200	4	2,0[c]	200	1	0,5[c]	4,00	[0,45; 35,47]	0,246
Daughton 1998									
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**				
		n	**%**		**n**	**%**	**RR[a]**	**[95 %-KI][a]**	**p-Wert[b]**
Garvey 2000									
Woche 0 bis 52									
2 mg	202	27[c]	13,4	203	13[c]	6,4	2,09	[1,11; 3,93]	0,020
4 mg	203	26[c]	12,8				2,00	[1,06; 3,78]	0,030
Gourlay 1995	Für die Studie wurden keine Daten berichtet.								
Harackiewicz 1988									
Woche 13 bis 26	99	12[c]	12	52	7[c]	13	1,89	[0,90; 3,99]	0,100
Hjalmarson 1984									
Woche 0 bis 26	106	31[c]	29	100	16[c]	16	1,83	[1,07; 3,13]	0,025
Hughes 1989									
Woche 0 bis Woche 52	210	31	14,8[c]	105	11	10,5[c]	1,41	[0,74; 2,69]	0,322
Hughes 1990	Für die Studie wurden keine Daten berichtet.								
Hughes 2003	Für die Studie wurden keine Daten berichtet.								
Jensen 1990									
Woche 0 bis 52	211	49[c]	23,4	82	19[c]	23,2	1,00	[0,63; 1,59]	> 0,999
Jorenby 1999									
Tag 8 bis Woche 52	244	24[c]	9,8	160	9[c]	5,6	1,75	[0,83; 3,66]	0,134
Joseph 1996	Für die Studie wurden keine Daten berichtet.								
Pirie 1992									
Woche 4 bis 52									
in Kombination mit FFS	108	34[c]	31,5	103	15[c]	14,6	2,16	[1,25; 3,73]	0,004
in Kombination mit FFS + verhaltens-bezogenes Gewichtskontroll-programm	98	14[c]	14,3	108	25[c]	23,1	0,62	[0,34; 1,12]	0,108
Prapavessis 2007									
Woche 0 bis 52									
in Kombination mit kognitiver Verhaltenstherapie	26	4	15,4[c]	27	4	14,8[c]	1,04	[0,29; 3,72]	> 0,999
in Kombination mit Übungsprogramm	33	9	27,3[c]	35	3	8,6[c]	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**				
		n	**%**		**n**	**%**	**RR[a]**	**[95 %-KI][a]**	**p-Wert[b]**
Shiffman 2002									
Woche 2 bis 52									
2 mg	459	82[c]	17,9	458	44[c]	9,6	1,86	[1,32; 2,62]	< 0,001
4 mg	450	67[c]	14,9	451	28[c]	6,2	2,40	[1,57; 3,65]	< 0,001
Stein 2013	Für die Studie wurden keine Daten berichtet.								
Tonnesen 2012									
Woche 2 bis 24	318	44	13,8	161	9	5,6	2,48	[1,24; 4,94]	0,007
Wong	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

Studienpool Studie	Nicotin n/N	Vergleich n/N	RR (95%-KI)	Gewichtung	RR	95%-KI
Ergebnissicherheit: hoch						
94NNBT011	28/123	19/124		41.2	1.49	[0.88, 2.52]
96-NNIN-016	4/200	1/200		2.4	4.00	[0.45, 35.47]
T91NI04	33/123	20/124		46.3	1.66	[1.01, 2.73]
T92NNIN002	9/111	5/111		10.1	1.80	[0.62, 5.20]
REM - Knapp-Hartung (Varianzkorr.)					1.63	[0.94, 2.83]
95% Prädiktionsintervall						[0.94, 2.83]
Heterogenität: Q=0.81, df=3, p=0.846, I²=0% Gesamteffekt: Z-Score=2.85, p=0.065, Tau(Paule-Mandel)=0						
Ergebnissicherheit: hoch (schwarz) + mäßig (rot)						
94NNBT011	28/123	19/124		4.1	1.49	[0.88, 2.52]
94NNBT012	20/120	12/121		3.1	1.68	[0.86, 3.28]
96-NNIN-016	4/200	1/200		0.4	4.00	[0.45, 35.47]
980-CHC-1013-028	2/184	0/180		0.2	4.89	[0.24, 101.19]
980-CHC-9021-013 (STR)	5/96	4/96		1.1	1.25	[0.35, 4.51]
980-CHC-9021-013 (LTR)	2/97	0/96		0.2	4.95	[0.24, 101.75]
98-NNCG-014	6/205	0/206		0.2	13.06	[0.74, 230.39]
98-NNCG-017	1/218	1/218		0.3	1.00	[0.06, 15.89]
98-NNIN-027	2/215	0/214		0.2	4.98	[0.24, 103.06]
EAGLES / CATS	196/2038	117/2035		7.5	1.67	[1.34, 2.09]
A6431111	44/318	9/161		2.9	2.48	[1.24, 4.94]
T89NT01	16/145	3/144		1.2	5.30	[1.58, 17.79]
T89NT07	26/113	9/107		2.8	2.74	[1.34, 5.57]
T90NI01	12/112	19/111		3.0	0.63	[0.32, 1.23]
T90NI02	14/129	14/113		2.9	0.88	[0.44, 1.76]
T90NI03	22/145	8/142		2.5	2.69	[1.24, 5.85]
T91NI04	33/123	20/124		4.4	1.66	[1.01, 2.73]
T91NT08	46/299	10/75		3.3	1.15	[0.61, 2.18]
T92NNIN002	9/111	5/111		1.5	1.80	[0.62, 5.20]
T92NNIN003	15/112	11/111		2.7	1.35	[0.65, 2.81]
T93NNPA004	406/2861	71/714		7.3	1.43	[1.12, 1.81]
Bolliger 2000	4/200	1/200		0.4	4.00	[0.45, 35.47]
Daughton 1998	27/184	16/185		3.6	1.70	[0.95, 3.04]
Garvey 2000	53/405	13/203		3.6	2.04	[1.14, 3.66]
Harackiewicz 1988	12/99	7/52		2.1	0.90	[0.38, 2.15]
Hjalmarson 1984	31/106	16/100		4.0	1.83	[1.07, 3.13]
Hughes 1989	31/210	11/105		3.2	1.41	[0.74, 2.69]
Jensen 1990	49/211	19/82		4.7	1.00	[0.63, 1.59]
Jorenby 1999	24/244	9/160		2.7	1.75	[0.83, 3.66]
Pirie 1992 (FFS)	34/108	15/103		3.9	2.16	[1.25, 3.73]
Pirie 1992 (FFS + vbG)	14/98	25/108		3.6	0.62	[0.34, 1.12]
Prapavessis 2007 (+kog. VT)	4/26	4/27		1.1	1.04	[0.29, 3.72]
Prapavessis 2007 (+ÜP)	9/33	3/35		1.2	3.18	[0.94, 10.75]
Shiffman 2002 (2 mg)	82/459	44/458		6.0	1.86	[1.32, 2.62]
Shiffman 2002 (4 mg)	67/450	28/451		5.1	2.40	[1.57, 3.65]
Tonnesen 2012	44/318	9/161		2.9	2.48	[1.24, 4.94]
95% Prädiktionsintervall						[0.97, 2.71]
Heterogenität: Q=52.70, df=35, p=0.028, I²=33.6%						

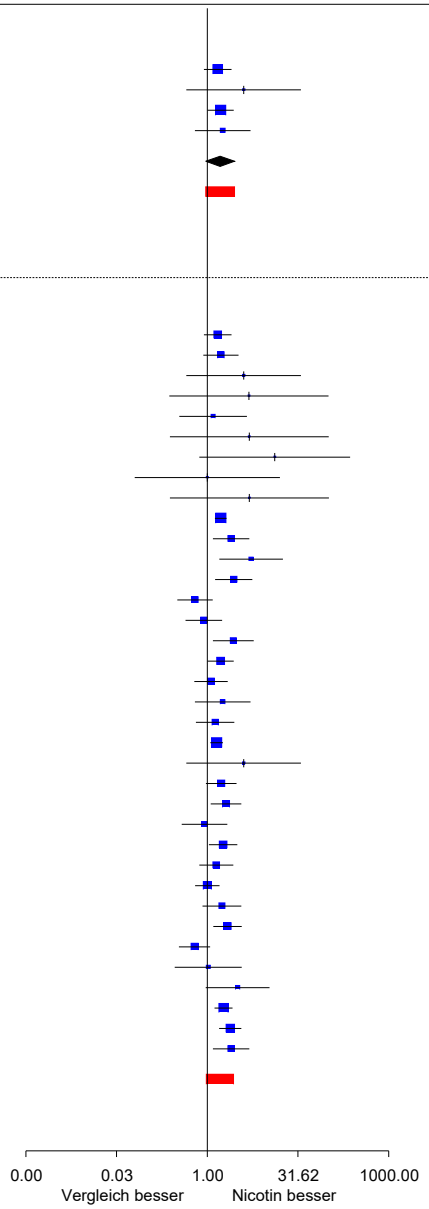


Abbildung 22: Forest Plot zum Endpunkt dauerhafte Rauchfreiheit zu Monat 12 – Nicotin

A3.3.3.5 Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse

Tabelle 66: Ergebnisse (Nicotin) – SUEs (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[a]	[95 %-KI][a]	p-Wert[b]
		n	%		n	%			
94NNBT011									
bis Woche 52	123[c]	4	3,3[d]	124[c]	2	1,6[d]	2,02	[0,38; 10,81]	0,531
94NNBT012									
bis Woche 13	120[c]	0	0	121[c]	0	0	–	–	> 0,999
96-NNIN-016									
bis Woche 104	200[c]	32[d]	16,0[d]	200[c]	21[d]	10,5[d]	1,52	[0,91; 2,55]	0,127
980-CHC-1013-028									
bis Woche 57	184[c]	10[d]	5,4[d]	180[c]	6[d]	3,3[d]	1,63	[0,61; 4,39]	0,530
980-CHC-9021-013 (STR und LTR)									
bis Woche 52	193[c]	16[d]	8,3[d]	192[c]	7[d]	3,6[d]	2,27	[0,96; 5,40]	0,056
98-NNCG-014 (2 mg und 4 mg)	Für die Studie liegen keine geeigneten Daten vor.								
98-NNCG-017 (2 mg und 4 mg)									
bis Woche 65	218[c]	8[d]	3,7[d]	218[c]	19[d]	8,7[d]	0,42	[0,19; 0,94]	0,031
98-NNIN-027									
bis Woche 65	215[c]	10[d]	4,7[d]	214[c]	11[d]	5,1[d]	0,90	[0,39; 2,09]	0,879
EAGLES / CATS									
bis Woche 16	2022	46	2,3	2014	41	2,0	1,12	[0,74; 1,69]	0,683
A6431111									
bis Woche 52	318	16	5,0	161	8	5,0	1,01	[0,44; 2,32]	> 0,999
NICLIB-9142-001									
bis Woche 26									
2 mg	106[c]	4	3,8[d]	27[c]	0	0	2,36	[0,13; 42,46]	0,384
4 mg	86[c]	2	2,3[d]				1,61	[0,08; 32,53]	0,578
NICTDP3038									
bis Woche 26	597	18[e]	3,0	601	11[e]	1,8	1,65	[0,78; 3,46]	0,248
T89NT01	Für die Studie wurden trotz geplanter Erhebung keine Daten berichtet								
T89NT07	Für die Studie wurden trotz geplanter Erhebung keine Daten berichtet.								
T90NI01									
bis Woche 78	112[c]	2	1,8[d]	111[c]	1	0,9[d]	1,98	[0,18; 21,55]	0,682

Tabelle 66: Ergebnisse (Nicotin) – SUEs (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**				
		n	**%**		**n**	**%**	**RR[a]**	**[95 %-KI][a]**	**p-Wert[b]**
T90NI02									
bis Woche 52	129[c]	1	0,8[d]	113[c]	0	0	2,63	[0,11; 63,94]	0,516
T90NI03									
bis Woche 26	145[c]	1	0,7[d]	142[c]	0	0	2,94	[0,12; 71,53]	0,515
T91NI04									
bis Woche 52	123[c]	0	0	124[c]	0	0	–	–	> 0,999
T91NT08									
bis Woche 24									
Nicotinpflaster	150[c]	2	1,3[d]				2,52	[0,12; 51,77]	0,407
Nicotinpflaster + Nicotinkaugummi	149[f]	0	0	75[c]	0	0	–	–	> 0,999
T92NNIN002									
bis Woche 52	111[c]	1	0,9[d]	111[c]	0	0	3,00	[0,12; 72,86]	0,529
T92NNIN003									
bis Woche 52	112[c]	4	3,6[d]	111[c]	5	4,5[d]	0,79	[0,22; 2,88]	0,803
T93NNPA004									
bis Woche 26									
15 mg (12 Wochen)	716[c]	6[d]	0,8[d]				2,99	[0,61; 14,77]	0,171
15 mg (26 Wochen)	715[c]	7[d]	1,0[d]	714[c]	2	0,3[d]	3,50	[0,73; 16,77]	0,103
25 mg (12 Wochen)	715[c]	2[d]	0,3[d]				1,00	[0,14; 7,07]	> 0,999
25 mg (26 Wochen)	715[c]	5[d]	0,7[d]				2,50	[0,49; 12,83]	0,290
CHN-Nicotine Mint Lozenge-002									
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
S1420015									
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
Abdelghany 2022									
k. A.[g]	25[c]	0	0	25[c]	0	0	–	–	> 0,999
Bolliger 2000	Für die Studie liegen keine geeigneten Daten vor.								

Tabelle 66: Ergebnisse (Nicotin) – SUEs (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**				
		n	**%**		**n**	**%**	**RR**[a]	**[95 %-KI]**[a]	**p-Wert**[b]
Daughton 1998	Für die Studie wurden keine Daten berichtet.								
Garvey 2000	Für die Studie wurden keine Daten berichtet.								
Gourlay 1995	Für die Studie wurden keine Daten berichtet.								
Harackiewicz 1988	Für die Studie wurden keine Daten berichtet.								
Hjalmarson 1984									
bis Woche 26	92	0	0	91	0	0	–	–	> 0,999
Hughes 1989	Für die Studie wurden keine Daten berichtet.								
Hughes 1990	Für die Studie wurden keine Daten berichtet.								
Hughes 2003									
k. A.[g]	61[c]	0	0	54[c]	0	0	–	–	> 0,999
Jensen 1990	Für die Studie wurden keine Daten berichtet.								
Jorenby 1999									
bis Woche 9	243	1	0,4[d]	159	0	0	1,97	[0,08; 47,99]	0,572
Joseph 1996	Für die Studie liegen keine geeigneten Daten vor.								
Pirie 1992	Für die Studie wurden keine Daten berichtet.								
Prapavessis 2007	Für die Studie wurden keine Daten berichtet.								
Shiffman 2002									
bis Woche 26									
2 mg	459	9[d, h]	2,0	458	4[d, h]	0,9	2,25	[0,70; 7,24]	0,212
4 mg	450	12[d, h]	2,7	451	4[d, i]	0,9	3,01	[0,98; 9,25]	0,046
Stein 2013									
bis Woche 24	133[c]	2	1,5[d]	45[c]	2	4,4[d]	0,34	[0,05; 2,33]	0,294
Tonnesen 2012									
bis Woche 12	318	16	5,0[d]	161	8	5,0[d]	1,01	[0,44; 2,32]	> 0,999
Wong									
bis Woche 26	25	0	0	26	0	0	–	–	> 0,999

Tabelle 66: Ergebnisse (Nicotin) – SUEs (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**				
		n	**%**		**n**	**%**	**RR[a]**	**[95 %-KI][a]**	**p-Wert[b]**

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
e. Anzahl Raucherinnen und Raucher mit nicht tödlichen SUEs
f. Anzahl randomisierter Raucherinnen und Raucher; diskrepante Angaben im Studienbericht (N = 149 bzw. N = 150)
g. unklar, ob SUEs bis zum Behandlungsende oder bis zum Studienende beobachtet worden sind
h. Anzahl Raucherinnen und Raucher mit einem nicht tödlichen SUE; in diesem Arm trat kein tödliches SUE auf.
i. Anzahl Raucherinnen und Raucher mit einem nicht tödlichen SUE; in diesem Arm trat bei 3 Raucherinnen und Rauchern auch ein tödliches SUE auf.

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

Nicotin vs. Placebo bzw. keine medikamentöse Therapie
SUEs

Studienpool / Studie	Nicotin n/N	Vergleich n/N	Gewichtung	RR	95%-KI
Ergebnissicherheit: hoch					
94NNBT011	4/123	2/124	2.3	2.02	[0.38, 10.81]
96-NNIN-016	32/200	21/200	24.3	1.52	[0.91, 2.55]
EAGLES / CATS	46/2022	41/2014	36.5	1.12	[0.74, 1.69]
T91NI04	0/123	0/124	—	—	—
T92NNIN002	1/111	0/111	0.7	3.00	[0.12, 72.86]
CHN-NML-002 (2 mg)	1/241	0/242	0.6	3.01	[0.12, 73.58]
CHN-NML-002 (4 mg)	1/119	1/118	0.9	0.99	[0.06, 15.67]
S1420015 (2 mg)	12/819	19/817	12.7	0.63	[0.31, 1.29]
S1420015 (4 mg)	22/830	30/831	22.0	0.73	[0.43, 1.26]
REM - Knapp-Hartung				1.05	[0.77, 1.43]
95% Prädiktionsintervall					[0.75, 1.46]
Heterogenität: Q=7.15, df=7, p=0.414, I²=2.1%					
Gesamteffekt: Z-Score=0.36, p=0.732, Tau(Paule-Mandel)=0.047					
Ergebnissicherheit: hoch (schwarz) + mäßig (rot)					
94NNBT011	4/123	2/124	1.3	2.02	[0.38, 10.81]
94NNBT012	0/120	0/121	—	—	—
96-NNIN-016	32/200	21/200	12.6	1.52	[0.91, 2.55]
980-CHC-1013-028	10/184	6/180	3.6	1.63	[0.61, 4.39]
980-CHC-9021-013	16/193	7/192	4.7	2.27	[0.96, 5.40]
98-NNCG-017	8/218	19/218	5.4	0.42	[0.19, 0.94]
98-NNIN-027	10/215	11/214	5.1	0.90	[0.39, 2.09]
EAGLES / CATS	46/2022	41/2014	18.4	1.12	[0.74, 1.69]
A6431111	16/318	8/161	5.1	1.01	[0.44, 2.32]
NICLIB-9142-001	6/192	0/27	0.4	1.89	[0.11, 32.57]
NICTDP3038	18/597	11/601	6.3	1.65	[0.78, 3.46]
T90NI01	2/112	1/111	0.6	1.98	[0.18, 21.55]
T90NI02	1/129	0/113	0.4	2.63	[0.11, 63.94]
T90NI03	1/145	0/142	0.4	2.94	[0.12, 71.53]
T91NI04	0/123	0/124	—	—	—
T91NT08	2/299	0/75	0.4	1.27	[0.06, 26.11]
T92NNIN002	1/111	0/111	0.4	3.00	[0.12, 72.86]
T92NNIN003	4/112	5/111	2.2	0.79	[0.22, 2.88]
T93NNPA004	20/2861	2/714	1.7	2.50	[0.58, 10.65]
CHN-NML-002 (2 mg)	1/241	0/242	0.4	3.01	[0.12, 73.58]
CHN-NML-002 (4 mg)	1/119	1/118	0.5	0.99	[0.06, 15.67]
S1420015 (2 mg)	12/819	19/817	6.8	0.63	[0.31, 1.29]
S1420015 (4 mg)	22/830	30/831	11.5	0.73	[0.43, 1.26]
Abdelghany 2022	0/25	0/25	—	—	—
Hjalmarson 1984	0/92	0/91	—	—	—
Hughes 2003	0/61	0/54	—	—	—
Jorenby 1999	1/243	0/159	0.4	1.97	[0.08, 47.99]
Shiffman 2002 (2 mg)	9/459	4/458	2.6	2.25	[0.70, 7.24]
Shiffman 2002 (4 mg)	12/450	4/451	2.8	3.01	[0.98, 9.25]
Stein 2013	2/133	2/45	1.0	0.34	[0.05, 2.33]
Tonnesen 2012	16/318	8/161	5.1	1.01	[0.44, 2.32]
Wong 1999	0/25	0/26	—	—	—
REM - Knapp-Hartung				1.14	[0.93, 1.39]
95% Prädiktionsintervall					[0.88, 1.48]
Heterogenität: Q=25.95, df=25, p=0.410, I²=3.6%					
Gesamteffekt: Z-Score=1.35, p=0.190, Tau(Paule-Mandel)=0.082					

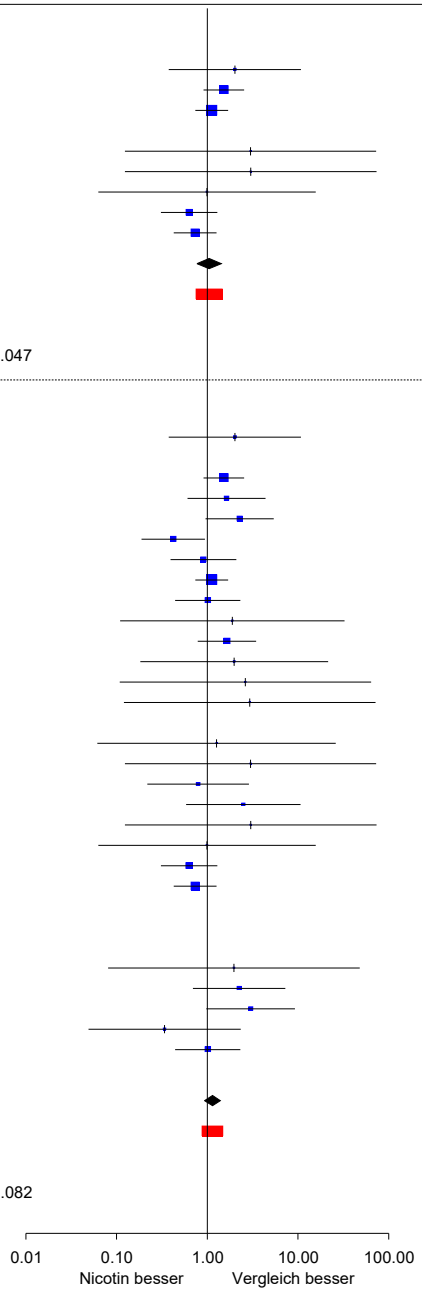


Abbildung 23: Forest Plot zum Endpunkt SUEs – Nicotin

A3.3.3.6 Abbruch wegen UEs

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

Tabelle 67: Ergebnisse (Nicotin) – Abbruch wegen UEs (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**				
		n	**%**		**n**	**%**	**RR[a]**	**[95 %-KI][a]**	**p-Wert[b]**
T89NT07									
bis Monat 18[c]	113	0	0	107	0	0	–	–	> 0,999
T90NI01									
bis Woche 78 [c]	112	4	3,5[d]	111	2	1,8[d]	1,98	[0,37; 10,60]	0,532
T90NI02									
bis Woche 52[c]	129	2	1,6[d]	113	3	2,7[d]	0,58	[0,10; 3,43]	0,619
T90NI03									
bis Woche 52[c]	145	0	0	142	0	0	–	–	> 0,999
T91NI04									
bis Woche 52[c]	123	5	4,1[d]	124	3	2,4[d]	1,68	[0,41; 6,88]	0,532
T91NT08									
bis Woche 52									
transdermales Pflaster + Kaugummi	149	1	0,7[d]	75	0	0	1,52	[0,06; 36,87]	0,572
transdermales Pflaster	150	2	1,3[d]				2,52	[0,12; 51,77]	0,407
T92NNIN002									
bis Woche 52[c]	111	11	9,9[d]	111	18	16,2[d]	0,61	[0,30; 1,23]	0,211
T92NNIN003									
bis Woche 52[c]	112	22	19,6[d]	111	20	18,0[d]	1,09	[0,63; 1,88]	0,827
T93NNPA004									
bis Woche 12 bzw. 26									
15 mg (12 Wochen)	716	22	3,1[d]	714	14	2,0	1,57	[0,81; 3,04]	0,228
15 mg (26 Wochen)	715	13	1,8[d]				0,93	[0,44; 1,96]	0,901
25 mg (12 Wochen)	715	11	1,5[d]				0,78	[0,36; 1,72]	0,566
25 mg (26 Wochen)	715	13	1,8[d]				0,93	[0,44; 1,96]	0,901
CHN-Nicotine Mint Lozenge-002									
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 (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**				
		n	**%**		**n**	**%**	**RR[a]**	**[95 %-KI][a]**	**p-Wert[b]**
S1420015									
bis Woche 26[c]									
2 mg	819	67[d]	8,2[d]	817	51[d]	6,2[d]	1,31	[0,92; 1,86]	0,134
4 mg	830	71[d]	8,6[d]	831	46[d]	5,5[d]	1,55	[1,08; 2,21]	0,017
Abdelghany 2022	Für die Studie wurden keine Daten berichtet.								
Bolliger 2000									
bis Woche 104[c]	200	2	1,0[d]	200	3	1,5[d]	0,67	[0,11; 3,95]	0,753
Daughton 1998	Für die Studie wurden keine Daten berichtet.								
Garvey 2000									
bis Woche 52[c]									
2 mg	202	1	0,5[d]	203	0	0	3,01	[0,12; 73,57]	0,370
4 mg	203	2	1,0[d]				5,00	[0,24; 103,50]	0,212
Gourlay 1995	Für die Studie liegen keine geeigneten Daten vor.								
Harackiewicz 1988	Für die Studie wurden keine Daten berichtet.								
Hjalmarson 1984	Für die Studie wurden keine Daten berichtet.								
Hughes 1989									
bis Woche 52[c]	210	4[d]	1,9	105	1[d]	1	0,20	[0,06; 0,62]	0,002
Hughes 1990	Für die Studie wurden keine Daten berichtet.								
Hughes 2003									
bis Woche 26[c]	61	0	0	54	0	0	–	–	> 0,999
Jensen 1990	Für die Studie wurden keine Daten berichtet.								
Jorenby 1999									
bis Woche 9	243	16	6,6	159	6	3,8	1,74	[0,70; 4,36]	0,244
Joseph 1996	Für die Studie wurden keine Daten berichtet.								
Pirie 1992	Für die Studie wurden keine Daten berichtet.								
Prapavessis 2007	Für die Studie wurden keine Daten berichtet.								
Shiffman 2002									
bis Woche 26									
2 mg	459	31[d]	6,8	458	16[d]	3,5	1,93	[1,07; 3,49]	0,026
4 mg	450	33[d]	7,3	451	48[d]	10,6	0,69	[0,45; 1,05]	0,085
Stein 2013									
bis Woche 24	133	0	0	45	0	0	–	–	> 0,999

Tabelle 67: Ergebnisse (Nicotin) – Abbruch wegen UEs (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**				
		n	**%**		**n**	**%**	**RR[a]**	**[95 %-KI][a]**	**p-Wert[b]**
Tonnesen 2012									
bis Woche 24	318	25	7,9	161	11	6,8	1,15	[0,58; 2,28]	0,736
Wong									
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

Studienpool Studie	Nicotin n/N	Vergleich n/N	RR (95%-KI)	Gewichtung	RR	95%-KI
Ergebnissicherheit: hoch						
EAGLES / CATS	162/2022	112/2014		97.4	1.44	[1.14, 1.82]
T91NI04	5/123	3/124		2.6	1.68	[0.41, 6.88]
FEM - Mantel-Haenszel					1.45	[1.15, 1.82]
Heterogenität: Q=0.04, df=1, p=0.833, I²=0% Gesamteffekt: Z-Score=3.15, p=0.002						
Ergebnissicherheit: hoch (schwarz) + mäßig (rot)						
94NNBT011	3/123	2/124		0.8	1.51	[0.26, 8.89]
94NNBT012	1/120	5/121		0.6	0.20	[0.02, 1.70]
96-NNIN-016	2/200	3/200		0.8	0.67	[0.11, 3.95]
980-CHC-1013-028	0/184	0/180		—	—	—
980-CHC-9021-013 (STR)	4/96	4/96		1.4	1.00	[0.26, 3.88]
980-CHC-9021-013 (LTR)	4/97	1/96		0.6	3.96	[0.45, 34.78]
98-NNCG-014	1/205	2/206		0.5	0.50	[0.05, 5.50]
98-NNCG-017	9/218	4/218		1.8	2.25	[0.70, 7.20]
98-NNIN-027	6/215	6/214		2.0	1.00	[0.33, 3.04]
EAGLES / CATS	162/2022	112/2014		13.7	1.44	[1.14, 1.82]
A6431111	29/318	12/161		4.9	1.22	[0.64, 2.33]
NICLIB-9142-001	6/192	3/48		1.4	0.50	[0.13, 1.93]
NICTDP3038	24/597	16/601		5.2	1.51	[0.81, 2.81]
T89NT01	3/145	1/144		0.5	2.98	[0.31, 28.31]
T89NT07	0/113	0/107		—	—	—
T90NI01	4/112	2/111		0.9	1.98	[0.37, 10.60]
T90NI02	2/129	3/113		0.8	0.58	[0.10, 3.43]
T90NI03	0/145	0/142		—	—	—
T91NI04	5/123	3/124		1.3	1.68	[0.41, 6.88]
T91NT08	3/299	0/75		0.3	1.77	[0.09, 33.97]
T92NNIN002	11/111	18/111		4.3	0.61	[0.30, 1.23]
T92NNIN003	22/112	20/111		6.2	1.09	[0.63, 1.88]
T93NNPA004	59/2861	14/714		5.8	1.05	[0.59, 1.87]
CHN-NML-002 (2 mg)	3/241	2/242		0.8	1.51	[0.25, 8.93]
CHN-NML-002 (4 mg)	1/119	2/118		0.5	0.50	[0.05, 5.39]
S1420015 (2 mg)	67/819	51/817		10.2	1.31	[0.92, 1.86]
S1420015 (4 mg)	71/830	46/831		10.0	1.55	[1.08, 2.21]
Bolliger 2000	2/200	3/200		0.8	0.67	[0.11, 3.95]
Garvey 2000	3/405	0/203		0.3	3.52	[0.18, 67.77]
Hughes 1989	4/210	10/105		1.9	0.20	[0.06, 0.62]
Hughes 2003	0/61	0/54		—	—	—
Jorenby 1999	16/243	6/159		2.8	1.74	[0.70, 4.36]
Shiffman 2002 (2 mg)	31/459	16/458		5.6	1.93	[1.07, 3.49]
Shiffman 2002 (4 mg)	33/450	48/451		8.5	0.69	[0.45, 1.05]
Stein 2013	0/133	0/45		—	—	—
Tonnesen 2012	25/318	11/161		4.5	1.15	[0.58, 2.28]
Wong 1999	0/25	0/26		—	—	—
REM - Knapp-Hartung					1.17	[0.98, 1.39]
95% Prädiktionsintervall						[0.75, 1.80]
Heterogenität: Q=39.30, df=30, p=0.119, I²=23.7% Gesamteffekt: Z-Score=1.80, p=0.082, Tau(Paule-Mandel)=0.196						

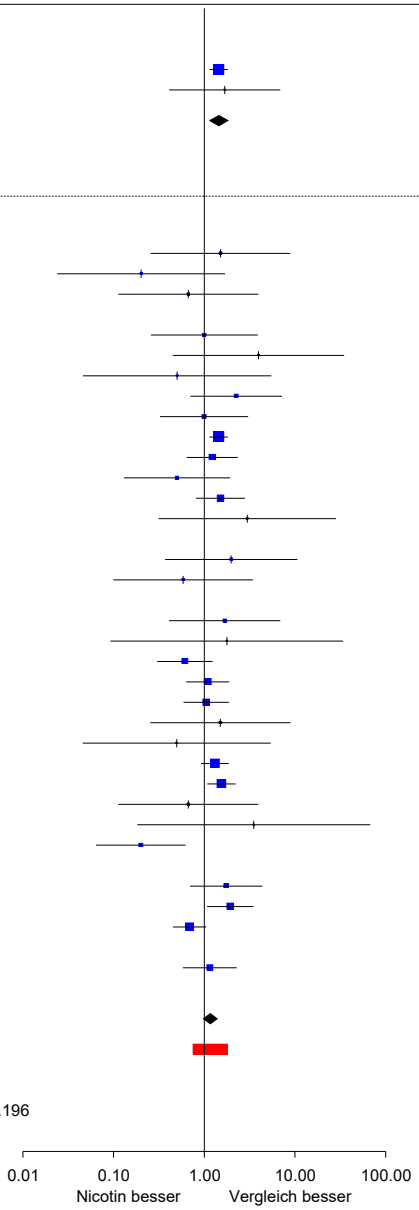


Abbildung 24: Forest Plot zum Endpunkt Abbruch wegen UEs – Nicotin

A3.3.3.7 Kardiovaskuläre Nebenwirkungen

Tabelle 68: Ergebnisse (Nicotin) – kardiovaskuläre Nebenwirkungen (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[a]	[95 %-KI][a]	p-Wert[b]
		n	%		n	%			
94NNBT011	Für die Studie liegen keine geeigneten Daten vor.								
94NNBT012									
bis Woche 13	120[c]	0	0	121[c]	0	0	–	–	> 0,999
96-NNIN-016	Für die Studie liegen keine geeigneten Daten vor.								
980-CHC-1013-028	Für die Studie liegen keine geeigneten Daten vor.								
980-CHC-9021-013	Für die Studie liegen keine geeigneten Daten vor.								
98-NNCG-014	Für die Studie liegen keine geeigneten Daten vor.								
98-NNCG-017	Für die Studie liegen keine geeigneten Daten vor.								
98-NNIN-027	Für die Studie liegen keine geeigneten Daten vor.								
EAGLES / CATS[d]									
bis Woche 52[e]	2022	10	0,5	2014	12	0,6	0,83	[0,36; 1,92]	0,753
A6431111									
bis Woche 52	318	1	0,3[f]	161	0	0	1,52	[0,06; 37,19]	0,572
NICLIB-9142-001	Für die Studie liegen keine geeigneten Daten vor.								
NICTDP3038	Für die Studie liegen keine geeigneten Daten vor.								
T89NT01	Für die Studie wurden keine Daten berichtet.								
T89NT07	Für die Studie wurden keine Daten berichtet.								
T90NI01	Für die Studie liegen keine geeigneten Daten vor.								
T90NI02	Für die Studie liegen keine geeigneten Daten vor.								
T90NI03	Für die Studie liegen keine geeigneten Daten vor.								
T91NI04									
bis Woche 52	123	0	0	124	0	0	–	–	> 0,999
T91NT08	Für die Studie liegen keine geeigneten Daten vor.								
T92NNIN002	Für die Studie liegen keine geeigneten Daten vor.								
T92NNIN003	Für die Studie liegen keine geeigneten Daten vor.								
T93NNPA004	Für die Studie liegen keine geeigneten Daten vor.								
CHN-Nicotine Mint Lozenge-002	Für die Studie liegen keine geeigneten Daten vor.								
S1420015									
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 (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[a]	[95 %-KI][a]	p-Wert[b]
		n	%		n	%			
Abdelghany 2022									
k. A.[g]	25[c]	0	0	25[c]	0	0	–	–	> 0,999
Bolliger 2000	Für die Studie wurden keine Daten berichtet.								
Daughton 1998	Für die Studie wurden keine Daten berichtet.								
Garvey 2000	Für die Studie wurden keine Daten berichtet.								
Gourlay 1995	Für die Studie wurden keine Daten berichtet.								
Harackiewicz 1988	Für die Studie wurden keine Daten berichtet.								
Hjalmarson 1984									
bis Woche 26	92	0	0	91	0	0	–	–	> 0,999
Hughes 1989	Für die Studie wurden keine Daten berichtet.								
Hughes 1990	Für die Studie wurden keine Daten berichtet.								
Hughes 2003									
k. A.[g]	61[c]	0	0	54[c]	0	0	–	–	> 0,999
Jensen 1990	Für die Studie wurden keine Daten berichtet.								
Jorenby 1999									
bis Woche 9	243	0	0	159	0	0	–	–	> 0,999
Joseph 1996	Für die Studie liegen keine geeigneten Daten vor.								
Pirie 1992	Für die Studie wurden keine Daten berichtet.								
Prapavessis 2007	Für die Studie wurden keine Daten berichtet.								
Shiffman 2002	Für die Studie wurden keine Daten berichtet.								
Stein 2013									
k. A.	133	1	0,8	45	0	0	1,03	[0,04; 24,84]	0,728
Tonnesen 2012	Für die Studie wurden keine Daten berichtet.								
Wong									
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 (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[a]	[95 %-KI][a]	p-Wert[b]
		n	%		n	%			

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

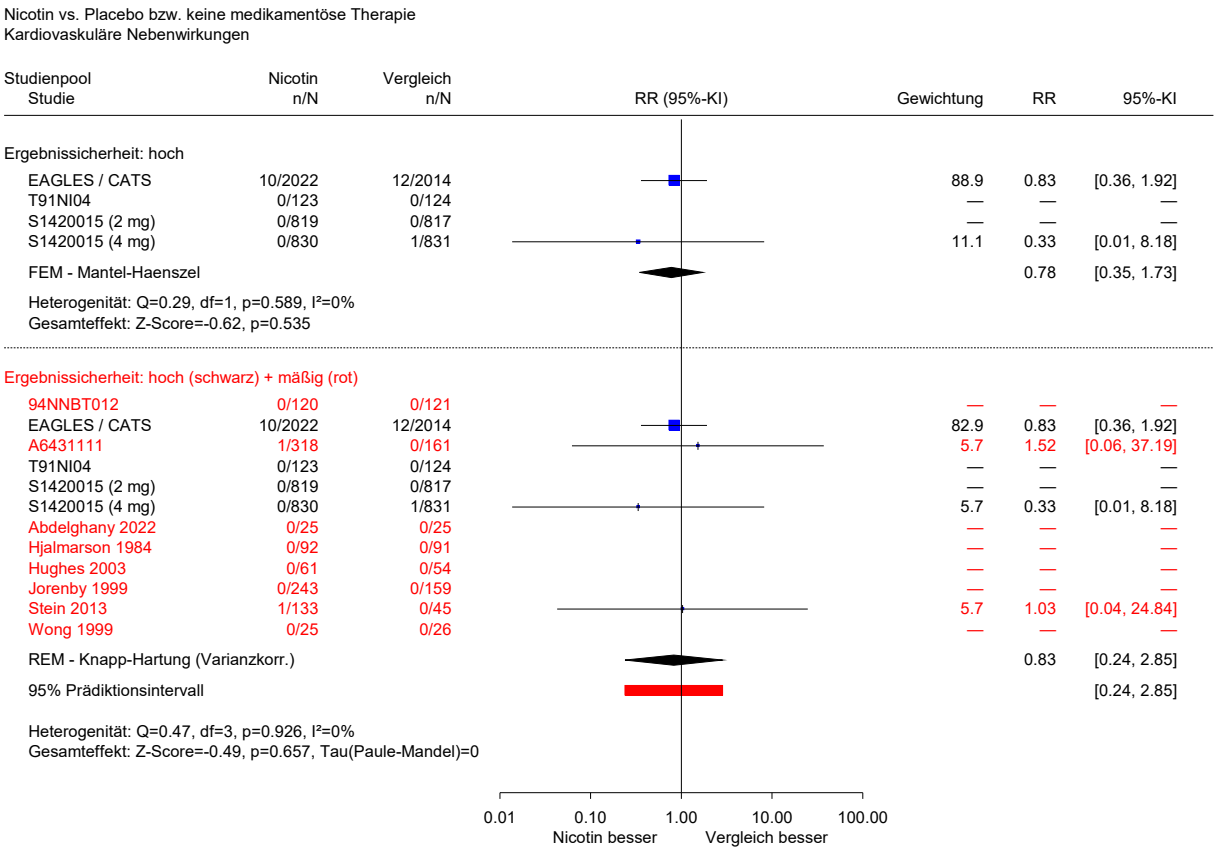


Abbildung 25: Forest Plot zum Endpunkt kardiovaskuläre Nebenwirkungen – Nicotin

A3.3.3.8 Mundtrockenheit

Tabelle 69: Ergebnisse (Nicotin) – Mundtrockenheit (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[a]	[95 %-KI][a]	p-Wert[b]
		n	%		n	%			
94NNBT011									
bis Woche 52	123	29	23,6[c]	124	28	22,6[c]	1,04	[0,66; 1,65]	0,900
94NNBT012									
bis Woche 52	120	11	9,2[c]	121	11	9,1[c]	1,01	[0,45; 2,24]	> 0,999
96-NNIN-016									
bis Woche 104	200	5	2,5	200	8	4,0	0,63	[0,21; 1,88]	0,530
980-CHC-1013-028									
bis Woche 56	184	2	1,1[c]	180	1	0,6[c]	1,96	[0,18; 21,39]	0,683
980-CHC-9021-013 (STR und LTR)									
bis Woche 52	193[c]	4	2,1	192[c]	4	2,0	0,99	[0,25; 3,92]	> 0,999
98-NNCG-014 (2 mg und 4 mg)									
bis Woche 104	205[c]	0	0	206[c]	1	0,5	0,33	[0,01; 8,17]	0,530
98-NNCG-017 (2 mg und 4 mg)	Für die Studie liegen keine geeigneten Daten vor.								
98-NNIN-027									
bis Woche 65	215	4	1,9	214	7	3,3	0,57	[0,17; 1,91]	0,530
EAGLES / CATS									
bis Woche 16	2022	59	2,9	2014	64	3,2	0,92	[0,65; 1,30]	0,683
A6431111									
bis Woche 52	318	46	14,5	161	24	14,9	0,97	[0,62; 1,53]	0,923
NICLIB-9142-001	Für die Studie liegen keine geeigneten Daten vor.								
NICTDP3038									
bis Woche 26	597	8	1,3	601	11	1,8	0,73	[0,30; 1,81]	0,533
T89NT01									
bis Woche 26	145	2	1,4[c]	144	0	0	4,97	[0,24; 102,54]	0,211
T89NT07	Für die Studie liegen keine geeigneten Daten vor.								
T90NI01									
bis Woche 78	112	4	3,6[c]	111	3	2,7[c]	1,32	[0,30; 5,77]	0,793
T90NI02									
bis Woche 52	129	5	3,9[c]	112	0	0	9,56	[0,53; 171,03]	0,039

Tabelle 69: Ergebnisse (Nicotin) – Mundtrockenheit (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**				
		n	**%**		**n**	**%**	**RR[a]**	**[95 %-KI][a]**	**p-Wert[b]**
T90NI03									
bis Woche 52	143	11	7,7[c]	140	10	7,1[c]	1,08	[0,47; 2,46]	0,891
T91NI04									
bis Woche 52	123	11	8,9[c]	124	10	8,1[c]	1,11	[0,49; 2,52]	0,870
T91NT08	Für die Studie liegen keine geeigneten Daten vor.								
T92NNIN002									
bis Woche 52	111	10	9,0[c]	111	9	8,1[c]	1,11	[0,47; 2,63]	0,880
T92NNIN003									
bis Woche 52	112	13	11,6[c]	111	13	11,7[c]	0,99	[0,48; 2,04]	> 0,999
T93NNPA004	Für die Studie liegen keine geeigneten Daten vor.								
CHN-Nicotine Mint Lozenge-002									
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
S1420015									
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
Abdelghany 2022	Für die Studie wurden keine Daten berichtet.								
Bolliger 2000	Für die Studie wurden keine Daten berichtet.								
Daughton 1998	Für die Studie wurden keine Daten berichtet.								
Garvey 2000	Für die Studie wurden keine Daten berichtet.								
Gourlay 1995	Für die Studie wurden keine Daten berichtet.								
Harackiewicz 1988	Für die Studie wurden keine Daten berichtet.								
Hjalmarson 1984	Für die Studie wurden keine Daten berichtet.								
Hughes 1989	Für die Studie wurden keine Daten berichtet.								
Hughes 1990	Für die Studie wurden keine Daten berichtet.								
Hughes 2003	Für die Studie wurden keine Daten berichtet.								
Jensen 1990	Für die Studie wurden keine Daten berichtet.								
Jorenby 1999									
9 Wochen	243	10[c]	4,1	159	7[c]	4,4	0,93	[0,36; 2,40]	0,919
Joseph 1996	Für die Studie liegen keine geeigneten Daten vor.								

Tabelle 69: Ergebnisse (Nicotin) – Mundtrockenheit (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**				
		n	**%**		**n**	**%**	**RR[a]**	**[95 %-KI][a]**	**p-Wert[b]**
Pirie 1992	Für die Studie wurden keine Daten berichtet.								
Prapavessis 2007	Für die Studie wurden keine Daten berichtet.								
Shiffman 2002	Für die Studie wurden keine Daten berichtet.								
Stein 2013	Für die Studie liegen keine geeigneten Daten vor.								
Tonnesen 2012	Für die Studie liegen keine geeigneten Daten vor.								
Wong	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
Mundtrockenheit

Studienpool Studie	Nicotin n/N	Vergleich n/N	RR (95%-KI)	Gewichtung	RR	95%-KI
Ergebnissicherheit: hoch						
EAGLES / CATS	59/2022	64/2014		86.6	0.92	[0.65, 1.30]
T91NI04	11/123	10/124		13.4	1.11	[0.49, 2.52]
FEM - Mantel-Haenszel					0.94	[0.69, 1.30]
Heterogenität: Q=0.17, df=1, p=0.678, I²=0% Gesamteffekt: Z-Score=-0.35, p=0.724						
Ergebnissicherheit: hoch (schwarz) + mäßig (rot)						
94NNBT011	29/123	28/124		14.7	1.04	[0.66, 1.65]
94NNBT012	11/120	11/121		4.8	1.01	[0.45, 2.24]
96-NNIN-016	5/200	8/200		2.5	0.63	[0.21, 1.88]
980-CHC-1013-028	2/184	1/180		0.5	1.96	[0.18, 21.39]
980-CHC-9021-013	4/193	4/192		1.6	0.99	[0.25, 3.92]
98-NNCG-014	0/205	1/206		0.3	0.33	[0.01, 8.17]
98-NNIN-027	4/215	7/214		2.1	0.57	[0.17, 1.91]
EAGLES / CATS	59/2022	64/2014		25.2	0.92	[0.65, 1.30]
A6431111	46/318	24/161		14.7	0.97	[0.62, 1.53]
NICTDP3038	8/597	11/601		3.7	0.73	[0.30, 1.81]
T89NT01	2/145	0/144		0.3	4.97	[0.24, 102.54]
T90NI01	4/112	3/111		1.4	1.32	[0.30, 5.77]
T90NI02	5/129	0/112		0.4	9.56	[0.53, 171.03]
T90NI03	11/143	10/140		4.5	1.08	[0.47, 2.46]
T91NI04	11/123	10/124		4.6	1.11	[0.49, 2.52]
T92NNIN002	10/111	9/111		4.1	1.11	[0.47, 2.63]
T92NNIN003	13/112	13/111		5.9	0.99	[0.48, 2.04]
CHN-NML-002 (2 mg)	2/241	3/242		1.0	0.67	[0.11, 3.97]
CHN-NML-002 (4 mg)	2/119	3/118		1.0	0.66	[0.11, 3.88]
S1420015 (2 mg)	5/819	3/817		1.5	1.66	[0.40, 6.93]
S1420015 (4 mg)	8/830	3/831		1.7	2.67	[0.71, 10.03]
Jorenby 1999	10/243	7/159		3.4	0.93	[0.36, 2.40]
REM - Knapp-Hartung (Varianzkorr.)					0.99	[0.82, 1.19]
95% Prädiktionsintervall						[0.82, 1.19]
Heterogenität: Q=9.78, df=21, p=0.982, I²=0% Gesamteffekt: Z-Score=-0.11, p=0.910, Tau(Paule-Mandel)=0						

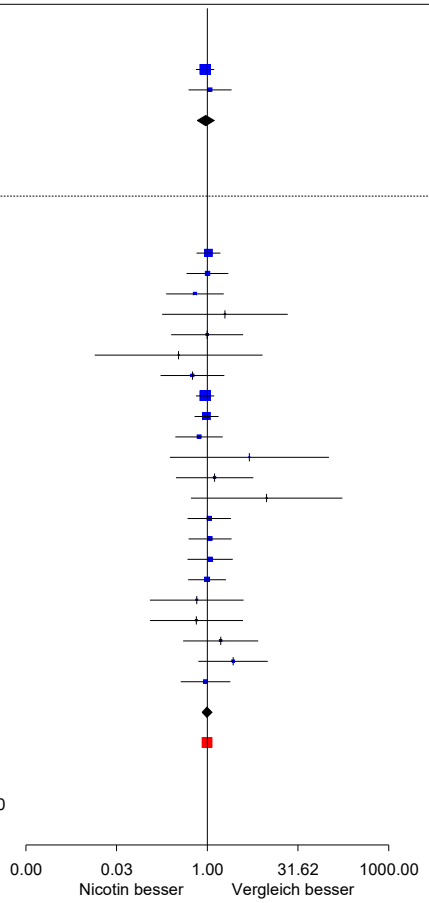


Abbildung 26: Forest Plot zum Endpunkt Mundtrockenheit – Nicotin

A3.3.3.9 Fatigue

Tabelle 70: Ergebnisse (Nicotin) – Fatigue (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[a]	[95 %-KI][a]	p-Wert[b]
		n	%		n	%			
94NNBT011									
bis Woche 52	123	5	4,1[c]	124	2	1,6[c]	2,52	[0,50; 12,74]	0,262
94NNBT012									
bis Woche 52	120	1	0,8[c]	121	0	0	3,02	[0,12; 73,52]	0,369
96-NNIN-016									
bis Woche 104	200	0	0	200	0	0	–	–	> 0,999
980-CHC-1013-028									
bis Woche 56	184	4	2,2[c]	180	1	0,6[c]	3,91	[0,44; 34,67]	0,246
980-CHC-9021-013 (STR und LTR)									
bis Woche 52	193[c]	0	0	192[c]	0	0	–	–	> 0,999
98-NNCG-014 (2 mg und 4 mg)									
bis Woche 104	205[c]	0	0	206[c]	0	0	–	–	> 0,999
98-NNCG-017 (2 mg und 4 mg)	Für die Studie liegen keine geeigneten Daten vor.								
98-NNIN-027									
bis Woche 65	215	2	0,9	214	1	0,5	1,99	[0,18; 21,79]	0,683
EAGLES / CATS									
bis Woche 16	2022	75	3,7	2014	83	4,1	0,90	[0,66; 1,22]	0,532
A6431111									
bis Woche 52	318	6	1,9	161	3	1,9	1,01	[0,26; 4,00]	> 0,999
NICLIB-9142-001	Für die Studie liegen keine geeigneten Daten vor.								
NICTDP3038									
bis Woche 26	597	1	0,2	601	3	0,5	0,34	[0,04; 3,22]	0,530
T89NT01									
bis Woche 26	145	0	0	144	0	0	–	–	> 0,999
T89NT07	Für die Studie liegen keine geeigneten Daten vor.								
T90NI01									
bis Woche 78	112	1	0,9[c]	111	1	0,9[c]	0,99	[0,06; 15,65]	> 0,999
T90NI02									
bis Woche 52	129	0	0	112	3	2,7[c]	0,12	[0,01; 2,38]	0,067

Tabelle 70: Ergebnisse (Nicotin) – Fatigue (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**				
		n	**%**		**n**	**%**	**RR[a]**	**[95 %-KI][a]**	**p-Wert[b]**
T90NI03									
bis Woche 52	143	1	0,7[c]	140	0	0	2,94	[0,12; 71,50]	0,515
T91NI04									
bis Woche 52	123	2	1,6[c]	124	3	2,4[c]	0,67	[0,11; 3,95]	0,753
T91NT08	Für die Studie liegen keine geeigneten Daten vor.								
T92NNIN002									
bis Woche 52	111	4	3,6[c]	111	1	0,9[c]	4,00	[0,45; 35,22]	0,245
T92NNIN003									
bis Woche 52	112	7	6,3[c]	111	1	0,9[c]	6,94	[0,87; 55,46]	0,036
T93NNPA004	Für die Studie liegen keine geeigneten Daten vor.								
CHN-Nicotine Mint Lozenge-002									
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
S1420015									
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
Abdelghany 2022	Für die Studie wurden keine Daten berichtet.								
Bolliger 2000	Für die Studie wurden keine Daten berichtet.								
Daughton 1998	Für die Studie wurden keine Daten berichtet.								
Garvey 2000	Für die Studie wurden keine Daten berichtet.								
Gourlay 1995	Für die Studie wurden keine Daten berichtet.								
Harackiewicz 1988	Für die Studie wurden keine Daten berichtet.								
Hjalmarson 1984	Für die Studie wurden keine Daten berichtet.								
Hughes 1989	Für die Studie wurden keine Daten berichtet.								
Hughes 1990	Für die Studie wurden keine Daten berichtet.								
Hughes 2003	Für die Studie wurden keine Daten berichtet.								
Jensen 1990	Für die Studie wurden keine Daten berichtet.								
Jorenby 1999	Für die Studie wurden keine Daten berichtet.								
Joseph 1996	Für die Studie wurden keine Daten berichtet.								
Pirie 1992	Für die Studie wurden keine Daten berichtet.								

Tabelle 70: Ergebnisse (Nicotin) – Fatigue (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**				
		n	**%**		**n**	**%**	**RR[a]**	**[95 %-KI][a]**	**p-Wert[b]**
Prapavessis 2007	Für die Studie wurden keine Daten berichtet.								
Shiffman 2002	Für die Studie wurden keine Daten berichtet.								
Stein 2013	Für die Studie wurden keine Daten berichtet.								
Tonnesen 2012	Für die Studie wurden keine Daten berichtet.								
Wong	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
Fatigue

Studienpool Studie	Nicotin n/N	Vergleich n/N	RR (95%-KI)	Gewichtung	RR	95%-KI
Ergebnissicherheit: hoch						
EAGLES / CATS	75/2022	83/2014		96.5	0.90	[0.66, 1.22]
T91NI04	2/123	3/124		3.5	0.67	[0.11, 3.95]
FEM - Mantel-Haenszel					0.89	[0.66, 1.21]
Heterogenität: Q=0.10, df=1, p=0.750, I²=0% Gesamteffekt: Z-Score=-0.74, p=0.458						
Ergebnissicherheit: hoch (schwarz) + mäßig (rot)						
94NNBT011	5/123	2/124		2.6	2.52	[0.50, 12.74]
94NNBT012	1/120	0/121		0.7	3.02	[0.12, 73.52]
96-NNIN-016	0/200	0/200		—	—	—
980-CHC-1013-028	4/184	1/180		1.5	3.91	[0.44, 34.67]
980-CHC-9021-013	0/193	0/192		—	—	—
98-NNCG-014	0/205	0/206		—	—	—
98-NNIN-027	2/215	1/214		1.2	1.99	[0.18, 21.79]
EAGLES / CATS	75/2022	83/2014		74.2	0.90	[0.66, 1.22]
A6431111	6/318	3/161		3.7	1.01	[0.26, 4.00]
NICTDP3038	1/597	3/601		1.4	0.34	[0.04, 3.22]
T89NT01	0/145	0/144		—	—	—
T90NI01	1/112	1/111		0.9	0.99	[0.06, 15.65]
T90NI02	0/129	3/112		0.8	0.12	[0.01, 2.38]
T90NI03	1/143	0/140		0.7	2.94	[0.12, 71.50]
T91NI04	2/123	3/124		2.2	0.67	[0.11, 3.95]
T92NNIN002	4/111	1/111		1.5	4.00	[0.45, 35.22]
T92NNIN003	7/112	1/111		1.6	6.94	[0.87, 55.46]
CHN-NML-002 (2 mg)	2/241	0/242		0.8	5.02	[0.24, 104.03]
CHN-NML-002 (4 mg)	0/119	1/118		0.7	0.33	[0.01, 8.03]
S1420015 (2 mg)	5/819	3/817		3.4	1.66	[0.40, 6.93]
S1420015 (4 mg)	3/830	2/831		2.2	1.50	[0.25, 8.96]
REM - Knapp-Hartung					1.03	[0.79, 1.35]
95% Prädiktionsintervall						[0.79, 1.35]
Heterogenität: Q=14.56, df=16, p=0.557, I²=0% Gesamteffekt: Z-Score=0.25, p=0.806, Tau(Paule-Mandel)=0						

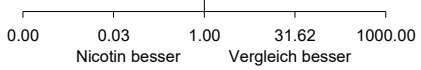


Abbildung 27: Forest Plot zum Endpunkt Fatigue – Nicotin

A3.3.3.10 Kopfschmerzen

Tabelle 71: Ergebnisse (Nicotin) – Kopfschmerzen (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				
		n	%		n	%	RR[a]	[95 %-KI][a]	p-Wert[b]
94NNBT011									
bis Woche 52	123	14	11,4	124	21	16,9	0,67	[0,36; 1,26]	0,246
94NNBT012									
bis Woche 52	120	15	12,5[c]	121	11	9,1[c]	1,38	[0,66; 2,87]	0,529
96-NNIN-016									
bis Woche 104	200	6	3,0	200	3	1,5	2,00	[0,51; 7,89]	0,340
980-CHC-1013-028									
bis Woche 56	184	43	23,4[c]	180	52	28,9[c]	0,81	[0,57; 1,15]	0,247
980-CHC-9021-013 (STR und LTR)									
bis Woche 52	193[c]	10	5,2	192[c]	9	4,5	1,11	[0,46; 2,66]	0,885
98-NNCG-014 (2 mg und 4 mg)									
bis Woche 104	205[c]	2	1,0	206[c]	1	0,5	2,01	[0,18; 21,99]	0,602
98-NNCG-017 (2 mg und 4 mg)	Für die Studie liegen keine geeigneten Daten vor.								
98-NNIN-027									
bis Woche 65	215	18	8,4	214	10	4,7	1,79	[0,85; 3,79]	0,127
EAGLES / CATS									
bis Woche 16	2022	233	11,5	2014	199	9,9	1,17	[0,98; 1,39]	0,097
A6431111									
bis Woche 52	318	115	36,2	161	61	37,9	0,95	[0,75; 1,22]	0,740
NICLIB-9142-001	Für die Studie liegen keine geeigneten Daten vor.								
NICTDP3038									
bis Woche 26	597	48	8,0	601	38	6,3	1,27	[0,84; 1,92]	0,259
T89NT01									
bis Woche 26	145	6	4,1[c]	144	5	3,5[c]	1,19	[0,37; 3,82]	0,844
T89NT07	Für die Studie liegen keine geeigneten Daten vor.								
T90NI01									
bis Woche 78	112	54	48,2[c]	111	52	46,8[c]	1,03	[0,78; 1,36]	0,891
T90NI02									
bis Woche 52	129	105	81,4[c]	112	85	75,9[c]	1,07	[0,94; 1,23]	0,358

Tabelle 71: Ergebnisse (Nicotin) – Kopfschmerzen (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**				
		n	**%**		**n**	**%**	**RR[a]**	**[95 %-KI][a]**	**p-Wert[b]**
T90NI03									
bis Woche 52	143	93	65,0[c]	140	68	48,6[c]	1,34	[1,09; 1,65]	0,005
T91NI04									
bis Woche 52	123	79	64,2[c]	124	62	50,0	1,28	[1,03; 1,60]	0,025
T91NT08	Für die Studie liegen keine geeigneten Daten vor.								
T92NNIN002									
bis Woche 52	111	85	76,6[c]	111	67	60,4[c]	1,27	[1,06; 1,52]	0,010
T92NNIN003									
bis Woche 52	112	70	62,5[c]	111	61	55,0[c]	1,14	[0,91; 1,42]	0,266
T93NNPA004	Für die Studie liegen keine geeigneten Daten vor.								
CHN-Nicotine Mint Lozenge-002									
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
S1420015									
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
Abdelghany 2022	Für die Studie liegen keine geeigneten Daten vor.								
Bolliger 2000	Für die Studie wurden keine Daten berichtet.								
Daughton 1998	Für die Studie wurden keine Daten berichtet.								
Garvey 2000	Für die Studie wurden keine Daten berichtet.								
Gourlay 1995	Für die Studie liegen keine geeigneten Daten vor.								
Harackiewicz 1988	Für die Studie liegen keine geeigneten Daten vor.								
Hjalmarson 1984	Für die Studie wurden keine Daten berichtet.								
Hughes 1989	Für die Studie wurden keine Daten berichtet.								
Hughes 1990	Für die Studie wurden keine Daten berichtet.								
Hughes 2003	Für die Studie wurden keine Daten berichtet.								
Jensen 1990	Für die Studie wurden keine Daten berichtet.								
Jorenby 1999									
9 Wochen	243	69[c]	28,4	159	52[c]	32,7	0,87	[0,64; 1,17]	0,428
Joseph 1996	Für die Studie wurden keine Daten berichtet.								

Tabelle 71: Ergebnisse (Nicotin) – Kopfschmerzen (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**				
		n	**%**		**n**	**%**	**RR[a]**	**[95 %-KI][a]**	**p-Wert[b]**
Pirie 1992	Für die Studie wurden keine Daten berichtet.								
Prapavessis 2007	Für die Studie wurden keine Daten berichtet.								
Shiffman 2002									
bis Woche 24									
2 mg	459	23[c]	5,0	458	27[c]	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
Stein 2013	Für die Studie liegen keine geeigneten Daten vor.								
Tonnesen 2012	Für die Studie wurden keine Daten berichtet.								
Wong	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

Studienpool Studie	Nicotin n/N	Vergleich n/N	RR (95%-KI)	Gewichtung	RR	95%-KI
Ergebnissicherheit: hoch						
EAGLES / CATS	233/2022	199/2014		76.4	1.17	[0.98, 1.39]
T91NI04	79/123	62/124		23.6	1.28	[1.03, 1.60]
FEM - Mantel-Haenszel					1.19	[1.03, 1.38]
Heterogenität: Q=0.49, df=1, p=0.484, I²=0% Gesamteffekt: Z-Score=2.39, p=0.017						
Ergebnissicherheit: hoch (schwarz) + mäßig (rot)						
94NNBT011	14/123	21/124		1.5	0.67	[0.36, 1.26]
94NNBT012	15/120	11/121		1.1	1.38	[0.66, 2.87]
96-NNIN-016	6/200	3/200		0.3	2.00	[0.51, 7.89]
980-CHC-1013-028	43/184	52/180		4.2	0.81	[0.57, 1.15]
980-CHC-9021-013	10/193	9/192		0.8	1.11	[0.46, 2.66]
98-NNCG-014	2/205	1/206		0.1	2.01	[0.18, 21.99]
98-NNIN-027	18/215	10/214		1.0	1.79	[0.85, 3.79]
EAGLES / CATS	233/2022	199/2014		10.6	1.17	[0.98, 1.39]
A6431111	115/318	61/161		7.1	0.95	[0.75, 1.22]
NICTDP3038	48/597	38/601		3.2	1.27	[0.84, 1.92]
T89NT01	6/145	5/144		0.4	1.19	[0.37, 3.82]
T90NI01	54/112	52/111		6.0	1.03	[0.78, 1.36]
T90NI02	105/129	85/112		14.0	1.07	[0.94, 1.23]
T90NI03	93/143	68/140		8.8	1.34	[1.09, 1.65]
T91NI04	79/123	62/124		8.2	1.28	[1.03, 1.60]
T92NNIN002	85/111	67/111		10.3	1.27	[1.06, 1.52]
T92NNIN003	70/112	61/111		8.2	1.14	[0.91, 1.42]
CHN-NML-002 (2 mg)	2/241	2/242		0.2	1.00	[0.14, 7.07]
CHN-NML-002 (4 mg)	1/119	1/118		0.1	0.99	[0.06, 15.67]
S1420015 (2 mg)	46/819	40/817		3.1	1.15	[0.76, 1.73]
S1420015 (4 mg)	30/830	22/831		1.9	1.37	[0.79, 2.35]
Jorenby 1999	69/243	52/159		5.3	0.87	[0.64, 1.17]
Shiffman 2002 (2 mg)	23/459	27/458		1.9	0.85	[0.49, 1.46]
Shiffman 2002 (4 mg)	36/450	15/451		1.7	2.41	[1.34, 4.33]
REM - Knapp-Hartung					1.14	[1.05, 1.23]
95% Prädiktionsintervall						[0.94, 1.37]
Heterogenität: Q=28.33, df=23, p=0.204, I²=18.8% Gesamteffekt: Z-Score=3.18, p=0.004, Tau(Paule-Mandel)=0.083						

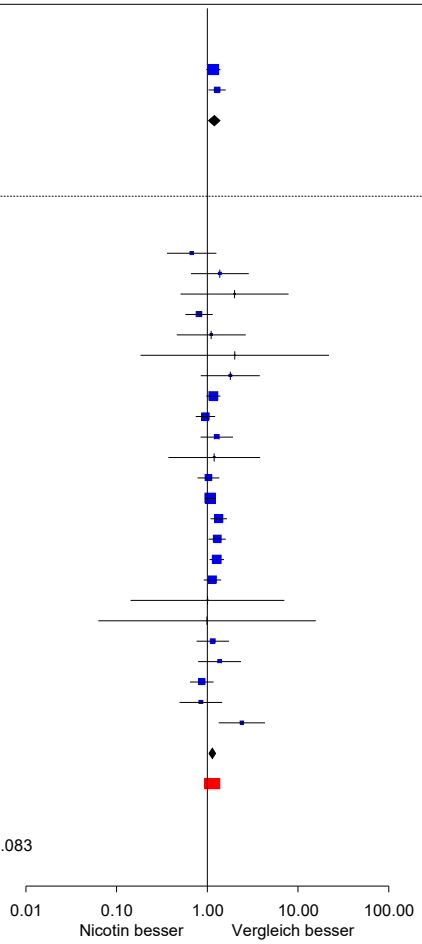


Abbildung 28: Forest Plot zum Endpunkt Kopfschmerzen – Nicotin

A3.3.3.11 Übelkeit

Tabelle 72: Ergebnisse (Nicotin) – Übelkeit (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				
		n	%		n	%	RR[a]	[95 %-KI][a]	p-Wert[b]
94NNBT011									
bis Woche 52	123	27	22,0[c]	124	8	6,5[c]	3,40	[1,61; 7,19]	< 0,001
94NNBT012									
bis Woche 52	120	14	11,7[c]	121	3	2,5[c]	4,71	[1,39; 15,96]	0,006
96-NNIN-016									
bis Woche 104	200	7	3,5	200	7	3,5	1,00	[0,36; 2,80]	> 0,999
980-CHC-1013-028									
bis Woche 56	184	19	10,3[c]	180	11	6,1[c]	1,69	[0,83; 3,45]	0,149
980-CHC-9021-013 (STR und LTR)									
bis Woche 52	193[c]	28	14,4	192[c]	14	7,1	1,99	[1,08; 3,66]	0,025
98-NNCG-014 (2 mg und 4 mg)									
bis Woche 104	205[c]	3	1,5	206[c]	2	1,0	1,51	[0,25; 8,93]	0,712
98-NNCG-017 (2 mg und 4 mg)	Für die Studie liegen keine geeigneten Daten vor.								
98-NNIN-027									
bis Woche 65	215	9	4,2	214	4	1,9	2,24	[0,70; 7,16]	0,212
EAGLES / CATS									
bis Woche 16	2022	199	9,8	2014	137	6,8	1,45	[1,17; 1,78]	< 0,001
A6431111									
bis Woche 52	318	107	33,6	161	44	27,3	1,23	[0,92; 1,65]	0,179
NICLIB-9142-001	Für die Studie liegen keine geeigneten Daten vor.								
NICTDP3038									
bis Woche 26	597	59	9,9	601	26	4,3	2,28	[1,46; 3,57]	< 0,001
T89NT01									
bis Woche 26	145	6	4,1[c]	144	2	1,4[c]	2,98	[0,61; 14,52]	0,169
T89NT07	Für die Studie liegen keine geeigneten Daten vor.								
T90NI01									
bis Woche 78	112	4	3,6[c]	111	3	2,7[c]	1,32	[0,30; 5,77]	0,793
T90NI02									
bis Woche 52	129	10	7,8[c]	112	9	8,0[c]	0,96	[0,41; 2,29]	0,992

Tabelle 72: Ergebnisse (Nicotin) – Übelkeit (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**				
		n	**%**		**n**	**%**	**RR[a]**	**[95 %-KI][a]**	**p-Wert[b]**
T90NI03									
bis Woche 52	143	21	14,7[c]	140	6	4,3[c]	3,43	[1,43; 8,24]	0,003
T91NI04									
bis Woche 52	123	13	10,6[c]	124	8	6,5[c]	1,64	[0,70; 3,81]	0,262
T91NT08	Für die Studie liegen keine geeigneten Daten vor.								
T92NNIN002									
bis Woche 52	111	9	8,1[c]	111	9	8,1[c]	1,00	[0,41; 2,42]	> 0,999
T92NNIN003									
bis Woche 52	112	16	14,3[c]	111	13	11,7[c]	1,22	[0,62; 2,42]	0,682
T93NNPA004	Für die Studie liegen keine geeigneten Daten vor.								
CHN-Nicotine Mint Lozenge-002									
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
S1420015									
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
Abdelghany 2022	Für die Studie wurden keine Daten berichtet.								
Bolliger 2000									
bis Woche 104	200	9	4,5[c]	200	8	4,0[c]	1,13	[0,44; 2,86]	0,874
Daughton 1998	Für die Studie wurden keine Daten berichtet.								
Garvey 2000	Für die Studie liegen keine geeigneten Daten vor.								
Gourlay 1995	Für die Studie liegen keine geeigneten Daten vor.								
Harackiewicz 1988	Für die Studie liegen keine geeigneten Daten vor.								
Hjalmarson 1984	Für die Studie wurden keine Daten berichtet.								
Hughes 1989									
bis 52 Wochen	210	69[c]	33	105	18[c]	17	1,92	[1,21; 3,04]	0,004
Hughes 1990	Für die Studie wurden keine Daten berichtet.								
Hughes 2003	Für die Studie wurden keineDaten berichtet.								
Jensen 1990	Für die Studie wurden keine Daten berichtet.								

Tabelle 72: Ergebnisse (Nicotin) – Übelkeit (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**				
		n	**%**		**n**	**%**	**RR[a]**	**[95 %-KI][a]**	**p-Wert[b]**
Jorenby 1999									
9 Wochen	243	19	7,8	159	8	5,0	1,55	[0,70; 3,46]	0,342
Joseph 1996	Für die Studie wurden keine Daten berichtet.								
Pirie 1992	Für die Studie wurden keine Daten berichtet.								
Prapavessis 2007	Für die Studie wurden keine Daten berichtet.								
Shiffman 2002									
bis Woche 24									
2 mg	459	56[c]	12,2	458	22[c]	4,8	2,54	[1,58; 4,09]	< 0,001
4 mg	450	68[c]	15,1	451	24[c]	5,3	2,84	[1,82; 4,44]	< 0,001
Stein 2013	Für die Studie liegen keine geeigneten Daten vor.								
Tonnesen 2012	Für die Studie wurden keine Daten berichtet.								
Wong	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

Studienpool Studie	Nicotin n/N	Vergleich n/N	RR (95%-KI)	Gewichtung	RR	95%-KI
Ergebnissicherheit: hoch						
EAGLES / CATS	199/2022	137/2014		94.5	1.45	[1.17, 1.78]
T91NI04	13/123	8/124		5.5	1.64	[0.70, 3.81]
FEM - Mantel-Haenszel					1.46	[1.19, 1.78]
Heterogenität: Q=0.08, df=1, p=0.780, I²=0% Gesamteffekt: Z-Score=3.64, p<0.001						
Ergebnissicherheit: hoch (schwarz) + mäßig (rot)						
94NNBT011	27/123	8/124		2.9	3.40	[1.61, 7.19]
94NNBT012	14/120	3/121		1.2	4.71	[1.39, 15.96]
96-NNIN-016	7/200	7/200		1.6	1.00	[0.36, 2.80]
980-CHC-1013-028	19/184	11/180		3.1	1.69	[0.83, 3.45]
980-CHC-9021-013	28/193	14/192		4.0	1.99	[1.08, 3.66]
98-NNCG-014	3/205	2/206		0.6	1.51	[0.25, 8.93]
98-NNIN-027	9/215	4/214		1.3	2.24	[0.70, 7.16]
EAGLES / CATS	199/2022	137/2014		13.2	1.45	[1.17, 1.78]
A6431111	107/318	44/161		10.1	1.23	[0.92, 1.65]
NICTDP3038	59/597	26/601		6.3	2.28	[1.46, 3.57]
T89NT01	6/145	2/144		0.7	2.98	[0.61, 14.52]
T90NI01	4/112	3/111		0.8	1.32	[0.30, 5.77]
T90NI02	10/129	9/112		2.2	0.96	[0.41, 2.29]
T90NI03	21/143	6/140		2.2	3.43	[1.43, 8.24]
T91NI04	13/123	8/124		2.3	1.64	[0.70, 3.81]
T92NNIN002	9/111	9/111		2.1	1.00	[0.41, 2.42]
T92NNIN003	16/112	13/111		3.3	1.22	[0.62, 2.42]
CHN-NML-002 (2 mg)	15/241	10/242		2.7	1.51	[0.69, 3.29]
CHN-NML-002 (4 mg)	7/119	8/118		1.8	0.87	[0.33, 2.32]
S1420015 (2 mg)	65/819	33/817		7.1	1.96	[1.31, 2.95]
S1420015 (4 mg)	70/830	36/831		7.5	1.95	[1.32, 2.88]
Bolliger 2000	9/200	8/200		2.0	1.13	[0.44, 2.86]
Hughes 1989	69/210	18/105		6.0	1.92	[1.21, 3.04]
Jorenby 1999	19/243	8/159		2.6	1.55	[0.70, 3.46]
Shiffman 2002 (2 mg)	56/459	22/458		5.8	2.54	[1.58, 4.09]
Shiffman 2002 (4 mg)	68/450	24/451		6.3	2.84	[1.82, 4.44]
REM - Knapp-Hartung					1.76	[1.53, 2.04]
95% Prädiktionsintervall						[1.23, 2.53]
Heterogenität: Q=34.96, df=25, p=0.089, I²=28.5% Gesamteffekt: Z-Score=8.07, p<0.001, Tau(Paule-Mandel)=0.161						

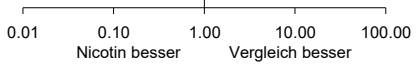


Abbildung 29: Forest Plot zum Endpunkt Übelkeit – Nicotin

A3.3.3.12 Juckreiz

Tabelle 73: Ergebnisse (Nicotin) – Juckreiz (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[a]	[95 %-KI][a]	p-Wert[b]
		n	%		n	%			
94NNBT011									
bis Woche 52	123	5	4,1[c]	124	0	0	11,09	[0,62; 198,40]	0,024
94NNBT012									
bis Woche 52	120	0	0	121	0	0	–	–	> 0,999
96-NNIN-016									
bis Woche 104	200	0	0	200	0	0	–	–	> 0,999
980-CHC-1013-028									
bis Woche 56	184	2	1,1[c]	180	0	0	4,89	[0,24; 101,19]	0,211
980-CHC-9021-013 (STR + LTR)									
bis Woche 52	193[c]	1	0,5	192[c]	1	0,5	0,99	[0,06; 15,79]	> 0,999
98-NNCG-014 (2 mg und 4 mg)									
bis Woche 104	205[c]	0	0	206[c]	0	0	–	–	> 0,999
98-NNCG-017 (2 mg und 4 mg)	Für die Studie liegen keine geeigneten Daten vor.								
98-NNIN-027									
bis Woche 65	215	0	0	214	0	0	–	–	> 0,999
EAGLES / CATS									
bis Woche 16	2022	51	2,5	2014	16	0,8	3,17	[1,82; 5,55]	< 0,001
A6431111									
bis Woche 52	318	1	0,3[c]	161	0	0	1,52	[0,06; 37,19]	0,572
NICLIB-9142-001	Für die Studie liegen keine geeigneten Daten vor.								
NICTDP3038									
bis Woche 26	597	2	0,3[c]	601	1	0,2	2,01	[0,18; 22,14]	0,602
T89NT01									
bis Woche 26	145	6	4,1[c]	144	5	3,5[c]	1,19	[0,37; 3,82]	0,844
T89NT07	Für die Studie liegen keine geeigneten Daten vor.								
T90NI01									
bis Woche 78	112	2	1,8[c]	111	3	2,7[c]	0,66	[0,11; 3,88]	0,711
T90NI02									
bis Woche 52	129	1	0,8[c]	112	1	0,9[c]	0,87	[0,05; 13,72]	0,992

Tabelle 73: Ergebnisse (Nicotin) – Juckreiz (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**				
		n	**%**		**n**	**%**	**RR**[a]	**[95 %-KI]**[a]	**p-Wert**[b]
T90NI03									
bis Woche 52	143	0	0	140	0	0	–	–	> 0,999
T91NI04									
bis Woche 52	123	0	0	124	4	3,2[c]	0,11	[0,01; 2,06]	0,046
T91NT08	Für die Studie liegen keine geeigneten Daten vor.								
T92NNIN002									
bis Woche 52	111	5	4,5[c]	111	0	0	11,00	[0,62; 196,58]	0,027
T92NNIN003									
bis Woche 52	112	0	0	111	0	0	–	–	> 0,999
T93NNPA004	Für die Studie liegen keine geeigneten Daten vor.								
CHN-Nicotine Mint Lozenge-002									
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
S1420015									
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
Abdelghany 2022	Für die Studie wurden keine Daten berichtet.								
Bolliger 2000	Für die Studie wurden keine Daten berichtet.								
Daughton 1998	Für die Studie wurden keine Daten berichtet.								
Garvey 2000	Für die Studie wurden keine Daten berichtet.								
Gourlay 1995	Für die Studie wurden keine Daten berichtet.								
Harackiewicz 1988	Für die Studie wurden keine Daten berichtet.								
Hjalmarson 1984	Für die Studie wurden keine Daten berichtet.								
Hughes 1989	Für die Studie wurden keine Daten berichtet.								
Hughes 1990	Für die Studie wurden keine Daten berichtet.								
Hughes 2003	Für die Studie wurden keine Daten berichtet.								
Jensen 1990	Für die Studie wurden keine Daten berichtet.								
Jorenby 1999	Für die Studie wurden keine Daten berichtet.								
Joseph 1996	Für die Studie wurden keine Daten berichtet.								
Pirie 1992	Für die Studie wurden keine Daten berichtet.								

Tabelle 73: Ergebnisse (Nicotin) – Juckreiz (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**				
		n	**%**		**n**	**%**	**RR[a]**	**[95 %-KI][a]**	**p-Wert[b]**
Prapavessis 2007	Für die Studie wurden keine Daten berichtet.								
Shiffman 2002	Für die Studie wurden keine Daten berichtet.								
Stein 2013	Für die Studie wurden keine Daten berichtet.								
Tonnesen 2012	Für die Studie wurden keine Daten berichtet.								
Wong	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
Juckreiz

Studienpool Studie	Nicotin n/N	Vergleich n/N	RR (95%-KI)	Gewichtung	RR	95%-KI
Ergebnissicherheit: hoch						
EAGLES / CATS	51/2022	16/2014		78.2	3.17	[1.82, 5.55]
T91NI04	0/123	4/124		21.8	0.11	[0.01, 2.06]
Heterogenität: Q=5.07, df=1, p=0.024, I²=80.3%						
Ergebnissicherheit: hoch (schwarz) + mäßig (rot)						
94NNBT011	5/123	0/124		2.4	11.09	[0.62, 198.40]
94NNBT012	0/120	0/121		—	—	—
96-NNIN-016	0/200	0/200		—	—	—
980-CHC-1013-028	2/184	0/180		2.2	4.89	[0.24, 101.19]
980-CHC-9021-013	1/193	1/192		2.6	0.99	[0.06, 15.79]
98-NNCG-014	0/205	0/206		—	—	—
98-NNIN-027	0/215	0/214		—	—	—
EAGLES / CATS	51/2022	16/2014		53.8	3.17	[1.82, 5.55]
A6431111	1/318	0/161		2.0	1.52	[0.06, 37.19]
NICTDP3038	2/597	1/601		3.5	2.01	[0.18, 22.14]
T89NT01	6/145	5/144		14.2	1.19	[0.37, 3.82]
T90NI01	2/112	3/111		6.3	0.66	[0.11, 3.88]
T90NI02	1/129	1/112		2.6	0.87	[0.05, 13.72]
T90NI03	0/143	0/140		—	—	—
T91NI04	0/123	4/124		2.4	0.11	[0.01, 2.06]
T92NNIN002	5/111	0/111		2.4	11.00	[0.62, 196.58]
T92NNIN003	0/112	0/111		—	—	—
CHN-NML-002 (2 mg)	1/241	0/242		2.0	3.01	[0.12, 73.58]
CHN-NML-002 (4 mg)	0/119	1/118		2.0	0.33	[0.01, 8.03]
S1420015 (2 mg)	1/819	0/817		1.9	2.99	[0.12, 73.36]
S1420015 (4 mg)	0/830	0/831		—	—	—
REM - Knapp-Hartung					2.15	[1.32, 3.53]
95% Prädiktionsintervall						[1.23, 3.79]

Heterogenität: Q=13.43, df=13, p=0.416, I²=3.2%
Gesamteffekt: Z-Score=3.36, p=0.005, Tau(Paule-Mandel)=0.127

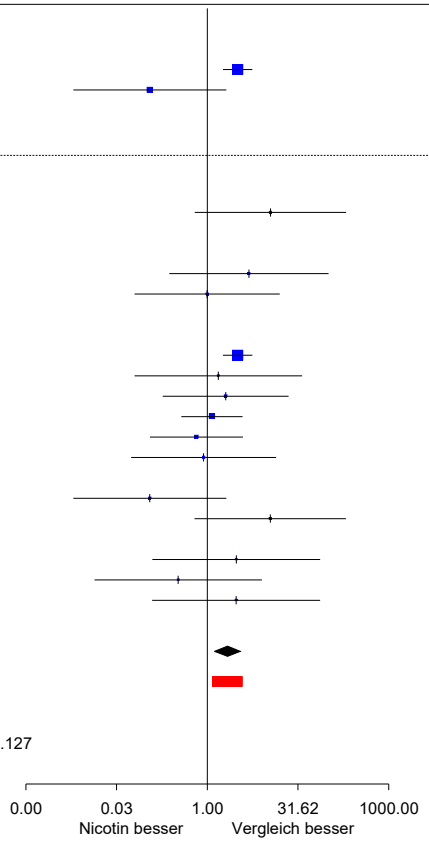


Abbildung 30: Forest Plot zum Endpunkt Juckreiz – Nicotin

A3.3.3.13 Hautausschlag

Tabelle 74: Ergebnisse (Nicotin) – Hautausschlag (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[a]	[95 %-KI][a]	p-Wert[b]
		n	%		n	%			
94NNBT011									
bis Woche 52	123	1	0,8[c]	124	0	0	3,02	[0,12; 73,52]	0,369
94NNBT012									
bis Woche 52	120	0	0	121	2	1,7[c]	0,20	[0,01; 4,16]	0,211
96-NNIN-016									
bis Woche 108	200	0	0	200	0	0	–	–	> 0,999
980-CHC-1013-028									
bis Woche 56	184	0	0	180	1	0,6[c]	0,33	[0,01; 7,95]	0,368
980-CHC-9021-013 (STR und LTR)									
bis Woche 52	193[c]	0	0	192[c]	1	0,5[c]	0,33	[0,01; 8,09]	0,370
98-NNCG-014 (2 mg und 4 mg)									
bis Woche 104	205[c]	0	0	206[c]	0	0	–	–	> 0,999
98-NNCG-017 (2 mg und 4 mg)	Für die Studie liegen keine geeigneten Daten vor.								
98-NNIN-027									
bis Woche 65	215	2	0,9	214	0	0	4,98	[0,24; 103,06]	0,212
EAGLES / CATS									
bis Woche 16	2022	33	1,6	2014	22	1,1	1,49	[0,87; 2,55]	0,147
A6431111									
bis Woche 52	318	1	0,3[c]	161	0	0	1,52	[0,06; 37,19]	0,572
NICLIB-9142-001	Für die Studie liegen keine geeigneten Daten vor.								
NICTDP3038									
bis Woche 26	597	7	1,2	601	1	0,2[c]	7,05	[0,87; 57,10]	0,033
T89NT01									
bis Woche 26	145	1	0,7[c]	144	0	0	2,98	[0,12; 72,54]	0,529
T89NT07	Für die Studie liegen keine geeigneten Daten vor.								
T90NI01									
bis Woche 78	112	4	3,6[c]	111	2	1,8[c]	1,98	[0,37; 10,60]	0,532
T90NI02									
bis Woche 52	129	1	0,8[c]	112	1	0,9[c]	0,87	[0,05; 13,72]	0,992

Tabelle 74: Ergebnisse (Nicotin) – Hautausschlag (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**				
		n	**%**		**n**	**%**	**RR[a]**	**[95 %-KI][a]**	**p-Wert[b]**
T90NI03									
bis Woche 52	143	0	0	140	0	0	–	–	> 0,999
T91NI04									
bis Woche 52	123	1	0,8[c]	124	1	0,8[c]	1,01	[0,06; 15,94]	> 0,999
T91NT08	Für die Studie liegen keine geeigneten Daten vor.								
T92NNIN002									
bis Woche 52	111	1	0,9[c]	111	0	0	3,00	[0,12; 72,86]	0,529
T92NNIN003									
bis Woche 52	112	0	0	111	3	2,7[c]	0,14	[0,01; 2,71]	0,083
T93NNPA004	Für die Studie liegen keine geeigneten Daten vor.								
CHN-Nicotine Mint Lozenge-002									
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
S1420015									
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
Abdelghany 2022	Für die Studie wurden keine Daten berichtet.								
Bolliger 2000	Für die Studie wurden keine Daten berichtet.								
Daughton 1998	Für die Studie wurden keine Daten berichtet								
Garvey 2000	Für die Studie wurden keine Daten berichtet.								
Gourlay 1995	Für die Studie wurden keine Daten berichtet.								
Harackiewicz 1988	Für die Studie wurden keine Daten berichtet.								
Hjalmarson 1984	Für die Studie wurden keine Daten berichtet.								
Hughes 1989	Für die Studie wurden keine Daten berichtet.								
Hughes 1990	Für die Studie wurden keine Daten berichtet.								
Hughes 2003	Für die Studie wurden keine Daten berichtet.								
Jensen 1990	Für die Studie wurden keine Daten berichtet.								
Jorenby 1999	Für die Studie wurden keine Daten berichtet.								
Joseph 1996	Für die Studie wurden keine Daten berichtet.								

Tabelle 74: Ergebnisse (Nicotin) – Hautausschlag (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**				
		n	**%**		**n**	**%**	**RR[a]**	**[95 %-KI][a]**	**p-Wert[b]**
Pirie 1992	Für die Studie wurden keine Daten berichtet.								
Prapavessis 2007	Für die Studie wurden keine Daten berichtet.								
Shiffman 2002	Für die Studie wurden keine Daten berichtet.								
Stein 2013	Für die Studie liegen keine geeigneten Daten vor.								
Tonnesen 2012	Für die Studie wurden keine Daten berichtet.								
Wong	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
Hautausschlag

Studienpool Studie	Nicotin n/N	Vergleich n/N	RR (95%-KI)	Gewichtung	RR	95%-KI
Ergebnissicherheit: hoch						
EAGLES / CATS	33/2022	22/2014		95.7	1.49	[0.87, 2.55]
T91NI04	1/123	1/124		4.3	1.01	[0.06, 15.94]
FEM - Mantel-Haenszel					1.47	[0.87, 2.49]
Heterogenität: Q=0.08, df=1, p=0.784, I²=0% Gesamteffekt: Z-Score=1.44, p=0.149						
Ergebnissicherheit: hoch (schwarz) + mäßig (rot)						
94NNBT011	1/123	0/124		1.6	3.02	[0.12, 73.52]
94NNBT012	0/120	2/121		1.8	0.20	[0.01, 4.16]
96-NNIN-016	0/200	0/200		—	—	—
980-CHC-1013-028	0/184	1/180		1.6	0.33	[0.01, 7.95]
980-CHC-9021-013	0/193	1/192		1.6	0.33	[0.01, 8.09]
98-NNCG-014	0/205	0/206		—	—	—
98-NNIN-027	2/215	0/214		1.8	4.98	[0.24, 103.06]
EAGLES / CATS	33/2022	22/2014		57.9	1.49	[0.87, 2.55]
A6431111	1/318	0/161		1.6	1.52	[0.06, 37.19]
NICTDP3038	7/597	1/601		3.8	7.05	[0.87, 57.10]
T89NT01	1/145	0/144		1.6	2.98	[0.12, 72.54]
T90NI01	4/112	2/111		5.9	1.98	[0.37, 10.60]
T90NI02	1/129	1/112		2.2	0.87	[0.05, 13.72]
T90NI03	0/143	0/140		—	—	—
T91NI04	1/123	1/124		2.2	1.01	[0.06, 15.94]
T92NNIN002	1/111	0/111		1.6	3.00	[0.12, 72.86]
T92NNIN003	0/112	3/111		1.9	0.14	[0.01, 2.71]
CHN-NML-002 (2 mg)	1/241	1/242		2.2	1.00	[0.06, 15.96]
CHN-NML-002 (4 mg)	0/119	0/118		—	—	—
S1420015 (2 mg)	4/819	4/817		8.7	1.00	[0.25, 3.98]
S1420015 (4 mg)	3/830	0/831		1.9	7.01	[0.36, 135.47]
REM - Knapp-Hartung (Varianzkorr.)					1.44	[0.93, 2.25]
95% Prädiktionsintervall						[0.93, 2.25]
Heterogenität: Q=10.89, df=16, p=0.816, I²=0% Gesamteffekt: Z-Score=1.77, p=0.096, Tau(Paule-Mandel)=0						

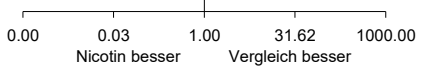


Abbildung 31: Forest Plot zum Endpunkt Hautausschlag – Nicotin

A3.3.3.14 Reizungen im Mund- und Rachenraum

Tabelle 75: Ergebnisse (Nicotin) – Reizungen im Mund und Rachenraum (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[a]	[95 %-KI][a]	p-Wert[b]
		n	%		n	%			
94NNBT011	Für die Studie liegen keine geeigneten Daten vor.								
94NNBT012									
bis Woche 52	120	0	0	121	2	1,7[c]	0,20	[0,01; 4,16]	0,211
96-NNIN-016									
bis Woche 104	200	14	7,0	200	4	2,0	3,50	[1,17; 10,45]	0,017
980-CHC-1013-028									
bis Woche 56	184	10	5,4	180	0	0	20,55	[1,21; 348,03]	0,002
980-CHC-9021-013 (STR und LTR)									
bis Woche 52	193[c]	5	2,6	192[c]	2	1,0	2,49	[0,49; 12,66]	0,287
98-NNCG-014 (2 mg und 4 mg)									
bis Woche 104	205[c]	3	1,5	206[c]	2	1,0	1,51	[0,25; 8,93]	0,712
98-NNCG-017 (2 mg und 4 mg)	Für die Studie liegen keine geeigneten Daten vor.								
98-NNIN-027									
bis Woche 65	215	15	7,0	214	6	2,8	2,49	[0,98; 6,29]	0,047
EAGLES / CATS									
bis Woche 16	2022	1	< 0,1	2014	1	< 0,1	1,00	[0,06; 15,91]	> 0,999
A6431111									
bis Woche 52	318	128	40,3	161	48	29,8	1,35	[1,03; 1,77]	0,026
NICLIB-9142-001	Für die Studie liegen keine geeigneten Daten vor.								
NICTDP3038									
bis Woche 26	597	26	4,4	601	14	2,3	1,87	[0,99; 3,54]	0,053
T89NT01									
bis Woche 26	145	0	0	144	0	0	–	–	> 0,999
T89NT07	Für die Studie liegen keine geeigneten Daten vor.								
T90NI01									
bis Woche 78	112	88	78,6[c]	111	80	72,1[c]	1,09	[0,94; 1,27]	0,284
T90NI02									
bis Woche 52	129	5	3,9[c]	112	1	0,9[c]	4,34	[0,51; 36,60]	0,175

Tabelle 75: Ergebnisse (Nicotin) – Reizungen im Mund und Rachenraum (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[a]	[95 %-KI][a]	p-Wert[b]
		n	%		n	%			
T90NI03									
bis Woche 52	143	66	46,2[c]	140	15	10,7[c]	4,31	[2,59; 7,17]	< 0,001
T91NI04									
bis Woche 52	123	33	26,8[c]	124	10	8,1[c]	3,33	[1,72; 6,45]	< 0,001
T91NT08	Für die Studie liegen keine geeigneten Daten vor.								
T92NNIN002									
bis Woche 52	111	31	27,9[c]	111	11	9,9[c]	2,82	[1,49; 5,32]	< 0,001
T92NNIN003									
bis Woche 52	112	40	35,7[c]	111	11	9,9[c]	3,60	[1,95; 6,66]	< 0,001
T93NNPA004	Für die Studie liegen keine geeigneten Daten vor.								
CHN-Nicotine Mint Lozenge-002									
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
S1420015									
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
Abdelghany 2022	Für die Studie wurden keine Daten berichtet.								
Bolliger 2000									
bis Woche 104	200	14	7,0	200	4	2,0	3,50	[1,17; 10,45]	0,017
Daughton 1998	Für die Studie wurden keine Daten berichtet.								
Garvey 2000	Für die Studie wurden keine Daten berichtet.								
Gourlay 1995	Für die Studie wurden keine Daten berichtet.								
Harackiewicz 1988	Für die Studie wurden keine Daten berichtet.								
Hjalmarson 1984									
bis 26 Wochen	92	24	26,1[c]	91	14	15,4[c]	1,70	[0,94; 3,07]	0,077
Hughes 1989	Für die Studie wurden keine Daten berichtet.								
Hughes 1990	Für die Studie wurden keine Daten berichtet.								
Hughes 2003	Für die Studie wurden keine Daten berichtet.								
Jensen 1990	Für die Studie liegen keine geeigneten Daten vor.								

Tabelle 75: Ergebnisse (Nicotin) – Reizungen im Mund und Rachenraum (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**				
		n	**%**		**n**	**%**	**RR[a]**	**[95 %-KI][a]**	**p-Wert[b]**
Jorenby 1999	Für die Studie wurden keine Daten berichtet.								
Joseph 1996	Für die Studie wurden keine Daten berichtet.								
Pirie 1992	Für die Studie wurden keine Daten berichtet.								
Prapavessis 2007	Für die Studie wurden keine Daten berichtet.								
Shiffman 2002	Für die Studie wurden keine Daten berichtet.								
Stein 2013	Für die Studie wurden keine Daten berichtet.								
Tonnesen 2012	Für die Studie wurden keine Daten berichtet.								
Wong	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

Studienpool Studie	Nicotin n/N	Vergleich n/N	RR (95%-KI)	Gewichtung	RR	95%-KI
Ergebnissicherheit: hoch						
EAGLES / CATS	1/2022	1/2014		9.1	1.00	[0.06, 15.91]
T91NI04	33/123	10/124		90.9	3.33	[1.72, 6.45]
FEM - Mantel-Haenszel					3.11	[1.65, 5.89]
Heterogenität: Q=0.69, df=1, p=0.407, I²=0% Gesamteffekt: Z-Score=3.49, p<0.001						
Ergebnissicherheit: hoch (schwarz) + mäßig (rot)						
94NNBT012	0/120	2/121		0.6	0.20	[0.01, 4.16]
96-NNIN-016	14/200	4/200		3.7	3.50	[1.17, 10.45]
980-CHC-1013-028	10/184	0/180		0.7	20.55	[1.21, 348.03]
980-CHC-9021-013	5/193	2/192		1.9	2.49	[0.49, 12.66]
98-NNCG-014	3/205	2/206		1.7	1.51	[0.25, 8.93]
98-NNIN-027	15/215	6/214		4.8	2.49	[0.98, 6.29]
EAGLES / CATS	1/2022	1/2014		0.7	1.00	[0.06, 15.91]
A6431111	128/318	48/161		13.2	1.35	[1.03, 1.77]
NICTDP3038	26/597	14/601		7.5	1.87	[0.99, 3.54]
T89NT01	0/145	0/144		—	—	—
T90NI01	88/112	80/111		15.0	1.09	[0.94, 1.27]
T90NI02	5/129	1/112		1.2	4.34	[0.51, 36.60]
T90NI03	66/143	15/140		9.3	4.31	[2.59, 7.17]
T91NI04	33/123	10/124		7.2	3.33	[1.72, 6.45]
T92NNIN002	31/111	11/111		7.6	2.82	[1.49, 5.32]
T92NNIN003	40/112	11/111		7.9	3.60	[1.95, 6.66]
CHN-NML-002 (2 mg)	2/241	0/242		0.6	5.02	[0.24, 104.03]
CHN-NML-002 (4 mg)	2/119	0/118		0.6	4.96	[0.24, 102.19]
S1420015 (2 mg)	4/819	1/817		1.1	3.99	[0.45, 35.62]
S1420015 (4 mg)	8/830	3/831		2.8	2.67	[0.71, 10.03]
Bolliger 2000	14/200	4/200		3.7	3.50	[1.17, 10.45]
Hjalmarson 1984	24/92	14/91		8.1	1.70	[0.94, 3.07]
95% Prädiktionsintervall						[1.11, 4.44]
Heterogenität: Q=89.04, df=20, p<0.001, I²=77.5%						

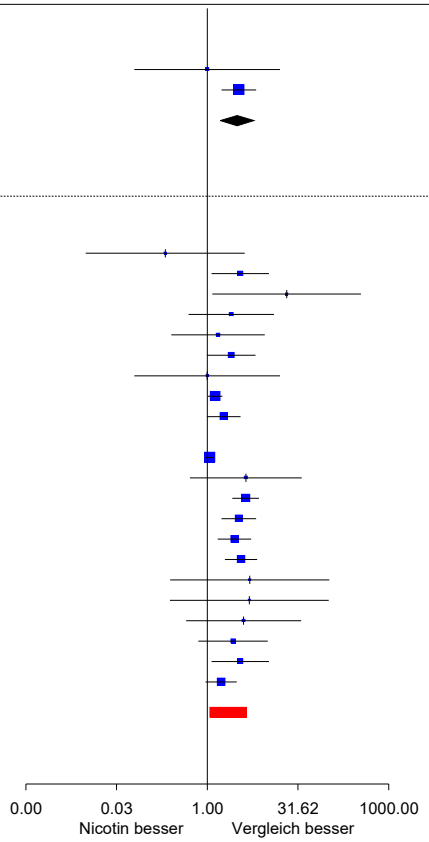
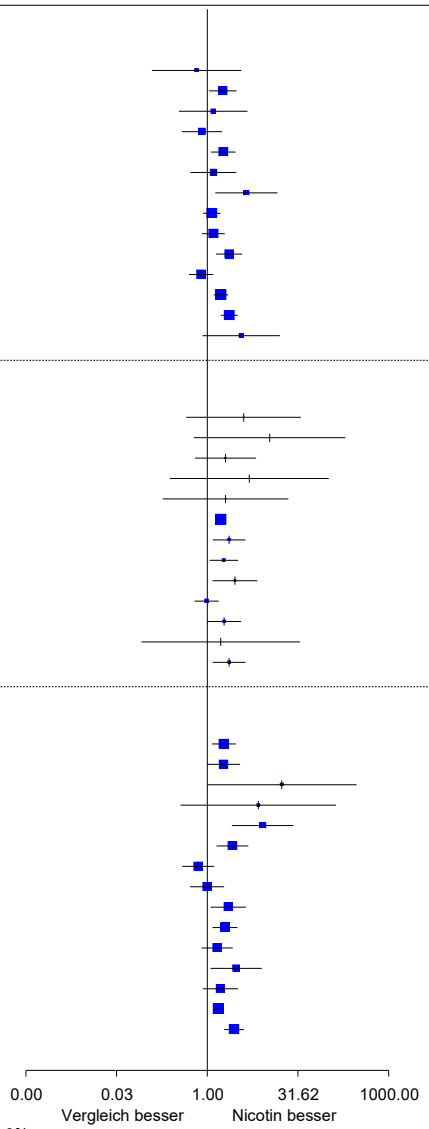


Abbildung 32: Forest Plot zum Endpunkt Reizungen im Mund- und Rachenraum – Nicotin

A3.3.4 Sensitivitätsanalysen

Nicotin vs. Placebo bzw. keine medikamentöse Therapie - Abbruchraten Trennwert 50 Proz
Dauerhafte Rauchfreiheit zu Monat 6

Studienpool Studie	Nicotin n/N	Vergleich n/N	Gewichtung	RR	95%-KI
keine Angabe					
Abdelghany 2022	2/25	3/25	1.6	0.67	[0.12, 3.65]
Daughton 1998	34/184	19/185	8.4	1.80	[1.07, 3.04]
Gourlay 1995	5/314	4/315	2.5	1.25	[0.34, 4.63]
Harackiewicz 1988	14/99	9/52	5.6	0.82	[0.38, 1.76]
Hjalmarson 1984	39/106	20/100	9.2	1.84	[1.16, 2.93]
Hughes 1990	13/39	5/19	4.7	1.27	[0.53, 3.03]
Hughes 2003	15/61	3/54	3.0	4.43	[1.35, 14.47]
Jensen 1990	89/211	29/82	11.4	1.19	[0.86, 1.66]
Joseph 1996	41/294	32/290	9.7	1.26	[0.82, 1.95]
Pirie 1992 (FFS)	41/108	17/103	8.8	2.30	[1.40, 3.78]
Pirie 1992 (FFS + vbG)	23/98	32/108	9.3	0.79	[0.50, 1.26]
Shiffman 2002 (2 mg)	111/459	66/458	12.3	1.68	[1.27, 2.21]
Shiffman 2002 (4 mg)	106/450	46/451	11.6	2.31	[1.68, 3.18]
Wong 1999	7/25	2/26	2.1	3.64	[0.83, 15.87]
<=50					
96-NNIN-016	4/200	1/200	0.4	4.00	[0.45, 35.47]
980-CHC-1013-028	5/184	0/180	0.2	10.76	[0.60, 193.22]
980-CHC-9021-013 (STR)	8/96	4/96	1.4	2.00	[0.62, 6.42]
980-CHC-9021-013 (LTR)	2/97	0/96	0.2	4.95	[0.24, 101.75]
98-NNCG-017	2/218	1/218	0.3	2.00	[0.18, 21.89]
EAGLES / CATS	320/2038	191/2035	65.8	1.67	[1.41, 1.98]
A6431111	50/318	11/161	4.8	2.30	[1.23, 4.30]
NICLIB-9142-001	83/201	11/50	6.2	1.88	[1.09, 3.24]
NICTDP3038	20/597	7/601	2.6	2.88	[1.23, 6.75]
CHN-NML-002 (2 mg)	31/241	32/242	8.8	0.97	[0.61, 1.54]
CHN-NML-002 (4 mg)	23/120	12/119	4.4	1.90	[0.99, 3.64]
Stein 2013	2/137	0/45	0.2	1.67	[0.08, 34.08]
Tonnesen 2012	50/318	11/161	4.8	2.30	[1.23, 4.30]
>50					
94NNBT011	41/123	22/124	8.9	1.88	[1.19, 2.96]
94NNBT012	24/120	13/121	7.4	1.86	[1.00, 3.48]
98-NNCG-014	8/205	0/206	0.9	17.08	[0.99, 294.03]
98-NNIN-027	3/215	0/214	0.8	6.97	[0.36, 134.08]
T89NT01	25/145	3/144	3.9	8.28	[2.56, 26.80]
T89NT07	33/113	12/107	7.6	2.60	[1.42, 4.77]
T90NI01	15/112	21/111	7.5	0.71	[0.39, 1.30]
T90NI02	17/129	15/113	7.2	0.99	[0.52, 1.90]
T90NI03	25/145	11/142	7.0	2.23	[1.14, 4.35]
T91NI04	39/123	20/124	8.7	1.97	[1.22, 3.17]
T91NT08	64/299	11/75	7.7	1.46	[0.81, 2.63]
T92NNIN002	15/111	5/111	4.9	3.00	[1.13, 7.97]
T92NNIN003	20/112	12/111	7.0	1.65	[0.85, 3.21]
T93NNPA004	532/2861	87/714	10.9	1.53	[1.24, 1.89]
S1420015	97/1649	35/1648	9.6	2.77	[1.89, 4.05]

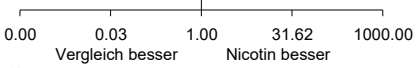


Heterogenität zwischen Studienpools: Q=1.42, df=2, p=0.492, I²=0%

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

Studienpool Studie	Nicotin n/N	Vergleich n/N	RR (95%-KI)	Gewichtung	RR	95%-KI
keine Angabe						
Daughton 1998	27/184	16/185		8.2	1.70	[0.95, 3.04]
Garvey 2000	53/405	13/203		8.2	2.04	[1.14, 3.66]
Harackiewicz 1988	12/99	7/52		5.0	0.90	[0.38, 2.15]
Hjalmarson 1984	31/106	16/100		8.9	1.83	[1.07, 3.13]
Hughes 1989	31/210	11/105		7.3	1.41	[0.74, 2.69]
Jensen 1990	49/211	19/82		10.1	1.00	[0.63, 1.59]
Jorenby 1999	24/244	9/160		6.2	1.75	[0.83, 3.66]
Pirie 1992 (FFS)	34/108	15/103		8.8	2.16	[1.25, 3.73]
Pirie 1992 (FFS + vbG)	14/98	25/108		8.0	0.62	[0.34, 1.12]
Prapavessis 2007 (+kog. VT)	4/26	4/27		2.8	1.04	[0.29, 3.72]
Prapavessis 2007 (+ÜP)	9/33	3/35		3.0	3.18	[0.94, 10.75]
Shiffman 2002 (2 mg)	82/459	44/458		12.4	1.86	[1.32, 2.62]
Shiffman 2002 (4 mg)	67/450	28/451		10.9	2.40	[1.57, 3.65]
<=50						
96-NNIN-016	4/200	1/200		0.8	4.00	[0.45, 35.47]
980-CHC-1013-028	2/184	0/180		0.4	4.89	[0.24, 101.19]
980-CHC-9021-013 (STR)	5/96	4/96		2.3	1.25	[0.35, 4.51]
980-CHC-9021-013 (LTR)	2/97	0/96		0.4	4.95	[0.24, 101.75]
98-NNCG-017	1/218	1/218		0.5	1.00	[0.06, 15.89]
EAGLES / CATS	196/2038	117/2035		78.7	1.67	[1.34, 2.09]
A6431111	44/318	9/161		8.0	2.48	[1.24, 4.94]
Bolliger 2000	4/200	1/200		0.8	4.00	[0.45, 35.47]
Tonnesen 2012	44/318	9/161		8.0	2.48	[1.24, 4.94]
>50						
94NNBT011	28/123	19/124		10.0	1.49	[0.88, 2.52]
94NNBT012	20/120	12/121		8.2	1.68	[0.86, 3.28]
98-NNCG-014	6/205	0/206		0.9	13.06	[0.74, 230.39]
98-NNIN-027	2/215	0/214		0.8	4.98	[0.24, 103.06]
T89NT01	16/145	3/144		3.9	5.30	[1.58, 17.79]
T89NT07	26/113	9/107		7.7	2.74	[1.34, 5.57]
T90NI01	12/112	19/111		8.2	0.63	[0.32, 1.23]
T90NI02	14/129	14/113		7.9	0.88	[0.44, 1.76]
T90NI03	22/145	8/142		7.1	2.69	[1.24, 5.85]
T91NI04	33/123	20/124		10.4	1.66	[1.01, 2.73]
T91NT08	46/299	10/75		8.6	1.15	[0.61, 2.18]
T92NNIN002	9/111	5/111		4.8	1.80	[0.62, 5.20]
T92NNIN003	15/112	11/111		7.5	1.35	[0.65, 2.81]
T93NNPA004	406/2861	71/714		14.0	1.43	[1.12, 1.81]



Heterogenität zwischen Studienpools: Q=1.48, df=2, p=0.477, I²=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 ≥ 6 vs. FTZA < 6) – dauerhafte Rauchfreiheit (mehrseitige Tabelle)

Endpunkt Merkmal Studie Subgruppe	Vareniclin			Placebo			Vareniclin vs. Placebo		
	N	Raucherinnen und Raucher mit Ereignissen		N	Raucherinnen und Raucher mit Ereignissen		RR[b]	[95 %-KI][b]	p-Wert[c]
		n	%[a]		n	%[a]			
Dauerhafte Rauchfreiheit (6 Monate)									
FTZA									
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 ≥ 6 vs. FTZA < 6) – dauerhafte Rauchfreiheit (mehrseitige Tabelle)

Endpunkt	**Vareniclin**			**Placebo**			**Vareniclin vs. Placebo**		
Merkmal **Studie** **Subgruppe**	**N**	**Raucherinnen und Raucher mit Ereignissen**		**N**	**Raucherinnen und Raucher mit Ereignissen**				
		n	**%[a]**		**n**	**%[a]**	**RR[b]**	**[95 %-KI][b]**	**p-Wert[c]**
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[d]
Dauerhafte Rauchfreiheit (12 Monate)									
FTZA									
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 ≥ 6 vs. FTZA < 6) – dauerhafte Rauchfreiheit (mehrseitige Tabelle)

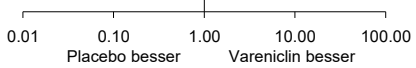
Endpunkt	**Vareniclin**			**Placebo**			**Vareniclin vs. Placebo**		
Merkmal **Studie** **Subgruppe**	**N**	**Raucherinnen und Raucher mit Ereignissen**		**N**	**Raucherinnen und Raucher mit Ereignissen**				
		n	**%[a]**		**n**	**%[a]**	**RR[b]**	**[95 %-KI][b]**	**p-Wert[c]**
EAGLES / CATS									
≥ 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									
≥ 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[d]

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

Studienpool / Studie	Vareniclin n/N	Placebo n/N	RR (95%-KI)	Gewichtung	RR	95%-KI
FTZA >= 6						
A3051007 / A3051018	19/61	4/73		3.5	5.68	[2.04, 15.81]
A3051028	36/154	11/175		7.2	3.72	[1.96, 7.05]
A3051036	40/165	15/155		8.7	2.51	[1.44, 4.35]
A3051045	29/60	7/51		5.9	3.52	[1.69, 7.35]
A3051049	47/179	18/199		9.6	2.90	[1.75, 4.81]
A3051054	37/151	8/149		6.0	4.56	[2.20, 9.47]
A3051055	19/72	20/84		8.8	1.11	[0.64, 1.91]
A3051080	83/245	14/123		9.2	2.98	[1.76, 5.02]
A3051095	80/261	9/83		7.2	2.83	[1.49, 5.38]
A3051122	35/150	19/167		9.4	2.05	[1.23, 3.43]
EAGLES / CATS	224/1181	81/1138		16.8	2.66	[2.09, 3.39]
A3051139	31/120	12/132		7.5	2.84	[1.53, 5.28]
FTZA < 6						
A3051007 / A3051018	26/68	3/47		1.9	5.99	[1.92, 18.65]
A3051028	67/193	25/167		10.5	2.32	[1.54, 3.49]
A3051036	61/177	29/183		11.1	2.17	[1.47, 3.21]
A3051045	30/66	20/73		9.0	1.66	[1.05, 2.62]
A3051049	53/173	16/149		7.6	2.85	[1.71, 4.77]
A3051054	27/97	10/101		5.0	2.81	[1.44, 5.49]
A3051055	44/93	22/84		10.2	1.81	[1.19, 2.74]
A3051080	72/145	12/75		7.0	3.10	[1.80, 5.35]
A3051095	90/221	12/81		6.9	2.75	[1.59, 4.74]
A3051122	29/106	14/102		6.3	1.99	[1.12, 3.55]
EAGLES / CATS	221/856	110/897		20.5	2.11	[1.71, 2.59]
A3051139	41/128	7/113		4.0	5.17	[2.42, 11.06]

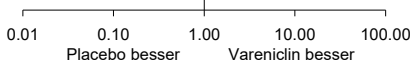


Heterogenität zwischen Studienpools: Q=1.10, df=1, p=0.293, I²=9.4%

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

Studienpool / Studie	Vareniclin n/N	Placebo n/N	RR (95%-KI)	Gewichtung	RR	95%-KI
FTZA >= 6						
A3051007 / A3051018	17/61	3/73		3.0	6.78	[2.09, 22.05]
A3051028	27/154	8/175		7.3	3.84	[1.80, 8.19]
A3051036	34/165	14/155		12.3	2.28	[1.27, 4.08]
A3051049	33/179	14/199		12.0	2.62	[1.45, 4.74]
A3051054	26/151	8/149		7.3	3.21	[1.50, 6.85]
A3051122	31/150	17/167		13.9	2.03	[1.17, 3.51]
EAGLES / CATS	135/1181	47/1138		40.4	2.77	[2.01, 3.82]
A3051139	20/120	4/132		3.8	5.50	[1.93, 15.63]
FTZA < 6						
A3051007 / A3051018	20/68	2/47		2.6	6.91	[1.70, 28.17]
A3051028	53/193	23/167		17.3	1.99	[1.28, 3.11]
A3051036	48/177	21/183		16.1	2.36	[1.48, 3.78]
A3051049	42/173	14/149		12.6	2.58	[1.47, 4.54]
A3051054	20/97	7/101		7.1	2.97	[1.32, 6.72]
A3051122	23/106	12/102		10.3	1.84	[0.97, 3.51]
EAGLES / CATS	135/856	70/897		28.0	2.02	[1.54, 2.66]
A3051139	33/128	5/113		5.9	5.83	[2.35, 14.42]



Heterogenität zwischen Studienpools: Q=1.08, df=1, p=0.299, I²=7.2%

Abbildung 36: Forest Plot zu Subgruppenanalysen (Vareniclin, FTZA ≥ 6 vs. FTZA < 6) – Endpunkt dauerhafte Rauchfreiheit zu Monat 12

Tabelle 77: Subgruppen (Vareniclin, FTZA ≥ 5 vs. FTZA < 5) – dauerhafte Rauchfreiheit (mehrseitige Tabelle)

Endpunkt Merkmal Studie Subgruppe	Vareniclin			Placebo			Vareniclin vs. Placebo		
	N	Raucherinnen und Raucher mit Ereignissen		N	Raucherinnen und Raucher mit Ereignissen		RR[b]	[95 %-KI][b]	p-Wert[c]
		n	%[a]		n	%[a]			
Dauerhafte Rauchfreiheit (6 Monate)									
FTZA									
A3051007 / A3051018									
≥ 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									
≥ 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									
≥ 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									
≥ 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									
≥ 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									
≥ 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									
≥ 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									
≥ 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									
≥ 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									
≥ 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 ≥ 5 vs. FTZA < 5) – dauerhafte Rauchfreiheit (mehrseitige Tabelle)

Endpunkt	**Vareniclin**			**Placebo**			**Vareniclin vs. Placebo**		
Merkmal **Studie** **Subgruppe**	**N**	**Raucherinnen und Raucher mit Ereignissen**		**N**	**Raucherinnen und Raucher mit Ereignissen**				
		n	**%[a]**		**n**	**%[a]**	**RR[b]**	**[95 %-KI][b]**	**p-Wert[c]**
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[d]
Dauerhafte Rauchfreiheit (12 Monate)									
FTZA									
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 ≥ 5 vs. FTZA < 5) – dauerhafte Rauchfreiheit (mehrseitige Tabelle)

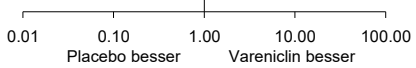
Endpunkt	**Vareniclin**			**Placebo**			**Vareniclin vs. Placebo**		
Merkmal **Studie** **Subgruppe**	**N**	**Raucherinnen und Raucher mit Ereignissen**		**N**	**Raucherinnen und Raucher mit Ereignissen**				
		n	**%[a]**		**n**	**%[a]**	**RR[b]**	**[95 %-KI][b]**	**p-Wert[c]**
EAGLES / CATS									
≥ 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									
≥ 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[d]

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

Studienpool Studie	Vareniclin n/N	Placebo n/N	RR (95%-KI)	Gewichtung	RR	95%-KI
FTZA >= 5						
A3051007 / A3051018	27/81	4/87		3.5	7.25	[2.65, 19.82]
A3051028	58/221	26/234		9.4	2.36	[1.55, 3.61]
A3051036	58/229	23/209		9.1	2.30	[1.47, 3.59]
A3051045	40/79	9/62		6.4	3.49	[1.84, 6.63]
A3051049	64/250	25/259		9.4	2.65	[1.73, 4.07]
A3051054	49/192	13/182		7.2	3.57	[2.01, 6.36]
A3051055	27/102	28/114		8.9	1.08	[0.68, 1.70]
A3051080	100/289	20/159		9.2	2.75	[1.77, 4.27]
A3051095	110/337	11/115		7.1	3.41	[1.91, 6.11]
A3051122	46/195	23/206		8.8	2.11	[1.33, 3.35]
EAGLES / CATS	297/1517	119/1490		13.2	2.45	[2.01, 2.99]
A3051139	44/165	16/178		7.8	2.97	[1.74, 5.05]
FTZA < 5						
A3051007 / A3051018	18/48	3/33		3.2	4.13	[1.32, 12.89]
A3051028	45/126	10/108		8.0	3.86	[2.04, 7.28]
A3051036	43/113	21/129		11.9	2.34	[1.48, 3.69]
A3051045	19/47	18/62		10.3	1.39	[0.83, 2.35]
A3051049	36/102	9/89		7.4	3.49	[1.78, 6.84]
A3051054	15/56	5/68		4.3	3.64	[1.41, 9.40]
A3051055	36/63	14/54		10.8	2.20	[1.34, 3.63]
A3051080	55/101	6/39		6.2	3.54	[1.66, 7.55]
A3051095	60/145	10/49		8.9	2.03	[1.13, 3.64]
A3051122	18/61	10/63		7.1	1.86	[0.93, 3.70]
EAGLES / CATS	148/520	72/545		18.8	2.15	[1.67, 2.78]
A3051139	28/83	3/67		3.1	7.53	[2.39, 23.71]

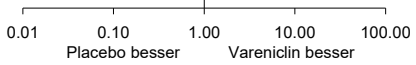


Heterogenität zwischen Studienpools: Q=0.04, df=1, p=0.845, I²=0%

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

Studienpool Studie	Vareniclin n/N	Placebo n/N	RR (95%-KI)	Gewichtung	RR	95%-KI
FTZA >= 5						
A3051007 / A3051018	23/81	3/87		2.8	8.23	[2.57, 26.38]
A3051028	42/221	22/234		13.5	2.02	[1.25, 3.27]
A3051036	50/229	20/209		13.5	2.28	[1.41, 3.70]
A3051049	46/250	20/259		13.0	2.38	[1.45, 3.91]
A3051054	35/192	12/182		8.8	2.76	[1.48, 5.16]
A3051122	41/195	20/206		12.9	2.17	[1.32, 3.56]
EAGLES / CATS	179/1517	69/1490		29.8	2.55	[1.95, 3.33]
A3051139	30/165	7/178		5.7	4.62	[2.09, 10.24]
FTZA < 5						
A3051007 / A3051018	14/48	2/33		4.5	4.81	[1.17, 19.79]
A3051028	38/126	9/108		14.2	3.62	[1.83, 7.14]
A3051036	32/113	15/129		18.0	2.44	[1.39, 4.26]
A3051049	29/102	8/89		12.9	3.16	[1.53, 6.56]
A3051054	11/56	3/68		5.8	4.45	[1.31, 15.18]
A3051122	13/61	9/63		11.9	1.49	[0.69, 3.23]
EAGLES / CATS	91/520	48/545		28.2	1.99	[1.43, 2.76]
A3051139	23/83	2/67		4.5	9.28	[2.27, 37.97]



Heterogenität zwischen Studienpools: Q=0.09, df=1, p=0.768, I²=0%

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 (mehrseitige Tabelle)

Endpunkt Merkmal Studie Subgruppe	Vareniclin			Placebo			Vareniclin vs. Placebo		
	N	Raucherinnen und Raucher mit Ereignissen		N	Raucherinnen und Raucher mit Ereignissen		RR[b]	[95 %-KI][b]	p-Wert[c]
		n	%[a]		n	%[a]			
Dauerhafte Rauchfreiheit (6 Monate)									
FTZA									
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 ≥ 4 vs. FTZA < 4) – dauerhafte Rauchfreiheit (mehrseitige Tabelle)

Endpunkt	**Vareniclin**			**Placebo**			**Vareniclin vs. Placebo**		
Merkmal **Studie** **Subgruppe**	**N**	**Raucherinnen und Raucher mit Ereignissen**		**N**	**Raucherinnen und Raucher mit Ereignissen**				
		n	**%[a]**		**n**	**%[a]**	**RR[b]**	**[95 %-KI][b]**	**p-Wert[c]**
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[d]
Dauerhafte Rauchfreiheit (12 Monate)									
FTZA									
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 ≥ 4 vs. FTZA < 4) – dauerhafte Rauchfreiheit (mehrseitige Tabelle)

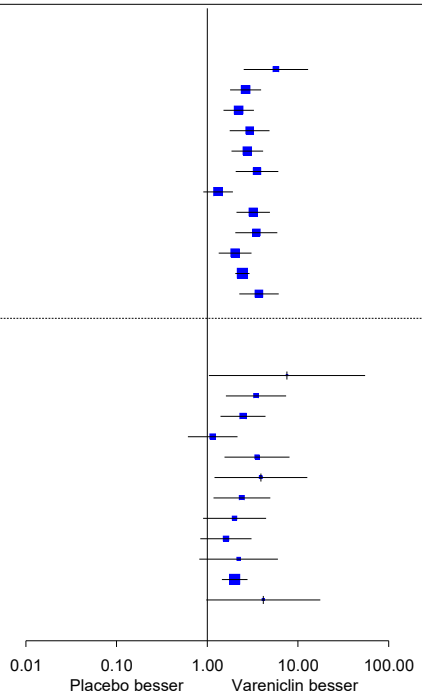
Endpunkt **Merkmal** **Studie** **Subgruppe**	**Vareniclin**			**Placebo**			**Vareniclin vs. Placebo**		
	N	**Raucherinnen und Raucher mit Ereignissen**		**N**	**Raucherinnen und Raucher mit Ereignissen**				
		n	**%[a]**		**n**	**%[a]**	**RR[b]**	**[95 %-KI][b]**	**p-Wert[c]**
EAGLES / CATS									
≥ 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[d]

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 4
Dauerhafte Rauchfreiheit zu Monat 6
Ergebnissicherheit: hoch + mäßig

Studienpool Studie	Vareniclin n/N	Placebo n/N	RR (95%-KI)	Gewichtung	RR	95%-KI
FTZA >= 4						
A3051007 / A3051018	36/104	6/99		4.0	5.71	[2.52, 12.96]
A3051028	76/271	29/274		9.2	2.65	[1.79, 3.93]
A3051036	72/270	31/258		9.3	2.22	[1.51, 3.26]
A3051045	46/92	15/88		7.3	2.93	[1.77, 4.86]
A3051049	78/294	28/292		9.0	2.77	[1.85, 4.13]
A3051054	53/217	15/217		6.8	3.53	[2.06, 6.07]
A3051055	43/127	35/136		9.5	1.32	[0.90, 1.91]
A3051080	125/330	21/178		8.6	3.21	[2.10, 4.91]
A3051095	136/400	13/133		6.9	3.48	[2.04, 5.93]
A3051122	56/230	28/233		8.8	2.03	[1.34, 3.07]
EAGLES / CATS	364/1767	146/1734		13.3	2.45	[2.04, 2.93]
A3051139	62/207	17/211		7.4	3.72	[2.25, 6.14]
FTZA < 4						
A3051007 / A3051018	9/25	1/21		1.0	7.56	[1.04, 54.91]
A3051028	27/76	7/68		6.7	3.45	[1.61, 7.41]
A3051036	29/72	13/80		11.8	2.48	[1.40, 4.39]
A3051045	13/34	12/36		9.8	1.15	[0.61, 2.15]
A3051049	22/58	6/56		5.8	3.54	[1.55, 8.08]
A3051054	11/31	3/33		2.9	3.90	[1.20, 12.69]
A3051055	20/38	7/32		7.5	2.41	[1.17, 4.95]
A3051080	30/60	5/20		6.2	2.00	[0.90, 4.45]
A3051095	34/82	8/31		9.2	1.61	[0.84, 3.08]
A3051122	8/26	5/36		4.0	2.22	[0.82, 6.00]
EAGLES / CATS	81/270	45/301		33.1	2.01	[1.45, 2.78]
A3051139	10/41	2/34		1.9	4.15	[0.97, 17.65]

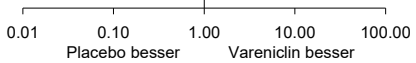


Heterogenität zwischen Studienpools: Q=1.99, df=1, p=0.158, I²=49.7%

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

Studienpool Studie	Vareniclin n/N	Placebo n/N	RR (95%-KI)	Gewichtung	RR	95%-KI
FTZA >= 4						
A3051007 / A3051018	29/104	4/99		4.7	6.90	[2.52, 18.92]
A3051028	56/271	25/274		14.1	2.26	[1.46, 3.52]
A3051036	62/270	27/258		14.8	2.19	[1.44, 3.33]
A3051049	58/294	23/292		13.7	2.50	[1.59, 3.95]
A3051054	39/217	13/217		10.1	3.00	[1.65, 5.46]
A3051122	49/230	24/233		13.7	2.07	[1.31, 3.25]
EAGLES / CATS	220/1767	86/1734		21.0	2.51	[1.97, 3.19]
A3051139	44/207	8/211		7.8	5.61	[2.71, 11.62]
FTZA < 4						
A3051007 / A3051018	8/25	1/21		2.1	6.72	[0.91, 49.47]
A3051028	24/76	6/68		12.2	3.58	[1.56, 8.23]
A3051036	20/72	8/80		14.8	2.78	[1.30, 5.91]
A3051049	17/58	5/56		9.8	3.28	[1.30, 8.30]
A3051054	7/31	2/33		3.8	3.73	[0.84, 16.58]
A3051122	5/26	5/36		6.6	1.38	[0.45, 4.30]
EAGLES / CATS	50/270	31/301		48.6	1.80	[1.19, 2.73]
A3051139	9/41	1/34		2.1	7.46	[0.99, 56.00]



Heterogenität zwischen Studienpools: Q=0.43, df=1, p=0.512, I²=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 ≥ 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 ≥ 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[a]	[95 %-KI][a]	p-Wert[b]
		n	%		n	%			
Dauerhafte Rauchfreiheit (6 Monate)									
FTZA / FTQ									
94NNBT011									
≥ 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									
≥ 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									
≥ 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									
≥ 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									
≥ 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									
≥ 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

Tabelle 79: Subgruppen (Nicotin, FTZA / FTQ ≥ 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**				
		n	**%**		**n**	**%**	**RR[a]**	**[95 %-KI][a]**	**p-Wert[b]**
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	143	12,6[c]	1138	81	7,1[c]	1,77	[1,37; 2,30]	< 0,001
< 6	903	177	19,6[c]	897	110	12,3[c]	1,60	[1,28; 1,99]	< 0,001
A6431111									
≥ 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									
≥ 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									
≥ 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									
≥ 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									
≥ 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									
≥ 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									
≥ 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									
≥ 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									
≥ 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 ≥ 6 vs. FTZA / FTQ < 6) – dauerhafte Rauchfreiheit (mehrseitige Tabelle)

Endpunkt	**Nicotin**			**Placebo**			**Nicotin vs. Placebo**		
Merkmal **Studie** **Subgruppe**	**N**	**Raucherinnen und Raucher mit Ereignissen**		**N**	**Raucherinnen und Raucher mit Ereignissen**				
		n	**%**		**n**	**%**	**RR[a]**	**[95 %-KI][a]**	**p-Wert[b]**
T91NT08									
≥ 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									
≥ 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									
≥ 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									
≥ 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									
≥ 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[d]
Dauerhafte Rauchfreiheit (12 Monate)									
FTZA / FTQ									
94NNBT011									
≥ 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									
≥ 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									
≥ 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									
≥ 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 ≥ 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**				
		n	**%**		**n**	**%**	**RR[a]**	**[95 %-KI][a]**	**p-Wert[b]**
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[c]	1138	47	4,1[c]	1,92	[1,36; 2,71]	< 0,001
< 6	903	106	11,7[c]	897	70	7,8[c]	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 ≥ 6 vs. FTZA / FTQ < 6) – dauerhafte Rauchfreiheit (mehrseitige Tabelle)

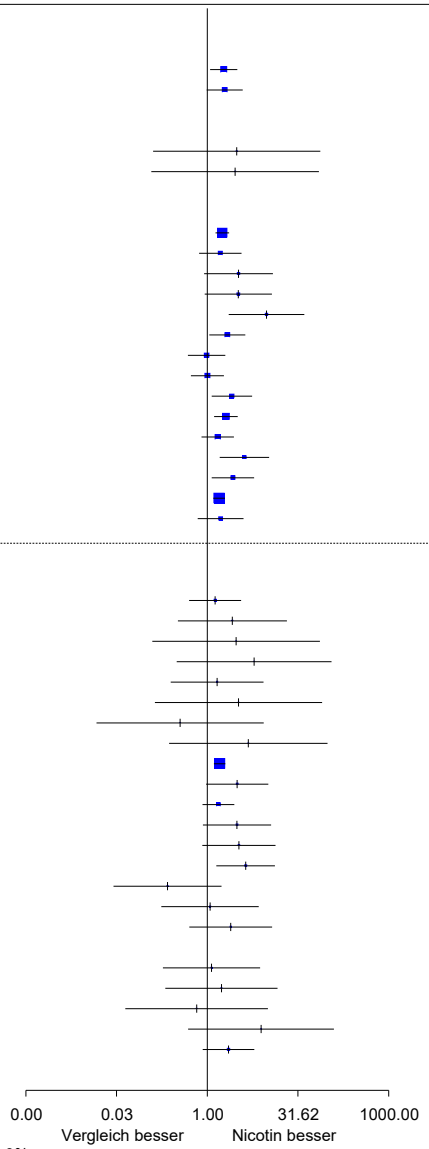
Endpunkt **Merkmal** **Studie** **Subgruppe**	**Nicotin**			**Placebo**			**Nicotin vs. Placebo**		
	N	**Raucherinnen und Raucher mit Ereignissen**		**N**	**Raucherinnen und Raucher mit Ereignissen**				
		n	**%**		**n**	**%**	**RR[a]**	**[95 %-KI][a]**	**p-Wert[b]**
T90NI03									
≥ 6	126	19	15,1	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[d]

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 6
Dauerhafte Rauchfreiheit zu Monat 6
Ergebnissicherheit: hoch + mäßig

Studienpool Studie	Nicotin n/N	Vergleich n/N	RR (95%-KI)	Gewichtung	RR	95%-KI
FTZA >= 6						
94NNBT011	30/98	18/110		7.3	1.87	[1.12, 3.14]
94NNBT012	20/100	11/107		4.5	1.95	[0.98, 3.85]
96-NNIN-016	0/102	0/102		—	—	—
980-CHC-1013-028	0/103	0/111		—	—	—
980-CHC-9021-013	1/87	0/89		0.2	3.07	[0.13, 74.30]
98-NNCG-014	1/142	0/137		0.2	2.90	[0.12, 70.46]
98-NNCG-017	0/157	0/154		—	—	—
98-NNIN-027	0/150	0/154		—	—	—
EAGLES / CATS	143/1135	81/1138		18.3	1.77	[1.37, 2.30]
A6431111	22/155	7/81		3.4	1.64	[0.73, 3.68]
NICLIB-9142-001	39/89	2/15		1.3	3.29	[0.89, 12.20]
NICTDP3038	10/278	3/272		1.4	3.26	[0.91, 11.72]
T89NT01	18/118	2/125		1.1	9.53	[2.26, 40.20]
T89NT07	22/84	10/82		4.5	2.15	[1.09, 4.25]
T90NI01	13/91	13/89		4.2	0.98	[0.48, 1.99]
T90NI02	18/111	15/93		5.3	1.01	[0.54, 1.88]
T90NI03	22/126	8/117		3.7	2.55	[1.18, 5.51]
T91NI04	43/119	22/124		9.1	2.04	[1.30, 3.19]
T91NT08	59/278	10/70		5.4	1.49	[0.80, 2.75]
T92NNIN002	20/99	5/102		2.5	4.12	[1.61, 10.55]
T92NNIN003	21/104	7/92		3.4	2.65	[1.18, 5.95]
T93NNPA004	501/2774	80/693		21.3	1.56	[1.25, 1.95]
CHN-Nicotine Mint Lozenge-002	12/71	7/69		2.9	1.67	[0.70, 3.98]
FTZA < 6						
94NNBT011	9/25	4/15		3.3	1.35	[0.50, 3.63]
94NNBT012	4/20	1/13		0.7	2.60	[0.33, 20.75]
96-NNIN-016	1/98	0/98		0.3	3.00	[0.12, 72.75]
980-CHC-1013-028	3/80	0/68		0.4	5.96	[0.31, 113.44]
980-CHC-9021-013	3/106	2/103		1.0	1.46	[0.25, 8.54]
98-NNCG-014	1/63	0/69		0.3	3.28	[0.14, 79.11]
98-NNCG-017	0/60	1/64		0.3	0.36	[0.01, 8.55]
98-NNIN-027	2/64	0/61		0.4	4.77	[0.23, 97.37]
EAGLES / CATS	177/903	110/897		67.2	1.60	[1.28, 1.99]
A6431111	19/160	3/79		2.3	3.13	[0.95, 10.25]
NICLIB-9142-001	44/112	9/35		8.7	1.53	[0.83, 2.81]
NICTDP3038	9/318	3/329		1.9	3.10	[0.85, 11.36]
T89NT01	10/27	2/18		1.7	3.33	[0.83, 13.47]
T89NT07	15/29	3/25		2.6	4.31	[1.41, 13.19]
T90NI01	1/20	5/22		0.8	0.22	[0.03, 1.73]
T90NI02	2/18	2/20		0.9	1.11	[0.17, 7.09]
T90NI03	4/18	2/22		1.3	2.44	[0.50, 11.86]
T91NI04	0/2	0/0		—	—	—
T91NT08	5/17	1/4		0.9	1.18	[0.18, 7.48]
T92NNIN002	2/7	1/6		0.7	1.71	[0.20, 14.55]
T92NNIN003	0/1	1/3		0.4	0.67	[0.04, 10.05]
T93NNPA004	15/87	0/21		0.4	7.75	[0.48, 124.57]
CHN-Nicotine Mint Lozenge-002	11/49	5/50		3.4	2.24	[0.84, 5.99]

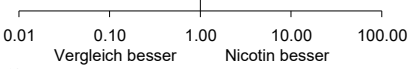


Heterogenität zwischen Studienpools: Q=0.23, df=1, p=0.634, I²=0%

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

Studienpool Studie	Nicotin n/N	Vergleich n/N	RR (95%-KI)	Gewichtung	RR	95%-KI
FTZA >= 6						
94NNBT011	20/98	16/110		6.0	1.40	[0.77, 2.55]
94NNBT012	16/100	10/107		3.9	1.71	[0.82, 3.59]
96-NNIN-016	0/102	0/102		—	—	—
980-CHC-1013-028	0/103	0/111		—	—	—
980-CHC-9021-013	0/87	0/89		—	—	—
98-NNCG-014	1/142	0/137		0.2	2.90	[0.12, 70.46]
98-NNCG-017	0/157	0/154		—	—	—
98-NNIN-027	0/150	0/154		—	—	—
EAGLES / CATS	90/1135	47/1138		18.2	1.92	[1.36, 2.71]
A6431111	19/155	5/81		2.4	1.99	[0.77, 5.12]
T89NT01	11/118	2/125		1.0	5.83	[1.32, 25.74]
T89NT07	17/84	8/82		3.5	2.07	[0.95, 4.54]
T90NI01	10/91	11/89		3.3	0.89	[0.40, 1.99]
T90NI02	16/111	14/93		4.9	0.96	[0.49, 1.86]
T90NI03	19/126	6/117		2.7	2.94	[1.22, 7.11]
T91NI04	36/119	22/124		9.8	1.71	[1.07, 2.72]
T91NT08	42/278	10/70		5.3	1.06	[0.56, 2.00]
T92NNIN002	11/99	5/102		2.1	2.27	[0.82, 6.29]
T92NNIN003	14/104	6/92		2.6	2.06	[0.83, 5.15]
T93NNPA004	384/2774	65/693		34.4	1.48	[1.15, 1.89]
FTZA < 6						
94NNBT011	9/25	4/15		6.1	1.35	[0.50, 3.63]
94NNBT012	4/20	1/13		1.4	2.60	[0.33, 20.75]
96-NNIN-016	1/98	0/98		0.6	3.00	[0.12, 72.75]
980-CHC-1013-028	2/80	0/68		0.6	4.26	[0.21, 87.22]
980-CHC-9021-013	2/106	2/103		1.6	0.97	[0.14, 6.77]
98-NNCG-014	1/63	0/69		0.6	3.28	[0.14, 79.11]
98-NNCG-017	0/60	1/64		0.6	0.36	[0.01, 8.55]
98-NNIN-027	2/64	0/61		0.7	4.77	[0.23, 97.37]
EAGLES / CATS	106/903	70/897		71.7	1.50	[1.13, 2.01]
A6431111	18/160	3/79		4.2	2.96	[0.90, 9.76]
T89NT01	6/27	2/18		2.7	2.00	[0.45, 8.83]
T89NT07	11/29	2/25		3.0	4.74	[1.16, 19.39]
T90NI01	1/20	5/22		1.4	0.22	[0.03, 1.73]
T90NI02	0/18	2/20		0.7	0.22	[0.01, 4.32]
T90NI03	4/18	1/22		1.3	4.89	[0.60, 39.96]
T91NI04	0/2	0/0		—	—	—
T91NT08	4/17	0/4		0.8	2.50	[0.16, 39.05]
T92NNIN002	0/7	1/6		0.6	0.29	[0.01, 6.07]
T92NNIN003	0/1	1/3		0.8	0.67	[0.04, 10.05]
T93NNPA004	11/87	0/21		0.8	5.75	[0.35, 93.86]



Heterogenität zwischen Studienpools: Q=0.00, df=1, p=0.954, I²=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 ≥ 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[a]	[95 %-KI][a]	p-Wert[b]
		n	%		n	%			
Dauerhafte Rauchfreiheit (6 Monate)									
FTZA / FTQ									
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[c]	1490	119	8,0[c]	1,74	[1,41; 2,16]	< 0,001
< 5	522	109	20,9[c]	545	72	13,2[c]	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 ≥ 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				
		n	%		n	%	RR[a]	[95 %-KI][a]	p-Wert[b]
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 ≥ 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**				
		n	**%**		**n**	**%**	**RR[a]**	**[95 %-KI][a]**	**p-Wert[b]**
T93NNPA004									
≥ 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[d]
Dauerhafte Rauchfreiheit (12 Monate)									
FTZA / FTQ									
94NNBT011									
≥ 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
94NNBT012									
≥ 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
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	2	1,5	133	0	0	4,96	[0,24; 102,41]	0,211
< 5	49	0	0	46	0	0	–	–	> 0,999
980-CHC-9021-013									
≥ 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
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

Tabelle 80: Subgruppen (Nicotin, FTZA / FTQ ≥ 5 vs. FTZA / FTQ < 5) – dauerhafte Rauchfreiheit (mehrseitige Tabelle)

Endpunkt	**Nicotin**			**Placebo**			**Nicotin vs. Placebo**		
Merkmal **Studie** **Subgruppe**	**N**	**Raucherinnen und Raucher mit Ereignissen**		**N**	**Raucherinnen und Raucher mit Ereignissen**				
		n	**%**		**n**	**%**	**RR[a]**	**[95 %-KI][a]**	**p-Wert[b]**
EAGLES / CATS									
≥ 5	1516	130	8,6[c]	1490	69	4,6[c]	1,85	[1,40; 2,46]	< 0,001
< 5	522	66	12,6[c]	545	48	8,8[c]	1,44	[1,01; 2,04]	0,044
A6431111									
≥ 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									
≥ 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									
≥ 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									
≥ 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									
≥ 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									
≥ 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									
≥ 5	121	36	29,8	124	22	17,7	1,68	[1,05; 2,68]	0,030
< 5	–	–	–	–	–	–	–	–	–
T91NT08									
≥ 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									
≥ 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 ≥ 5 vs. FTZA / FTQ < 5) – dauerhafte Rauchfreiheit (mehrseitige Tabelle)

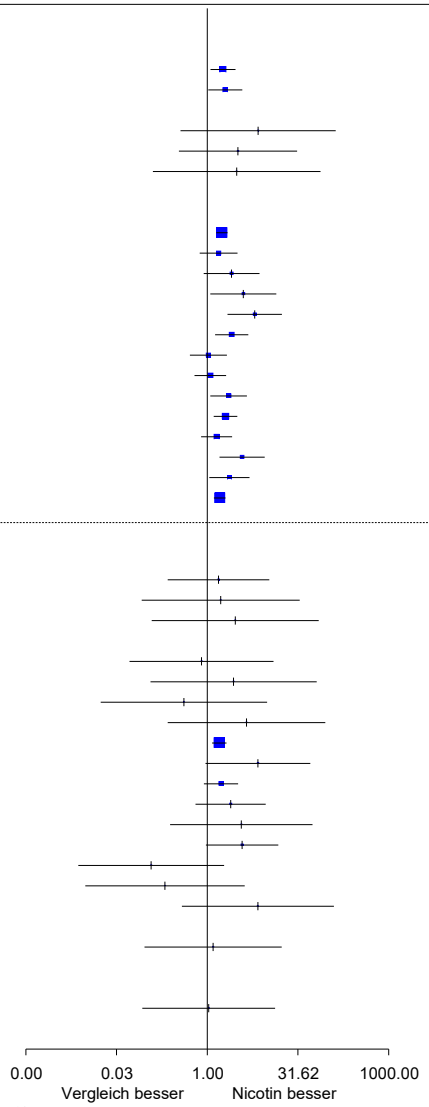
Endpunkt	**Nicotin**			**Placebo**			**Nicotin vs. Placebo**		
Merkmal **Studie** **Subgruppe**	**N**	**Raucherinnen und Raucher mit Ereignissen**		**N**	**Raucherinnen und Raucher mit Ereignissen**				
		n	**%**		**n**	**%**	**RR[a]**	**[95 %-KI][a]**	**p-Wert[b]**
T92NNIN003									
≥ 5	105	14	13,3	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[d]

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

Studienpool Studie	Nicotin n/N	Vergleich n/N	RR (95%-KI)	Gewichtung	RR	95%-KI
FTZA >= 5						
94NNBT011	35/110	21/120		7.5	1.82	[1.13, 2.92]
94NNBT012	23/112	12/116		4.4	1.99	[1.04, 3.79]
96-NNIN-016	0/141	0/143		—	—	—
980-CHC-1013-028	3/134	0/133		0.2	6.95	[0.36, 133.22]
980-CHC-9021-013	3/137	1/147		0.4	3.22	[0.34, 30.58]
98-NNCG-014	1/173	0/177		0.2	3.07	[0.13, 74.82]
98-NNCG-017	0/184	0/177		—	—	—
98-NNIN-027	0/178	0/183		—	—	—
EAGLES / CATS	211/1516	119/1490		21.3	1.74	[1.41, 2.16]
A6431111	26/204	9/109		3.7	1.54	[0.75, 3.18]
NICLIB-9142-001	49/123	3/19		1.8	2.52	[0.87, 7.29]
NICTDP3038	12/393	3/389		1.3	3.96	[1.13, 13.92]
T89NT01	23/131	4/139		1.9	6.10	[2.17, 17.17]
T89NT07	30/100	11/93		4.6	2.54	[1.35, 4.76]
T90NI01	14/102	13/99		3.8	1.05	[0.52, 2.11]
T90NI02	20/120	16/108		5.0	1.13	[0.62, 2.06]
T90NI03	24/137	10/129		3.9	2.26	[1.13, 4.54]
T91NI04	43/121	22/124		8.2	2.00	[1.28, 3.14]
T91NT08	62/288	11/73		5.3	1.43	[0.79, 2.57]
T92NNIN002	22/104	6/107		2.6	3.77	[1.59, 8.93]
T92NNIN003	21/105	8/93		3.3	2.33	[1.08, 5.00]
T93NNPA004	512/2845	80/713		20.6	1.60	[1.29, 2.00]
FTZA < 5						
94NNBT011	4/13	1/5		1.4	1.54	[0.22, 10.64]
94NNBT012	1/8	0/4		0.6	1.67	[0.08, 33.75]
96-NNIN-016	1/59	0/57		0.5	2.90	[0.12, 69.75]
980-CHC-1013-028	0/49	0/46		—	—	—
980-CHC-9021-013	1/56	1/45		0.7	0.80	[0.05, 12.49]
98-NNCG-014	1/32	0/29		0.5	2.73	[0.12, 64.42]
98-NNCG-017	0/33	1/41		0.5	0.41	[0.02, 9.79]
98-NNIN-027	2/36	0/32		0.6	4.46	[0.22, 89.56]
EAGLES / CATS	109/522	72/545		71.3	1.58	[1.20, 2.08]
A6431111	15/111	1/51		1.3	6.89	[0.94, 50.77]
NICLIB-9142-001	34/78	8/31		12.6	1.69	[0.88, 3.23]
NICTDP3038	7/203	3/212		3.0	2.44	[0.64, 9.29]
T89NT01	5/14	0/4		0.7	3.67	[0.24, 55.24]
T89NT07	7/13	2/14		2.8	3.77	[0.95, 14.96]
T90NI01	0/9	5/12		0.7	0.12	[0.01, 1.90]
T90NI02	0/9	1/5		0.6	0.20	[0.01, 4.17]
T90NI03	2/7	0/10		0.6	6.88	[0.38, 124.52]
T91NI04	0/0	0/0		—	—	—
T91NT08	2/7	0/1		0.8	1.25	[0.09, 17.02]
T92NNIN002	0/2	0/1		—	—	—
T92NNIN003	0/0	0/2		—	—	—
T93NNPA004	4/16	0/1		0.8	1.06	[0.08, 13.26]

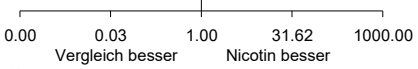


Heterogenität zwischen Studienpools: Q=0.56, df=1, p=0.454, I²=0%

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

Studienpool Studie	Nicotin n/N	Vergleich n/N	RR (95%-KI)	Gewichtung	RR	95%-KI
FTZA >= 5						
94NNBT011	25/110	19/120		6.5	1.44	[0.84, 2.46]
94NNBT012	19/112	11/116		3.9	1.79	[0.89, 3.59]
96-NNIN-016	0/141	0/143		—	—	—
980-CHC-1013-028	2/134	0/133		0.2	4.96	[0.24, 102.41]
980-CHC-9021-013	1/137	1/147		0.2	1.07	[0.07, 16.99]
98-NNCG-014	1/173	0/177		0.2	3.07	[0.13, 74.82]
98-NNCG-017	0/184	0/177		—	—	—
98-NNIN-027	0/178	0/183		—	—	—
EAGLES / CATS	130/1516	69/1490		23.3	1.85	[1.40, 2.46]
A6431111	22/204	7/109		2.8	1.68	[0.74, 3.81]
T89NT01	13/131	4/139		1.6	3.45	[1.15, 10.31]
T89NT07	23/100	9/93		3.6	2.38	[1.16, 4.87]
T90NI01	11/102	11/99		3.0	0.97	[0.44, 2.14]
T90NI02	16/120	15/108		4.4	0.96	[0.50, 1.85]
T90NI03	21/137	7/129		2.8	2.82	[1.24, 6.42]
T91NI04	36/121	22/124		8.5	1.68	[1.05, 2.68]
T91NT08	44/288	10/73		4.6	1.12	[0.59, 2.11]
T92NNIN002	11/104	6/107		2.0	1.89	[0.72, 4.91]
T92NNIN003	14/105	7/93		2.5	1.77	[0.75, 4.20]
T93NNPA004	393/2845	65/713		30.0	1.52	[1.18, 1.94]
FTZA < 5						
94NNBT011	4/13	1/5		2.6	1.54	[0.22, 10.64]
94NNBT012	1/8	0/4		1.1	1.67	[0.08, 33.75]
96-NNIN-016	1/59	0/57		1.0	2.90	[0.12, 69.75]
980-CHC-1013-028	0/49	0/46		—	—	—
980-CHC-9021-013	1/56	1/45		1.3	0.80	[0.05, 12.49]
98-NNCG-014	1/32	0/29		1.0	2.73	[0.12, 64.42]
98-NNCG-017	0/33	1/41		1.0	0.41	[0.02, 9.79]
98-NNIN-027	2/36	0/32		1.1	4.46	[0.22, 89.56]
EAGLES / CATS	66/522	48/545		78.6	1.44	[1.01, 2.04]
A6431111	15/111	1/51		2.4	6.89	[0.94, 50.77]
T89NT01	4/14	0/4		1.3	3.00	[0.19, 46.50]
T89NT07	5/13	1/14		2.4	5.38	[0.72, 40.18]
T90NI01	0/9	5/12		1.3	0.12	[0.01, 1.90]
T90NI02	0/9	1/5		1.1	0.20	[0.01, 4.17]
T90NI03	2/7	0/10		1.2	6.88	[0.38, 124.52]
T91NI04	0/0	0/0		—	—	—
T91NT08	2/7	0/1		1.4	1.25	[0.09, 17.02]
T92NNIN002	0/2	0/1		—	—	—
T92NNIN003	0/0	0/2		—	—	—
T93NNPA004	2/16	0/1		1.4	0.59	[0.04, 8.41]



Heterogenität zwischen Studienpools: Q=0.24, df=1, p=0.624, I²=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 ≥ 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[a]	[95 %-KI][a]	p-Wert[b]
		n	%		n	%			
Dauerhafte Rauchfreiheit (6 Monate)									
FTZA / FTQ									
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[c]	1734	146	8,4[c]	1,68	[1,38; 2,03]	< 0,001
< 4	268	70	26,1[c]	301	45	15,0[c]	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 ≥ 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[a]	[95 %-KI][a]	p-Wert[b]
		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 ≥ 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**				
		n	**%**		**n**	**%**	**RR[a]**	**[95 %-KI][a]**	**p-Wert[b]**
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[d]
Dauerhafte Rauchfreiheit (12 Monate)									
FTZA / FTQ									
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 ≥ 4 vs. FTZA / FTQ < 4) – dauerhafte Rauchfreiheit (mehrseitige Tabelle)

Endpunkt	**Nicotin**			**Placebo**			**Nicotin vs. Placebo**		
Merkmal **Studie** **Subgruppe**	**N**	**Raucherinnen und Raucher mit Ereignissen**		**N**	**Raucherinnen und Raucher mit Ereignissen**				
		n	**%**		**n**	**%**	**RR[a]**	**[95 %-KI][a]**	**p-Wert[b]**
EAGLES / CATS									
≥ 4	1770	153	8,6[c]	1734	86	5,0[c]	1,74	[1,35; 2,25]	< 0,001
< 4	268	43	16,0[c]	301	31	10,3[c]	1,56	[1,01; 2,40]	0,044
A6431111									
≥ 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									
≥ 4	141	15	10,6	143	4	2,8	3,80	[1,29; 11,18]	0,008
< 4	4	2	50,0	–	–	–	–	–	–
T89NT07									
≥ 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									
≥ 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									
≥ 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									
≥ 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									
≥ 4	121	36	29,8	124	22	17,7	1,68	[1,05; 2,68]	0,030
< 4	–	–	–	–	–	–	–	–	–
T91NT08									
≥ 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									
≥ 4	106	11	10,4	108	6	5,6	1,87	[0,72; 4,87]	0,245
< 4	–	–	–	–	–	–	–	–	–

Tabelle 81: Subgruppen (Nicotin, FTZA / FTQ ≥ 4 vs. FTZA / FTQ < 4) – dauerhafte Rauchfreiheit (mehrseitige Tabelle)

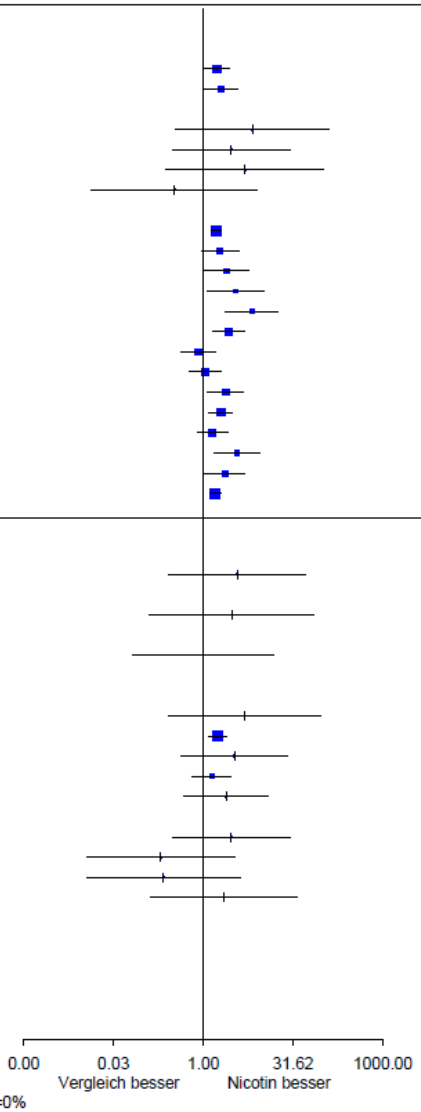
Endpunkt	**Nicotin**			**Placebo**			**Nicotin vs. Placebo**		
Merkmal **Studie** **Subgruppe**	**N**	**Raucherinnen und Raucher mit Ereignissen**		**N**	**Raucherinnen und Raucher mit Ereignissen**				
		n	**%**		**n**	**%**	**RR[a]**	**[95 %-KI][a]**	**p-Wert[b]**
T92NNIN003									
≥ 4	105	14	13,3	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[d]

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

Studienpool Studie	Nicotin n/N	Vergleich n/N	RR (95%-KI)	Gewichtung	RR	95%-KI
FTZA >= 4						
94NNBT011	37/120	22/123		8.0	1.72	[1.08, 2.74]
94NNBT012	24/119	12/120		5.4	2.02	[1.06, 3.84]
96-NNIN-016	0/164	0/163		—	—	—
980-CHC-1013-028	3/165	0/158		0.4	6.70	[0.35, 128.77]
980-CHC-9021-013	3/167	1/166		0.6	2.98	[0.31, 28.38]
98-NNCG-014	2/189	0/193		0.4	5.11	[0.25, 105.64]
98-NNCG-017	0/196	1/197		0.3	0.34	[0.01, 8.17]
98-NNIN-027	0/200	0/201		—	—	—
EAGLES / CATS	250/1770	146/1734		13.8	1.68	[1.38, 2.03]
A6431111	33/251	9/133		4.8	1.94	[0.96, 3.94]
NICLIB-9142-001	63/156	5/31		3.8	2.50	[1.10, 5.71]
NICTDP3038	14/479	4/486		2.4	3.55	[1.18, 10.71]
T89NT01	26/141	4/143		2.7	6.59	[2.36, 18.40]
T89NT07	36/111	12/101		6.0	2.73	[1.51, 4.95]
T90NI01	14/107	17/109		5.3	0.84	[0.44, 1.62]
T90NI02	20/124	16/110		5.9	1.11	[0.61, 2.03]
T90NI03	25/141	10/137		4.9	2.43	[1.21, 4.87]
T91NI04	43/121	22/124		8.3	2.00	[1.28, 3.14]
T91NT08	64/294	11/73		6.1	1.44	[0.80, 2.60]
T92NNIN002	22/106	6/108		3.6	3.74	[1.58, 8.85]
T92NNIN003	21/105	8/94		4.3	2.35	[1.09, 5.05]
T93NNPA004	514/2856	80/714		13.1	1.61	[1.29, 2.00]
FTZA < 4						
94NNBT011	2/3	0/2		1.2	3.75	[0.27, 52.64]
94NNBT012	0/1	0/0		—	—	—
96-NNIN-016	1/36	0/37		0.8	3.08	[0.13, 73.24]
980-CHC-1013-028	0/18	0/21		—	—	—
980-CHC-9021-013	1/26	1/26		1.1	1.00	[0.07, 15.15]
98-NNCG-014	0/16	0/13		—	—	—
98-NNCG-017	0/21	0/21		—	—	—
98-NNIN-027	2/14	0/14		0.9	5.00	[0.26, 95.61]
EAGLES / CATS	70/268	45/301		71.6	1.75	[1.25, 2.45]
A6431111	8/64	1/27		2.0	3.38	[0.44, 25.69]
NICLIB-9142-001	20/45	6/19		14.9	1.41	[0.67, 2.94]
NICTDP3038	5/117	2/115		3.1	2.46	[0.49, 12.41]
T89NT01	2/4	0/0		—	—	—
T89NT07	1/2	1/6		1.6	3.00	[0.31, 28.84]
T90NI01	0/4	1/2		1.0	0.20	[0.01, 3.50]
T90NI02	0/5	1/3		0.9	0.22	[0.01, 4.20]
T90NI03	1/3	0/2		1.0	2.25	[0.13, 38.09]
T91NI04	0/0	0/0		—	—	—
T91NT08	0/1	0/1		—	—	—
T92NNIN002	0/0	0/0		—	—	—
T92NNIN003	0/0	0/1		—	—	—
T93NNPA004	2/5	0/0		—	—	—

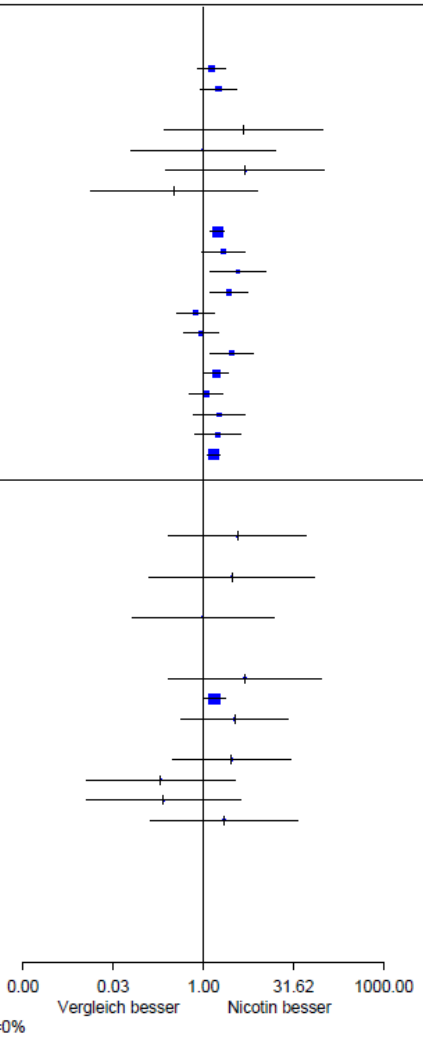


Heterogenität zwischen Studienpools: Q=0.38, df=1, p=0.539, I²=0%

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

Studienpool Studie	Nicotin n/N	Vergleich n/N	RR (95%-KI)	Gewichtung	RR	95%-KI
FTZA >= 4						
94NNBT011	27/120	20/123		7.8	1.38	[0.82, 2.33]
94NNBT012	20/119	11/120		4.8	1.83	[0.92, 3.66]
96-NNIN-016	0/164	0/163		—	—	—
980-CHC-1013-028	2/165	0/158		0.3	4.79	[0.23, 98.98]
980-CHC-9021-013	1/167	1/166		0.3	0.99	[0.06, 15.76]
98-NNCG-014	2/189	0/193		0.3	5.11	[0.25, 105.64]
98-NNCG-017	0/196	1/197		0.2	0.34	[0.01, 8.17]
98-NNIN-027	0/200	0/201		—	—	—
EAGLES / CATS	153/1770	86/1734		20.9	1.74	[1.35, 2.25]
A6431111	29/251	7/133		3.7	2.20	[0.99, 4.88]
T89NT01	15/141	4/143		2.1	3.80	[1.29, 11.18]
T89NT07	27/111	9/101		4.6	2.73	[1.35, 5.52]
T90NI01	11/107	15/109		4.3	0.75	[0.36, 1.55]
T90NI02	16/124	15/110		5.2	0.95	[0.49, 1.82]
T90NI03	22/141	7/137		3.5	3.05	[1.35, 6.92]
T91NI04	36/121	22/124		9.2	1.68	[1.05, 2.68]
T91NT08	46/294	10/73		5.5	1.14	[0.61, 2.15]
T92NNIN002	11/106	6/108		2.6	1.87	[0.72, 4.87]
T92NNIN003	14/105	7/94		3.2	1.79	[0.75, 4.25]
T93NNPA004	394/2856	65/714		21.5	1.52	[1.18, 1.94]
FTZA < 4						
94NNBT011	2/3	0/2		2.1	3.75	[0.27, 52.64]
94NNBT012	0/1	0/0		—	—	—
96-NNIN-016	1/36	0/37		1.5	3.08	[0.13, 73.24]
980-CHC-1013-028	0/18	0/21		—	—	—
980-CHC-9021-013	1/26	1/26		2.0	1.00	[0.07, 15.15]
98-NNCG-014	0/16	0/13		—	—	—
98-NNCG-017	0/21	0/21		—	—	—
98-NNIN-027	2/14	0/14		1.7	5.00	[0.26, 95.61]
EAGLES / CATS	43/268	31/301		80.6	1.56	[1.01, 2.40]
A6431111	8/64	1/27		3.6	3.38	[0.44, 25.69]
T89NT01	2/4	0/0		—	—	—
T89NT07	1/2	1/6		2.9	3.00	[0.31, 28.84]
T90NI01	0/4	1/2		1.8	0.20	[0.01, 3.50]
T90NI02	0/5	1/3		1.7	0.22	[0.01, 4.20]
T90NI03	1/3	0/2		1.9	2.25	[0.13, 38.09]
T91NI04	0/0	0/0		—	—	—
T91NT08	0/1	0/1		—	—	—
T92NNIN002	0/0	0/0		—	—	—
T92NNIN003	0/0	0/1		—	—	—
T93NNPA004	1/5	0/0		—	—	—



Heterogenität zwischen Studienpools: Q=0.01, df=1, p=0.941, I²=0%

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.

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.

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 Nutzenaussage 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

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.

Definition der schweren Tabakabhängigkeit

Die vorliegende Nutzenbewertung untersucht die medikamentöse Tabakentwöhnung bei schwerer 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 Stellungnahmen zum Berichtsplan angemerkt wurde (siehe Abschnitt A4.3.1). 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.

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 Nutzenaussage 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 Lozenge-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 (mehrseitige Tabelle)

Index	Wortlaut der Stellungnahme	Würdigung der Stellungnahme und Konsequenz
Argument 1: Daten aus DEBRA-Studie		
1)	**Bundesverband der Arzneimittel-Hersteller e.V. (BAH)** 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 %…“* 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. Vorgeschlagene Änderung: Der BAH schlägt vor, dass in den Berichtsplan aktuellere Daten zur Prävalenz und Inzidenz aufgenommen werden (siehe DEBRA-Studie).	Keine Änderung des Berichtsplans: 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.
2)	**Johnson & Johnson GmbH** 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. Vorgeschlagene Änderung: 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: https://www.debra-study.info/]“.	

Tabelle 82: Würdigung der Stellungnahmen zum Berichtsplan (mehrseitige Tabelle)

Index	Wortlaut der Stellungnahme	Würdigung der Stellungnahme und Konsequenz
Argument 2: Einschränkung der Population auf schwer tabakabhängige Raucherinnen und Raucher; Definition der schweren Tabakabhängigkeit		
3)	**Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin (DEGAM)** 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. Wir halten eine Dichotomisierung der Abhängigkeit und den Ausschluss von Raucher*innen unter einem gewissen Schwellenwert aus verschiedenen Gründen für äußerst problematisch: 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. 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).	Keine Änderung des Berichtsplans: 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. 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.

Tabelle 82: Würdigung der Stellungnahmen zum Berichtsplan (mehrseitige Tabelle)

Index	Wortlaut der Stellungnahme	Würdigung der Stellungnahme und Konsequenz
	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 bewiesen 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 Heavines of Smoking Index (HSI) >5 oder Zigaretten/Tag >30 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.	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.

Tabelle 82: Würdigung der Stellungnahmen zum Berichtsplan (mehrseitige Tabelle)

Index	Wortlaut der Stellungnahme	Würdigung der Stellungnahme und Konsequenz
	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 Studienselektion fallen zu lassen, und als Population für die Bewertung alle aktuellen Tabakraucher*innen einzuschließen.	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. Die vorab festgelegten Ausweichkriterien HSI und Anzahl gerauchter Zigaretten pro Tag mussten nicht angewendet werden. Eine Anpassung der Kriterien erfolgte nicht.

Tabelle 82: Würdigung der Stellungnahmen zum Berichtsplan (mehrseitige Tabelle)

Index	Wortlaut der Stellungnahme	Würdigung der Stellungnahme und Konsequenz
4)	**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.** 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 IQWIQ formuliert zur Definition abhängiger Rauchender: *„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.“* (S.2). Das IQWIG stellt hierzu richtig fest: *„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.“* (S.3) 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: 1. Raucher:innen mit einer Abhängigkeit nach ICD-10; 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); 3. Raucher:innen mit ausgeprägter psychischer Komorbidität (z. B. weitere Substanzkonsumstörung, affektive Störungen, psychotische Störungen) oder rückfallkritischer psychischer Vulnerabilität oder Instabilität. Eine Einengung auf die Zielgruppe der „schwer“ tabakabhängige Raucher:innen“ läuft dem wissenschaftlichen Erkenntnissstand 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.	

Tabelle 82: Würdigung der Stellungnahmen zum Berichtsplan (mehrseitige Tabelle)

Index	Wortlaut der Stellungnahme	Würdigung der Stellungnahme und Konsequenz
	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 wir 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. Begründung 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 > 6 geht mutmaßlich auf eine Fehlinterpretation der Bedeutung des FTND zurück. 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 >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.	

Tabelle 82: Würdigung der Stellungnahmen zum Berichtsplan (mehrseitige Tabelle)

Index	Wortlaut der Stellungnahme	Würdigung der Stellungnahme und Konsequenz
	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 < 6 in RCT untersucht wurden. Dies impliziert, dass ein kategorischer Ausschluss von Rauchern im o.g. Vorhaben von IQWIG mit einem FTND < 6 nicht mit der wissenschaftlichen Praxis übereinstimmt. Ähnlich verhält es sich mit dem im Berichtsplan definierten Grenzwert von > 30 CPD (siehe 4.1.1, bei nicht Anwendbarkeit des HSI wird „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)“). Wie oben dargestellt hatten die in den führenden Cochrane-Reviews inkludierten RCT im Durchschnitt alle einen geringeren CPD als die vorgeschlagenen > 30. Der Grenzwert entspricht also auch hier nicht der gängigen wissenschaftlichen Praxis.	

Tabelle 82: Würdigung der Stellungnahmen zum Berichtsplan (mehrseitige Tabelle)

Index	Wortlaut der Stellungnahme	Würdigung der Stellungnahme und Konsequenz
	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“? Die Erfüllung der anerkannten diagnostischen Kriterien für eine Abhängigkeit gemäß ICD-10 in Verbindung mit ▪ einem Scheitern eines Abstinenzversuches ▪ einem anhaltenden Tabakkonsum trotz schwerwiegender somatischer Folgen (Folgeerkrankungen wie COPD, Schlaganfall, Herzinfarkt; potentielle schwerwiegende Folgen im Rahmen einer Schwangerschaft) ▪ Eine Funktionalität des Tabakkonsums im Rahmen einer psychischen Erkrankung (zur Unterdrückung depressiver oder Angstsymptome Entzugserscheinungen bei anderen Suchterkrankungen u.a.) 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	

Tabelle 82: Würdigung der Stellungnahmen zum Berichtsplan (mehrseitige Tabelle)

Index	Wortlaut der Stellungnahme	Würdigung der Stellungnahme und Konsequenz
	Evidenzrecherchen unterlegt. Exemplarisch seien nur folgende aktuelle nationale Leitlinien aus dem pneumologischen und kardiologischen Bereich erwähnt (nach Aktualität): ▪ Nationale Versorgungsleitlinie Chronische KHK (ÄZQ, 2022): ▪ Nationale Versorgungsleitlinie Tabakentwöhnung bei COPD (ÄZQ, 2021): ▪ S3 Leitlinie Schlaganfall (AWMF, 2020) [Auszug] ▪ Nationale Versorgungsleitlinie S2k-Leitlinie zur Diagnostik und Therapie von Patienten mit chronisch obstruktiver Bronchitis und Lungenemphysem – COPD (ÄZQ, 2018) ▪ Nationale Versorgungsleitlinie Asthma (ÄZQ, 2018): ▪ S3 Leitlinie Hausärztliche Risikoberatung zur kardiovaskulären Prävention (AWMF, 2016; in Überarb.) Weitere Internationale Leitlinien: ▪ 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. ▪ 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. ▪ 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 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.	

Tabelle 82: Würdigung der Stellungnahmen zum Berichtsplan (mehrseitige Tabelle)

Index	Wortlaut der Stellungnahme	Würdigung der Stellungnahme und Konsequenz
5)	**Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin e. V. (DGP)** 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. 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.“ 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. Vorgeschlagene Änderung: 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. Aus der S3 Leitlinie: 2.1.2. Schädlicher Gebrauch „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.	

Tabelle 82: Würdigung der Stellungnahmen zum Berichtsplan (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)	**Bundesverband der Arzneimittel-Hersteller e.V. (BAH)** In dem Berichtsplan an angegebener Stelle erklärt das IQWiG: *„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).“* 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. Vorgeschlagene Änderung: Der BAH schlägt vor, unter den vorgenannten Bedingungen im Berichtsplan als Grenzwert für eine schwere Tabakabhängigkeit den täglichen Konsum von mindestens 20 Zigaretten festzulegen	
7)	**Johnson & Johnson GmbH** 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. Vorgeschlagene Änderung: 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.	

Tabelle 82: Würdigung der Stellungnahmen zum Berichtsplan (mehrseitige Tabelle)

Index	Wortlaut der Stellungnahme	Würdigung der Stellungnahme und Konsequenz
Argument 3: Kriterien für Jugendliche		
8)	**Deutsche Gesellschaft für Kinder- und Jugendpsychiatrie, Psychosomatik und Psychotherapie** Mit dem Berichtsplan wird die Methodenbeschreibung für die geplante Untersuchung vorgelegt. Vorgesehen ist eine Nutzenbewertung von Bupropion, Cytisin, Nicotin und Varencilin im Vergleich zu einer nicht-medikamentösen Therapie zur Tabakentwöhnung bei Raucher:innen mit schwerer Tabakabhängigkeit. Nicotin ist der einzige auch für Jugendliche zugelassene Wirkstoff. Subgruppenanalysen sind vorgesehen (12 bis 17 Jahre / 18 bis 65 Jahre / > 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. 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. Zusammenfassend ist das Vorhaben auch aus kinder- und jugendpsychiatrischer Sicht sehr begrüßenswert. Ggf. von Interesse für den Bereich der Kinder- und Jugendpsychiatrie wären solche Studien, in denen Jugendliche mit einer "weniger schweren“ Tabakabhängigkeit inkludiert wurden.	<u>Keine Änderung des Berichtsplans:</u> 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.

Tabelle 82: Würdigung der Stellungnahmen zum Berichtsplan (mehrseitige Tabelle)

Index	Wortlaut der Stellungnahme	Würdigung der Stellungnahme und Konsequenz
Argument 4: Weitere Angaben zu Morbiditätsendpunkten		
9)	**Pfizer GmbH** 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. Vorgeschlagene Änderung: Pfizer schlägt vor, Beispiele für weitere relevante Morbiditätsendpunkte zu ergänzen.	Keine Änderung des Berichtsplans: Angesichts der vielfältigen Auswirkungen des Tabakrauchens auf die Gesundheit sind diverse potenziell relevante Morbiditätsendpunkte vorstellbar. Eine genaue Benennung der zusätzlichen Morbiditäts-endpunkte 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.
Argument 5: Klarstellung zur Studiendauer		
10)	**Pfizer GmbH** 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. Vorgeschlagene Änderung: Pfizer bittet um nähere Spezifizierung der Verwendung des Begriffs „Studiendauer“.	Keine Änderung des Berichtsplans: Das Kriterium Studiendauer bezieht sich auf die geplante Beobachtungsdauer je Studien-teilnehmer 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

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.

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.

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.

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.

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.

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.

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. 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.

33. 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.

34. 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.

35. 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.

36. 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.

37. 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.

38. 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.

39. 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.

40. 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.

41. 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.

42. 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.

43. 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.

44. Windle SB, Bata I, Madan M et al. A randomized controlled trial of theefficacy 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.

45. 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.

46. 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.

47. 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.

48. 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.

49. 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.

50. 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.

51. 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.

52. 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.

53. 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.

54. 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.

55. 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.

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 A3051036; Final Clinical Study Report [unveröffentlicht]. 2005.

57. 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.

58. 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.

59. 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.

60. 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.

61. 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.

62. 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.

63. 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.

64. 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.

65. 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.

66. 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.

67. Hjalmarson AI. Effect of nicotine chewing gum in smoking cessation. A randomized, placebo-controlled, double-blind study. JAMA 1984; 252(20): 2835-2838.

68. 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.

69. Pharmacia. Nicotine Inhaler (Nicohaler) versus Placebo in Smoking Cessation; A Clinical Evaluation; study T90NI01; Final Report [unveröffentlicht]. 1996.

70. 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.

71. 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.

72. 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.

73. Pharmacia & Upjohn. A Double-Blind Placebo Controlled Clinical Evaluation of a Nicotine Sublingual Tablet in Smoking Cessation; study 94NNBT011; Final Report [unveröffentlicht]. 1997.

74. 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.

75. 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.

76. Pharmacia. Nicotine transdermal therapeutic system (NTDS) versus placebo in smoking cessation; A clinical evaluation; Addendum to Report 20017F; study T89NT07; Studienbericht [unveröffentlicht]. 1993.

77. 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.

78. 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.

79. 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.

80. 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.

81. 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.

82. 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.

83. Sutton AJ, Abrams KR, Jones DR et al. Methods for Meta-Analysis in Medical Research. Chichester: Wiley; 2000.

84. 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.

85. 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.

86. 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.

87. 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.

88. 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.

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/NCT00143364.

90. 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.

91. 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.

92. 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.

93. 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.

94. 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.

95. 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.

96. 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.

97. 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.

98. 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.

99. 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.

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; Public Disclosure Synopsis [online]. 2014 [Zugriff: 27.07.2023]. URL: https://portal.dimdi.de/data/ctr/O-4037359-2-0-52DC56-20140730113354.pdf.

101. 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.

102. 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.

103. 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.

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; Public Disclosure Synopsis [online]. 2014 [Zugriff: 27.07.2023]. URL: https://portal.dimdi.de/data/ctr/O-4034500-2-1-396436-20141119131911.pdf.

105. 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.

106. 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.

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; Public Disclosure Synopsis [online]. 2014 [Zugriff: 27.07.2023]. URL: https://portal.dimdi.de/data/ctr/O-4036039-2-1-B1B76B-20141013133516.pdf.

108. 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.

109. 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.

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; Public Disclosure Synopsis [online]. 2014 [Zugriff: 27.07.2023]. URL: https://portal.dimdi.de/data/ctr/O-4036621-2-0-BC12EF-20140313111444.pdf.

111. 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.

112. 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.

113. The Mind Research Network. Effectiveness of Varenicline: Testing Individual Differences [online]. 2016 [Zugriff: 05.06.2023]. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01228175.

114. Yale University. Varenicline Treatment of Alcohol Dependence in Smokers [online]. 2020 [Zugriff: 19.07.2023]. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01553136.

115. 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.

116. 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.

117. Washington University School of Medicine. Genetically Informed Smoking Cessation Trial [online]. 2020 [Zugriff: 07.06.2023]. URL: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02351167.

118. 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.

119. M.D. Anderson Cancer Center. Pharmacogenetics, Emotional Reactivity and Smoking [online]. 2021 [Zugriff: 07.06.2023]. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00507728.

120. 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.

121. 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.

122. 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.

123. 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.

124. 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.

125. 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.

126. 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.

127. 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.

128. 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.

129. University of Vermont Medical Center. Efficacy of Varenicline in Ambivalent Smokers [online]. 2011 [Zugriff: 07.06.2023]. URL: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00595868.

130. Mayo Clinic. Varenicline Treatment for Active Alcoholic Smokers [online]. 2018 [Zugriff: 07.06.2023]. URL: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01347112.

131. Lisa Sanderson Cox. Advancing Tobacco Use Treatment for African American Smokers [online]. 2020 [Zugriff: 07.06.2023]. URL: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02360631.

132. University of Pennsylvania. Pharmacogenetics of Nicotine Addiction Treatment [online]. 2016 [Zugriff: 07.06.2023]. URL: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01314001.

133. Albert Einstein College of Medicine. Smoking Cessation Treatment for Methadone Maintenance Patients [online]. 2021 [Zugriff: 05.06.2023]. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01027754.

134. 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.

135. 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.

136. The Queen Elizabeth Hospital. Smoking Termination Opportunity for inPatients [online]. 2012 [Zugriff: 07.06.2023]. URL: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01141855.

137. McNeil. Smoking Reduction or Cessation With Nicotine Replacement Therapy [online]. 2012 [Zugriff: 07.06.2023]. URL: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT00840242.

138. 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.

139. McNeil. Efficacy and Safety Following Use of a Novel Nicotine Replacement Therapy [online]. 2012 [Zugriff: 05.06.2023]. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00882375.

140. 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.

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; Synopses of Individual Studies [online]. 2011 [Zugriff: 27.07.2023]. URL: https://portal.dimdi.de/data/ctr/O-2186680-3-0-9CD585-20180702182314.pdf.

142. 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.

143. 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.

144. University of Wisconsin. Smoking Cessation Medications: Efficacy, Mechanisms and Algorithms [online]. 2011 [Zugriff: 05.06.2023]. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00332644.

145. 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.

146. Assistance Publique - Hôpitaux de Paris. Study of Nicotine Patch in Pregnancy (SNIPP) [online]. 2012 [Zugriff: 05.06.2023]. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00507975.

147. National Institute on Drug Abuse. Nicotine Replacement Treatment for Pregnant Smokers - 1 [online]. 2017 [Zugriff: 05.06.2023]. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00115687.

148. UConn Health. Nicotine Replacement for Smoking Cessation During Pregnancy [online]. 2019 [Zugriff: 07.06.2023]. URL: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01656733.

149. Duke University. Testing Pharmacological Therapies for Pregnant Smokers [online]. 2014 [Zugriff: 05.06.2023]. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00224419.

150. 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.

151. 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.

152. 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.

153. 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.

154. 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.

155. Pharmacia & Upjohn. A Double-Blind Placebo Controlled Clinical Evaluation of a Nicotine Sublingual Tablet in Smoking Cessation; study 94NNBT012; Final Report [unveröffentlicht]. 1997.

156. 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.

157. 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.

158. 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.

159. 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.

160. 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.

161. 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.

162. 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.

163. 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.

164. 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.

165. Pharmacia. Nicotine Transdermal Therapeutic System Versus Placebo in Smoking Cessation; A Clinical Evaluation; study T89NT01; Studienbericht [unveröffentlicht]. 1990.

166. Pharmacia. Nicotine Inhaler (Nicohaler) Versus Placebo in Smoking Cessation; A Clinical Evaluation; study T90NI02; Final Report [unveröffentlicht]. 1996.

167. Pharmacia. Nicotine Inhaler (Nicohaler) Versus Placebo in Smoking Cessation; A Clinical Evaluation; study T90NI03; Final Report [unveröffentlicht]. 1996.

168. Pharmacia. The Nicotine Inhaler (Nicohaler) in Smoking Cessation: A Long-Term Double-Blind, Randomized Clinical Evaluation; study T91NI04; Final Report [unveröffentlicht]. 1996.

169. Pharmacia. The Nicotine Inhaler In Smoking Cessation; A Double-Blind Randomized Clinicl Evaluation; study T92NNIN002; Final Report [unveröffentlicht]. 1996.

170. Pharmacia. The Nicotine Inhaler in Smoking Cessation: A Double-Blind, Placebo-Controlled Clinical Evaluation; study T92NNIN003; Final Report [unveröffentlicht]. 1996.

171. 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.

172. O'Brien CP. A new medication for the worst addiction. Curr Psychiatry Rep 2007; 9(5): 345-346.

173. O'Brien CP. A second varenicline trial. Curr Psychiatry Rep 2007; 9(5): 346-347.

174. 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.

175. 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.

176. 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.

177. 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.

178. 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.

179. 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.

180. Vinnikov D. A double-blind, randomised, placebo-controlled trial of cytisine for smoking cessation in medium-dependent workers; Zusatzanalysen [unveröffentlicht]. 2023.

181. 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.

182. Pfizer. Subgruppenanalysen nach FTZA-Trennwerten; Zusatzanalysen [unveröffentlicht]. 2023.

183. 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.

184. 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.

185. 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.

186. 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.

187. 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.

188. 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.

189. 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.

190. 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.

191. 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.

192. 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.

193. 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.

194. 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.

195. 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.

196. 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.

197. 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.

198. 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.

199. 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.

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.

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.

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.

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/apjcp.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.

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.

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. Hjalmarson 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.

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.

309. 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.

310. 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.

311. 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.

312. 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.

313. National Institutes of Health. Bio-behavioral Lung Cancer Prevention Program [online]. 2017 [Zugriff: 05.06.2023]. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00322205.

314. 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.

315. 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.

316. 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.

317. 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.

318. 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.

319. 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.

320. 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.

321. 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.

322. 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.

323. University of Wisconsin. Bupropion SR Plus Counseling for Smoking Cessation [online]. 2016 [Zugriff: 07.06.2023]. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01621009.

324. 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.

325. 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.

326. 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.

327. University of Wisconsin. Bupropion Alone or Combined With Nicotine Gum [online]. 2016 [Zugriff: 07.06.2023]. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01621022.

328. 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.

329. 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.

330. 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.

331. Massachusetts General Hospital. Bupropion for Hospitalized Smokers With Acute Cardiovascular Disease [online]. 2005 [Zugriff: 05.06.2023]. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00181818.

332. 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.

333. 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.

334. 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.

335. 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.

336. 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.

337. 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.

338. 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.

339. 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.

340. 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.

341. 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.

342. 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.

343. 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.

344. 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.

345. 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/ajph.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, Ehrsam 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/ajph.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.

21. Ehrsam 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. Ehrsam RE, Buhler A, Muller P et al. Transdermal nicotine as an aid towards abstinence in young smokers. [German]. Schweizerische Rundschau fur 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/ajph.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.

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.

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.

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.

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.jsat.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 materal 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, Hoeppner 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.

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 I, 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.

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.

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.

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.

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 A4ß2 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 - Praventivmedizin 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. Gratziou 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, Ehrsam 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. 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.

47. 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.

48. 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(Supp 33): 12s.

49. 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.

50. 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.

51. 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.

52. 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.

53. 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.

54. Wisborg K, Henriksen TB, Jespersen LB et al. Nicotine patches for pregnant smokers: a randomized controlled trial. Obstet Gynecol 2000; 96: 967-971.

55. 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 83: Potenziell relevante Studien zu Bupropion und Kombinationen (mehrseitige Tabelle)

Studie	**Verfügbare Dokumente**			
	Vollpublikation (in Fachzeitschriften)	**Registereintrag / Ergebnisbericht aus Studienregistern**	**Studienbericht aus Herstellerunterlagen (nicht öffentlich zugänglich)**	**Sonstige Dokumente**
Fragestellung 1 – Bupropion				
A3051028	ja [172,183]	ja [88] / nein	ja [55]	ja [182]
A3051036	ja [173,184]	ja [89] / nein	ja [56]	ja [182]
Abdelghany 2022	ja [64]	ja [142] / ja [142]	nein	nein
Ahluwalia 2002	ja [309]	nein	nein	nein
AK1A4010	nein	nein	nein[a]	nein
AK1A4013	nein	nein	nein[a]	nein
Aubin 2004	ja [310]	nein	nein	nein
Brown 2007	ja [311]	nein	nein	nein
Cinciripini 2013	ja [50]	ja [119] / ja [119]	nein	nein
Cinciripini 2018	ja [51]	ja [120] / ja [120]	nein	nein
Collins 2004	ja [312]	ja [313] / nein	nein	nein
Dalsgareth 2004	ja [314]	nein	nein	nein
EAGLES / CATS (A3051123/A3051148)	ja [203-210]	ja [123-126] / ja [123-126]	ja [27,28]	ja [182]
Fossati 2007	ja [315]	nein	nein	nein
George 2002	ja [316]	nein	nein	nein
Gepner 2011 / Piper 2009	ja [247,248]	ja [144] / ja [144]	nein	nein
Gonzales 2001	ja [317]	nein	nein	nein
Haggstram 2006	ja [318]	nein	nein	nein
Hall 2002	ja [319]	nein	nein	nein
Holt 2005	ja [320]	nein	nein	nein
Hurt 1997	ja [321]	nein	nein	nein
Jorenby 1999	ja [71,266]	nein	nein	nein
Joyce 2008	ja [267]	nein	nein	nein
McCarthy 2008	ja [322]	ja [323] / ja [323]	nein	nein
Nides 2006	ja [324]	nein	nein	nein
Patterson 2008	ja [325]	nein	nein	nein
Piper 2007	ja [326]	ja [327] / nein	nein	nein
Planer 2011	ja [328]	nein	nein	nein
Rigotti 2006	ja [329,330]	ja [331] / nein	nein	nein

Tabelle 83: Potenziell relevante Studien zu Bupropion und Kombinationen (mehrseitige Tabelle)

Studie	**Verfügbare Dokumente**			
	Vollpublikation (in Fachzeitschriften)	**Registereintrag / Ergebnisbericht aus Studienregistern**	**Studienbericht aus Herstellerunterlagen (nicht öffentlich zugänglich)**	**Sonstige Dokumente**
RM1996/00197/01	nein	nein	nein[a]	nein
Rovina 2009	ja [332]	nein	nein	nein
Siddiqi 2013	ja [333]	nein	nein	nein
Simon 2009	ja [334]	nein	nein	nein
SMK20001	nein	nein	nein[a]	nein
Tashkin 2001	ja [335]	nein	nein	nein
THRS/95/0006	nein	nein	nein[a]	nein
Tonnesen 2003	ja [336]	nein	nein	nein
Tonstad 2003	ja [337]	nein	nein	nein
Uyar 2007	ja [305]	nein	nein	nein
Van Schayck 2009	ja [338]	nein	nein	nein
Zellweger 2005	ja [339]	nein	nein	nein
ZESCA	ja [340,341]	ja [342,343]/ ja [342]	nein	nein
ZYB30009	nein	nein	nein[a]	nein
ZYB30011	nein	nein	nein[a]	nein
ZYB40001	nein	nein	nein[a]	nein
ZYB40003	nein	nein	nein[a]	nein
ZYB40011	nein	nein	nein[a]	nein
ZYB40014	nein	nein	nein[a]	nein
ZYB40017	nein	nein	nein[a]	nein
ZYB40030	nein	nein	nein[a]	nein
ZYBF4001	nein	nein	nein[a]	nein
Fragestellung 5 – Kombinationen				
Abdelghany 2022	ja [64]	ja [142] / ja [142]	nein	nein
Cinciripini 2018	ja [51]	ja [120] / ja [120]	nein	nein
Gepner 2011 / Piper 2009	ja [247,248]	ja [144] / ja [144]	nein	nein
Jorenby 1999	ja [71,266]	nein	nein	nein
Piper 2007	ja [326]	ja [327] / nein	nein	nein
RM1996/00197/01	nein	nein	nein[a]	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 [344] – 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 [345] – 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 [344] – 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/

Suchbegriffe
bupropion, varenicline, vareniclin, cytisine, cytisin
Nikotin, nicotine
Tabakentwöhnung, smoking cessation

IQWiG

URL: https://www.iqwig.de/projekte/projekte-und-ergebnisse/

Suchbegriffe
bupropion, varenicline, vareniclin, cytisine, cytisin
Nikotin, nicotine
Tabakentwöhnung, smoking cessation