

Dokumentvorlage, Version vom 20.01.2011

# **Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V**

*Abirateronacetat (Zytiga®)*

Janssen-Cilag GmbH

## **Modul 1**

Zusammenfassung der Aussagen  
im Dossier

Stand: 30.09.2011

# Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>Tabellenverzeichnis</b> .....	<b>2</b>
<b>Abbildungsverzeichnis</b> .....	<b>3</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis</b> .....	<b>4</b>
1.1 Administrative Informationen.....	5
1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel .....	7
1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels .....	8
1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie.....	9
1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen .....	11
1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht.....	15
1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung .....	18
1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung .....	20

## Tabellenverzeichnis

	<b>Seite</b>
Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen .....	5
Tabelle 1-2: Zuständige Kontaktperson des für das Dossier verantwortlichen pharmazeutischen Unternehmens.....	6
Tabelle 1-3: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels .....	6
Tabelle 1-4: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel .....	7
Tabelle 1-5: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht .....	8
Tabelle 1-6: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels .....	8
Tabelle 1-7: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet).....	9
Tabelle 1-8: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	12
Tabelle 1-9: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet).....	16
Tabelle 1-10: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	17
Tabelle 1-11: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet) .....	18
Tabelle 1-12: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Summe über alle Anwendungsgebiete).....	18
Tabelle 1-13: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Angabe je Anwendungsgebiet).....	19
Tabelle 1-14: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Summe über alle Anwendungsgebiete).....	19
Tabelle 1-15: Jahrestherapiekosten für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet).....	20

## Abbildungsverzeichnis

Seite

No table of figures entries found.

### Abkürzungsverzeichnis

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
AA	Abirateronacetat
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
LHRH	Lutein Hormone-Releasing Hormone
mCRPC	metastasiertes kastrationsresistentes Prostatakarzinom

## 1 Modul 1 – allgemeine Informationen

Modul 1 enthält administrative Informationen zum für das Dossier verantwortlichen pharmazeutischen Unternehmer und zum Zulassungsinhaber sowie die Zusammenfassung der Aussagen aus den Modulen 2, 3 und 4. Von den Modulen 3 und 4 liegen dabei ggf. mehrere Ausführungen vor, und zwar jeweils eine je zu bewertendes Anwendungsgebiet. Die Kodierung der Anwendungsgebiete (A-Z) ist in Modul 2 zu hinterlegen. Sie ist je Anwendungsgebiet einheitlich für die übrigen Module des Dossiers zu verwenden.

Für Arzneimittel, die zur Behandlung eines seltenen Leidens nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 über Arzneimittel für seltene Leiden zugelassen sind, müssen keine Nachweise zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen vorgelegt werden, solange der Umsatz des Arzneimittels mit der gesetzlichen Krankenversicherung zu Apothekenverkaufspreisen einschließlich Umsatzsteuer in den letzten 12 Monaten einen Betrag von 50 Millionen Euro nicht übersteigt. In diesem Fall sind keine Angaben in Abschnitt 1.5 notwendig. Angaben zu Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, sind in Abschnitt 1.6 vorzulegen.

Im Dokument verwendete Abkürzungen sind in das Abkürzungsverzeichnis aufzunehmen. Sofern Sie für Ihre Ausführungen Abbildungen oder Tabellen verwenden, sind diese im Abbildungs- bzw. Tabellenverzeichnis aufzuführen.

### 1.1 Administrative Informationen

*Benennen Sie in den nachfolgenden Tabellen (Tabelle 1-1 bis Tabelle 1-3) das für das Dossier verantwortliche pharmazeutische Unternehmen, die zuständige Kontaktperson sowie den Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels.*

Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen

<b>Name des pharmazeutischen Unternehmens:</b>	Janssen-Cilag GmbH
<b>Anschrift:</b>	Johnson & Johnson Platz 1 41470 Neuss Deutschland

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-2: Zuständige Kontaktperson des für das Dossier verantwortlichen pharmazeutischen Unternehmens

<b>Name:</b>	Dr. Verena Donatz
<b>Position:</b>	Senior Manager Health Economics
<b>Adresse:</b>	Johnson & Johnson Platz 1 41470 Neuss
<b>Telefon:</b>	+49 2137 955 913
<b>Fax:</b>	+49 2137 955 931
<b>E-Mail:</b>	vdonatz@its.jnj.com
<b>Unterschrift:</b>	

Tabelle 1-3: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels

<b>Name des pharmazeutischen Unternehmens:</b>	<b>Janssen Cilag International NV</b>
<b>Anschrift:</b>	<b>Turnhoutseweg 30</b> B-2340 Beerse Belgien

## 1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 2, Abschnitt 2.1 (Allgemeine Angaben zum Arzneimittel) zusammengefasst.

*Geben Sie in Tabelle 1-4 den Namen des Wirkstoffs, den Markennamen und den ATC-Code für das zu bewertende Arzneimittel an. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.1.1)*

Tabelle 1-4: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

<b>Wirkstoff:</b>	<b>Abirateronacetat</b>
<b>Markenname:</b>	<b>Zytiga®</b>
<b>ATC-Code:</b>	<b>L02BX03</b>

*Beschreiben Sie zusammenfassend (maximal 1500 Zeichen) den Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels. Beschreiben Sie dabei auch, ob und inwieweit sich der Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels vom Wirkmechanismus anderer bereits in Deutschland zugelassener Arzneimittel unterscheidet. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.1.2)*

<<Patienten mit metastasiertem Prostatakarzinom werden antihormonelle Therapien (Androgenentzugstherapien, Antiandrogenblockade), Steroide, zytotoxische Chemotherapie, Radionuklide oder symptombezogene Supportivtherapie verabreicht.

Androgenentzugstherapien (mit LHRH-Agonisten, -antagonisten oder Kastration) senken die Androgenproduktion im Hoden, wirken sich jedoch nicht auf die Androgenproduktion in Nebennieren oder Tumor aus, es kommt zum Absinken der Serum-Testosteronspiegel auf Kastrationsniveau (<50 ng/dL). Antiandrogene blockieren die Hormonrezeptoren in Prostata und Tumorgewebe. Trotz initial erfolgreicher Hormontherapie kommt es nach 3 Jahren zur Progression, man spricht vom Stadium der Kastrationsresistenz.

Zur Behandlung des kastrationsresistenten Prostatakarzinoms sind zytotoxische Chemotherapeutika aus der Stoffklasse der Taxane (Docetaxel und Cabazitaxel), der Antitumorantibiotika (Mitoxantron) sowie der Alkylantien (Estramustin) zugelassen. Docetaxel und Cabazitaxel stören das Mikrotubuli-Netzwerk mit den Folgen der Hemmung zellulärer Funktionen in Mitose und Interphase.

Der **neuartige Wirkmechanismus** des oral verfügbaren Abirateronacetat (AA), welches beim **metastasierten kastrationsresistenten Prostatakarzinom** eingesetzt wird, beruht auf dem **Prinzip der Androgen-Biosynthesehemmung**. Abirateron hemmt selektiv und irreversibel CYP17, ein Schlüsselenzym der Androgenbiosynthese, **in Hoden, Nebennieren, Prostata-Tumorgewebe** und erzielt dadurch einen tiefer reichenden Androgenentzug als eine konventionelle Hormontherapie (Serum-Testosteronspiegel <1 ng/dL). Hierdurch ist AA auch bei bestehender Kastrationsresistenz hoch wirksam.>>

### 1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 2, Abschnitt 2.2 (Zugelassene Anwendungsgebiete) zusammengefasst.

*Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-5 die Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht, einschließlich der Kodierung, die im Dossier für jedes Anwendungsgebiet verwendet wird. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.1)*

Tabelle 1-5: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

<b>Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)</b>	<b>Datum der Zulassungserteilung</b>	<b>Kodierung im Dossier<sup>a</sup></b>
Zytiga <sup>®</sup> ist indiziert mit Prednison oder Prednisolon zur Behandlung des metastasierten kastrationsresistenten Prostatakarzinoms bei erwachsenen Männern, deren Erkrankung während oder nach einer Docetaxel-haltigen Chemotherapie progredient ist.	05. September 2011	A
a: Angabe „A“ bis „Z“.		

*Falls es sich um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-6 die weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, fügen Sie in der ersten Zeile unter „Anwendungsgebiet“ „kein weiteres Anwendungsgebiet“ ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.2)*

Tabelle 1-6: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

<b>Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)</b>	<b>Datum der Zulassungserteilung</b>
Kein weiteres Anwendungsgebiet	

#### 1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.1 (Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

*Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-7 die zweckmäßige Vergleichstherapie. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.1.1)*

Tabelle 1-7: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung	
A	progredientes mCRPC nach Docetaxel-Therapie	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Palliative Behandlung mit Dexamethason, Prednison, Prednisolon oder Methylprednisolon sowie "Best Supportive Care" (z.B. adäquate Schmerztherapie) für Patienten, die während oder nach einer Docetaxel-haltigen Chemotherapie progredient sind und für die eine erneute Behandlung mit Docetaxel nicht mehr infrage kommt. Im Folgenden <b>Kollektiv A</b> genannt.</li> <li>• Docetaxel, für Patienten, die während oder nach einer Docetaxel-haltigen Chemotherapie progredient sind, grundsätzlich aber noch für eine adäquate Docetaxel-haltige Chemotherapie infrage kommen ("Rechallenge"). Im Folgenden <b>Kollektiv B</b> genannt.</li> </ul>
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.		

*Begründen Sie zusammenfassend die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.1.2)*

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

<<Die zweckmäßige Vergleichstherapie für Abirateronacetat (AA) im Anwendungsgebiet „zur Behandlung des metastasierten kastrationsresistenten Prostatakarzinoms bei erwachsenen Männern, deren Erkrankung während oder nach einer Docetaxel-haltigen Chemotherapie progredient ist“ wurde in **2 Beratungsgesprächen** (06.07.11, 20.09.11) bestimmt. Da keine Nutzenbewertung des G-BA vorliegt, wurden dieser Bestimmung verfügbare Zulassungen sowie best verfügbare Evidenz zugrunde gelegt.

Standard bei Erstbehandlung chemotherapienaiver Patienten mit metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakarzinom ist Docetaxel. AA kommt bei Progress nach Docetaxeltherapie zum Einsatz. Dabei sind **zwei Patientenkollektive (A und B)** zu unterscheiden mit jeweils eigenständigen zweckmäßigen Vergleichstherapien:

- **A:** Patienten, die während oder nach Docetaxeltherapie progredient sind und für die eine **erneute Docetaxeltherapie nicht mehr infrage kommt**. Für diese Patienten existiert eine **Behandlungslücke**, d.h. es gibt keine lebensverlängernde Therapie mehr. Vergleichstherapie ist daher die **palliative Behandlung** mit Dexamethason, Prednison, Prednisolon oder Methylprednisolon sowie „Best Supportive Care“. Hierunter fallen Patienten mit Docetaxel-Unverträglichkeit, kumulativen Toxizitäten nach Docetaxel-Vorthherapie sowie primärer oder erworbener Docetaxel-Resistenz.
- **B:** Patienten, die während oder nach Docetaxeltherapie progredient sind, **grundsätzlich aber noch für eine adäquate Docetaxel-Chemotherapie infrage kommen**. Für diese Patienten ist die **erneute Behandlung mit Docetaxel ("Rechallenge")** Vergleichstherapie, auch wenn die Evidenzlage hierfür nur sehr eingeschränkt ist (einarmige Studien).>>

## 1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 4, Abschnitt 4.3 (Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen) und Abschnitt 4.4.2 (Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

*Fassen Sie die Aussagen zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen zusammen; unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht (maximal 3.000 Zeichen je Anwendungsgebiet). Geben Sie auch die Effektmaße einschließlich der zugehörigen Konfidenzintervalle an. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.3)*

◀◀ Im Patientenkollektiv A kann für Abirateronacetat (AA) mit hoher Ergebnissicherheit (Evidenzstufe Ib) ein erheblicher medizinischer Nutzen und erheblicher medizinischer Zusatznutzen im Vergleich zu einer palliativen Therapie mit Dexamethason, Prednison, Prednisolon oder Methylprednisolon sowie „Best Supportive Care“ (im Folgenden als Prednison bezeichnet) belegt werden. Die Behandlung mit AA verlängerte das Gesamtüberleben (15,8 Monate 95% CI 14,8 – 17,0, Prednison 11,2 Monate 95% CI 10,4 – 13,1,  $p < 0,0001$ ). Die sekundären Endpunkte waren unter AA verbessert (PSA-Ansprechen: 29,5%, Prednison 5,5%, Relatives Risiko 5,3 (95% CI 3,5 – 8,1),  $p < 0,0001$ , Zeit bis zur PSA-Progression 8,5 Monate (95% CI 8,3 – 11,0), Prednison 6,6 Monate (95% CI 5,6 – 8,3),  $p < 0,0001$ , radiographisch progressionsfreies Überleben 5,6 Monate (95% CI 5,6 – 6,5), Prednison 3,6 Monate (95% CI 2,9 – 5,5,  $p < 0,0001$ ). AA verbesserte die Lebensqualität der Patienten (47,6%, Prednison 31,8%  $p < 0,0001$ ). Eine funktionelle Einschränkung trat unter AA später auf (11,9 Monate vs. Prednison 8,3 Monate,  $p < 0,0001$ ). Die Zeit bis zu einem ersten skelettalen Ereignis war verzögert: 25. Perzentile 9,9 Monate (95% CI 7,4 – 12) vs. Prednison 4,9 Monate (95% CI 3,9 – 6,5),  $p = 0,0001$ . Die Schmerzlinderung war unter AA ausgeprägter (45%, Prednison 29%, Relatives Risiko 1,6 (95% CI 1,2 - 2,0,  $p = 0,0005$ ). Die Zeit zur Schmerzprogression war verzögert: AA 7,4 Monate (95% CI 5,6 – 10,2), Prednison 4,7 Monate (95% CI 3,0 – 8,3),  $p = 0,0056$ . Die meisten unerwünschten Ereignisse traten in beiden Behandlungsarmen ähnlich häufig auf. Mineralokortikoid-assoziierte Nebenwirkungen traten häufiger unter AA auf (Grad 3/4 Hypertonie 1% vs. < 1%, Grad 3/4 Hypokaliämie 3% vs. 1% und Grad 3/4 Flüssigkeitsretention 2% vs. 1%).

Im Patientenkollektiv B kann für AA mit hoher Ergebnissicherheit ein beträchtlicher medizinischer Nutzen und beträchtlicher medizinischer Zusatznutzen im Vergleich zu einer Docetaxel Rechallenge, auch Re-Therapie genannt, belegt werden. Eine Docetaxel Re-Therapie ist nur in unkontrollierten Studien untersucht (Evidenzstufe IV). Das Gesamtüberleben wurde in 3 Studien berichtet und betrug im Median 13 (95% CI 7 – 18), 16 (95% CI 13 – 20) und 16 Monate (95% CI 12 – 20), im indirekten Vergleich unter AA 15,8 Monate (95% CI 14,8 – 17,0). Zwei Studien berichteten das Gesamtüberleben ab der ersten

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Docetaxel-Therapie, im Median 13 (Range: 3 – 35) und 26 Monate (Range: 15 – 35), im indirekten Vergleich unter AA 33 Monate (95% CI 31 – 36). Zwei Studien untersuchten das progressionsfreie Überleben, im Median 4,3 (95% CI 3,6 – 4,9) und 5 Monate (95% CI 2 – 8), im indirekten Vergleich unter AA 5,6 Monate (95% CI 5,6 – 6,5). Ein PSA-Ansprechen wurde bei 11/45 (25%), 15/39 (38%), 24/50 (48%) und 7/10 (70%) beobachtet. Unter AA fand sich ein PSA-Ansprechen bei 39% der Patienten, bei 30% der Patienten zeigte sich ein bestätigtes Ansprechen  $\geq$  4 Wochen danach. Zeit bis zum PSA-Progress, Lebensqualität, Schmerzlinderung und skelettale Ereignisse werden in den Studien zur Re-Therapie Docetaxel nicht berichtet, ein indirekter Vergleich ist nicht möglich. Nebenwirkungen werden in 3 von 4 Studien unzureichend berichtet und wiegen in Anbetracht der mangelnden Evidenz hinsichtlich der Wirksamkeit einer solchen Therapie schwer. So fanden sich bei 20% bzw. 24% aller Patienten Grad 3/4 Neutropenien, unter AA <1%. >>

*Geben Sie in Tabelle 1-8 für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils an, ob Sie die Anerkennung eines Zusatznutzens im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie beanspruchen. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)*

Tabelle 1-8: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anerkennung eines Zusatznutzens wird beansprucht <sup>b</sup>
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung	
A	progredientes mCRPC nach Docetaxel-Therapie	Ja
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. b: Angabe „ja“ oder „nein“.		

*Begründen Sie für alle Anwendungsgebiete, für die die Anerkennung eines Zusatznutzens beansprucht wird, warum sich aus der Zusammenschau der Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten insgesamt ein Zusatznutzen ergibt und worin der Zusatznutzen besteht (maximal 5000 Zeichen je Anwendungsgebiet). Stellen Sie dabei die Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen eines Zusatznutzens unter Berücksichtigung der Ergebnissicherheit dar und kategorisieren Sie das Ausmaß des Zusatznutzens (erheblich, beträchtlich, gering, nicht quantifizierbar). Berücksichtigen Sie bei den Aussagen ggf. nachgewiesene Unterschiede zwischen verschiedenen Patientengruppen. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)*

<< Die Zulassungsstudie zu AA ist die größte jemals durchgeführte randomisiert kontrollierte Studie für Patienten mit mCRPC. Aufgrund des Studiendesigns (Evidenzstufe Ib) lässt sich der Zusatznutzen von AA auf Basis der vorliegenden Studiendaten mit hohem Grad an Ergebnissicherheit ableiten.

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Die Behandlung mit AA bei Patienten mit mCRPC mit progredienter Erkrankung unter oder nach vorangegangener Docetaxel-haltiger Chemotherapie resultierte in einer maßgeblichen Verlängerung der Überlebenszeit im Vergleich zu Prednison. Die Verbesserung des Gesamtüberlebens zeigte sich dabei über fast alle untersuchten Subgruppen hinweg. Die sekundären Endpunkte, welche die Effektivität einer Therapie hinsichtlich des Tumoransprechens untersuchen (PSA Ansprechen, Zeit bis zur PSA-Progression, radiografisch progressionsfreies Überleben), zeigten ebenfalls einen statistisch signifikanten Behandlungsvorteil für AA. Insgesamt verzeichneten signifikant mehr Patienten unter AA eine Verbesserung des funktionellen Status im Vergleich zu Prednison und eine Einschränkung trat unter AA signifikant später auf. Skelettale Ereignisse bedeuten für den betroffenen Patienten neben einer zusätzlichen Behandlung (vergleiche Abschnitt 1.6) auch eine erhebliche Verschlechterung der Lebensqualität. Die Zeit bis zum ersten skelettalen Ereignis war unter AA im Vergleich zu Prednison wesentlich verlängert. Als Folge der Therapie mit AA berichteten Patienten signifikant häufiger über eine relevante Schmerzminderung und erlebten eine signifikant verzögerte Schmerzprogression im Vergleich zu Patienten unter Prednison. AA weist ein günstiges Nebenwirkungsprofil auf. Die meisten unerwünschten Ereignisse traten in beiden Behandlungsarmen ähnlich häufig auf. Die Mineralokortikoid-assoziierten Nebenwirkungen Bluthochdruck, Flüssigkeitsretention und Hypokaliämie, traten aufgrund des Wirkmechanismus von AA häufiger bei Patienten auf, welche mit AA behandelt wurden, waren jedoch meist von leicht- und mittelgradiger Schwere und gut behandelbar. Grad 3/4 Veränderungen des Bluthochdrucks, der Hypokaliämie und der Flüssigkeitsretention fanden sich kaum häufiger unter Patienten, welche mit AA behandelt wurden im Vergleich zu Patienten, welche Prednison erhielten (respektive 1% vs. <1%, 3% vs. 1% und 2% vs. 1%). Unerwünschte Ereignisse, die zum Absetzen der Behandlung führten, traten seltener unter AA auf (12% vs. 17%). Hämatotoxische Nebenwirkungen, wie sie sich häufig unter einer zytotoxischen Chemotherapie finden, traten selten und in derselben Häufigkeit wie im Vergleichsarm auf (Grad 3/4 Neutropenie <1%).

Unter Berücksichtigung des Ausmaßes der Verbesserung des Gesamtüberlebens und assoziierter Surrogate, des Ausmaßes der Verbesserung der Lebensqualität, der Schmerzpalliation, der Reduktion skelettaler Ereignisse und der guten Verträglichkeit lässt sich für die Anwendung von AA im **Patientenkollektiv A** ein erheblicher Zusatznutzen bei hoher Ergebnissicherheit gegenüber der Behandlung mit einer palliativen Behandlung mit Dexamethason, Prednison, Prednisolon oder Methylprednisolon sowie „Best Supportive Care“ ableiten.

Die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie von Docetaxel für Patienten des Patientenkollektiv B ist im Rahmen der Zulassung als erneuter Einsatz einer Docetaxel-Therapie nach vorangegangenem Krankheitsprogress unter oder nach einer Docetaxel-Therapie zu verstehen und ist bislang nur in unkontrollierten Studien untersucht. Die Ergebnisse nichtrandomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Entsprechend ist hier der Evidenzgrad IV anzusetzen und die Aussagekraft der Nachweise für einen Zusatznutzen einer Docetaxel Re-Therapie als gering anzusehen.

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Das Gesamtüberleben ist im Rahmen unkontrollierter Studien schwer zu interpretieren. Eine Möglichkeit des Vergleichs ist die Angabe der Überlebenszeit gemessen ab Beginn der ersten Docetaxel-Therapie, wenngleich auch hier nicht alle Studien einheitlich berichten. Hier zeigt sich deskriptiv unter AA ein tendenziell verbessertes Überleben im Vergleich zu einer Re-Therapie mit Docetaxel, ganz sicher aber keine Unterlegenheit. Die berichteten Surrogate hinsichtlich der antitumorösen Wirkung, progressionsfreies Überleben und PSA-Ansprechen, sind vergleichbar mit den unter AA beobachteten Verbesserungen. In den vorliegenden Studien zu einer Docetaxel Re-Therapie werden patientenrelevante Endpunkte wie Lebensqualität, Schmerzlinderung oder aber das Auftreten skelettbezogener Ereignisse nicht berichtet, ein indirekter Vergleich ist daher nicht möglich. Nebenwirkungen unter einer Docetaxel Re-Therapie werden zum Teil unzureichend berichtet und wiegen in Anbetracht der mangelnden Evidenz hinsichtlich der Wirksamkeit einer solchen Therapie schwer. So fanden sich bei 20% bzw. 24% aller Patienten Grad 3/4 Neutropenien, unter AA <1%. Zusammenfassend lassen sich für AA im Vergleich zu einer Docetaxel Re-Therapie in der Behandlung des **Patientenkollektiv B** unter Berücksichtigung einer mindestens ebenbürtigen Wirksamkeit von AA hinsichtlich Gesamtüberleben und assoziierter Surrogate, dem fehlenden Nachweis der Verbesserung von Lebensqualität, Linderung von Schmerzen und Reduktion Skelett-assoziiertes Ereignisse unter einer Docetaxel Re-Therapie und dem deutlich überlegenen Verträglichkeitsprofil von AA ein beträchtlicher Zusatznutzen im Vergleich zu Docetaxel Re-Therapie bei hoher Ergebnissicherheit ableiten.

Insgesamt lässt sich für Abirateronacetat für alle Patienten in der Zielpopulation (Kollektiv A und B) ein erheblicher Zusatznutzen belegen. >>

## 1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) sowie aus Modul 4, Abschnitt 4.4.3 (Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht) oder 4.4.4 (Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht – Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

*Charakterisieren Sie zusammenfassend die Patientengruppen, für die die Behandlung mit dem Arzneimittel im Rahmen der im Dossier bewerteten Anwendungsgebiete gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation); unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.1)*

◀◀ Das Prostatakarzinom ist ein androgenabhängig wachsender Tumor, es stellt die häufigste Krebserkrankung des Mannes dar. Während das lokal begrenzte Prostatakarzinom mit einem langsamen Krankheitsverlauf verbunden ist, ist die Überlebensrate beim metastasierten kastrationsresistenten Prostatakarzinom gering (<1 Jahr). Kastrationsresistenz bedeutet einen Progress der Erkrankung trotz andauernder Androgendeprivationstherapie (Testosteronwerte <50 ng/dL). Die Tumorpheriferation ist nach neueren Erkenntnissen weiterhin abhängig von Androgenen. Der Therapieerfolg wird anhand von klinischem Befund, Bildgebung und laborchemischen Parametern, insbesondere Bestimmung des Prostata-spezifischen Antigens (PSA) beurteilt.

Das metastasierende Stadium ist zum Teil mit erheblichen klinischen Symptomen wie Gewichtsverlust, Appetitlosigkeit, Schmerzen der unteren Extremitäten, Ödeme durch Obstruktion des venösen und lymphatischen Flusses aufgrund von Lymphknotenmetastasen, skelettalen Ereignissen, Angstzuständen und Depression verbunden. Knochenmetastasen treten bei über 80% der Patienten auf und verursachen Schmerzen, Lähmungen, eingeschränkte Beweglichkeit, Erschöpfung, und ein erhöhtes Infektionsrisiko. Knochenmetastasen können zu Frakturen, Rückenmarkskompressionen sowie Hyperkalzämie durch den tumorbedingt erhöhten Knochenumsatz führen und damit eine chirurgische Weiterbehandlung oder Strahlentherapie erforderlich machen. Für den Patienten führen diese Komorbiditäten zu einem Verlust von Autonomie und Lebensqualität sowie Schmerzen. Die Lebensqualität ist auch durch die meist zahlreichen Behandlungen, inkl. zytostatischer Chemotherapien, stark beeinträchtigt. >>

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

*Beschreiben Sie zusammenfassend, welcher therapeutische Bedarf über die bereits vorhandenen Behandlungsmöglichkeiten hinaus in den Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils besteht (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). Beschreiben Sie dabei, ob und wie dieser Bedarf durch das zu bewertende Arzneimittel gedeckt werden soll. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.2)*

◀◀ Im Stadium des mCRPC besteht ein Bedarf an lebensverlängernder Therapie verbunden mit guten palliativen Eigenschaften nach Progress unter oder nach Docetaxel-haltiger Therapie ohne die Nebenwirkungen einer zytotoxischen Therapie. Bei den meisten Patienten (Kollektiv A, mind. 75%) liegen Resistenzen oder Unverträglichkeiten gegenüber der vorausgegangenen Docetaxel-Therapie vor, wenige Patienten (Kollektiv B, max. 25%) haben die Möglichkeit, die Therapie mit Docetaxel zu wiederholen, unter Inkaufnahme schwerer Nebenwirkungen. Palliative Therapieoptionen ohne lebensverlängernde Wirkung, (Steroide, Bisphosphonate, Strahlentherapie, Radionuklidtherapie) werden zur symptomatischen Therapie von Knochenmetastasen eingesetzt, um die damit assoziierten Schmerzen zu mindern. Die Chemotherapeutika Docetaxel, Mitoxantron, Estramustin und Cabazitaxel sind in der Indikation des fortgeschrittenen kastrationsresistenten Prostatakarzinoms zugelassen. Eine lebensverlängernde Wirkung von Docetaxel ist - unter Auftreten schwergradiger Neutropenien - nur in der Erstlinientherapie, jedoch nicht für die Re-Therapie belegt. Mitoxantron und Estramustin führen zu einer signifikanten Palliation krankheitsassoziierter Symptome, eine lebensverlängernde Wirkung ist nicht belegt. Für Cabazitaxel ist eine signifikante Verlängerung der Lebenszeit (median 2,4 Monate vs. Mitoxantron) gezeigt, jedoch mit schweren Nebenwirkungen (83% Grad 3/4 Neutropenien) verbunden.

Abirateronacetat zeigt bei diesen Patienten eine signifikante Lebensverlängerung (median 4,6 Monate vs. Prednison) bei guter Verträglichkeit, einer Linderung von Schmerzen, sowie Verringerung skelettaler Ereignisse. >>

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-9 die Anzahl der Patienten in der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation), und zwar getrennt für jedes Anwendungsgebiet. Fügen Sie je Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.3)*

Tabelle 1-9: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung	
A	progredientes mCRPC nach Docetaxel-Therapie	5.950 Patienten
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.		

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Beschreiben Sie in Tabelle 1-10 für jedes Anwendungsgebiet, bei welchen Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht und welche Ausprägung dieser Zusatznutzen jeweils hat, und geben Sie die zugehörige Anzahl der Patienten in der GKV an. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet und jede Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.4 und Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.3 bzw. Abschnitt 4.4.4 [für Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens, siehe Erläuterungen in Kapitel 1])

Tabelle 1-10: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung			
A	progredientes mCRPC nach Docetaxel-Therapie	Patientenkollektiv A (kommt nicht mehr für eine erneute Docetaxel-Therapie in Frage; Vergleichstherapie ist Prednison)	erheblich	4463
A	progredientes mCRPC nach Docetaxel-Therapie	Patientenkollektiv B: (eignet sich prinzipiell für eine erneute Docetaxel-Therapie; Vergleichstherapie ist die Docetaxel-Re-Therapie)	beträchtlich	1487
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.				

## 1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Geben Sie in Tabelle 1-11 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV durch die Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel innerhalb der Zielpopulation (alle Patienten, für die die Behandlung mit dem neuen Arzneimittel infrage kommt) entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Tabelle 1-11: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro <sup>b</sup>	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro <sup>b</sup>
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung		
A	progredientes mCRPC nach Docetaxel-Therapie	36.786,18 bis 36.821,88	218.877.771,00 bis 219.090.186,00
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. b: Die Wertebereiche entstehen durch EKG-Leistungen, die von Kardiologen oder Hausärzten durchgeführt und mit unterschiedlichen Honoraren abgerechnet werden können.			

Geben Sie in Tabelle 1-12 für das zu bewertende Arzneimittel die Summe der Jahrestherapiekosten (GKV insgesamt) über alle Anwendungsgebiete in der Zielpopulation an. Summieren Sie dazu die entsprechenden Angaben in Tabelle 1-11.

Tabelle 1-12: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Summe über alle Anwendungsgebiete)

<b>Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro</b>
218.877.771,00 bis 219.090.186,00

Geben Sie in Tabelle 1-13 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV durch die Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel innerhalb der Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet und jede Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-13: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro <sup>b</sup>	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro <sup>b</sup>
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung			
A	progredientes mCRPC nach Docetaxel-Therapie	Patientenkollektiv A (kommt nicht mehr für eine erneute Docetaxel-Therapie in Frage; Vergleichstherapie ist Prednison)	36.786,18 bis 36.821,88	164.176.721,30 bis 164.336.050,40
A	progredientes mCRPC nach Docetaxel-Therapie	Patientenkollektiv B: (eignet sich prinzipiell für eine erneute Docetaxel-Therapie; Vergleichstherapie ist die Docetaxel-Re-Therapie)	36.786,18 bis 36.821,88	54.701.049,66 bis 54.754.135,56
<p>a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.</p> <p>b: Die Wertebereiche entstehen durch EKG-Leistungen, die von Kardiologen oder Hausärzten durchgeführt und mit unterschiedlichen Honoraren abgerechnet werden können</p>				

Geben Sie in Tabelle 1-14 für das zu bewertende Arzneimittel die Summe der Jahrestherapiekosten (GKV insgesamt) über alle Anwendungsgebiete für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen an. Summieren Sie dazu die entsprechenden Angaben in Tabelle 1-13.

Tabelle 1-14: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Summe über alle Anwendungsgebiete)

<b>Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro</b>
218.877.771 - 219.090.186

Geben Sie in Tabelle 1-15 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV durch die Behandlung mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten und den verschiedenen Populationen bzw. Patientengruppen. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet, jede Therapie und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-15: Jahrestherapiekosten für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population / Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro <sup>b</sup>	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro <sup>b</sup>
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung				
A	progredientes mCRPC nach Docetaxel-Therapie	Docetaxel-Re-Therapie	Behandlung von Patienten mit hormon-refraktärem metastasiertem Prostatakarzinom	4.753,05 bis 4.788,75	28.280.647,50 bis 28.493.062,50
A	progredientes mCRPC nach Docetaxel-Therapie	Cabazitaxel (zusätzliche Referenztherapie)	Behandlung von Patienten mit hormon-refraktärem metastasiertem Prostatakarzinom, die mit einem Docetaxel-basierten Therapieschema behandelt wurden	22.423,61 bis 22.495,01	133.420.479,50 bis 133.845.309,50

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.

b: Die Wertebereiche entstehen durch EKG-Leistungen, die von Kardiologen oder Hausärzten durchgeführt und mit unterschiedlichen Honoraren abgerechnet werden können

### 1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.4 (Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

*Beschreiben Sie zusammenfassend, ob und, wenn ja, welche Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels bestehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht (maximal 3000 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.4)*

<< Die empfohlene Dosis Abirateronacetat (AA) beträgt 1000 mg (4 Tabletten a 250 mg) als tägliche Einmalgabe, die nicht zusammen mit Nahrungsmitteln eingenommen werden darf. AA ist mit Prednison oder Prednisolon einzunehmen, die empfohlene Dosis beträgt 10mg täglich.

Vor Beginn der Behandlung muss eine Hypertonie stabil eingestellt, eine Hypokaliämie korrigiert werden. AA kann infolge der CYP17-Inhibition Hypertonie, Hypokaliämie und Flüssigkeitsretention hervorrufen. Die gleichzeitige Gabe eines Kortikosteroids verringert die Inzidenz und Schwere dieser Nebenwirkungen. Vorsicht ist bei der Behandlung von Patienten

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

geboten, deren Grunderkrankungen durch einen Blutdruckanstieg, Hypokaliämie, oder Flüssigkeitsretention beeinträchtigt werden könnten. Blutdruck, Serum-Kalium und Flüssigkeitsretention sollen vor der Behandlung und danach mindestens monatlich kontrolliert werden.

In Studien traten deutlich erhöhte Leberwerte auf, die zum Absetzen der Behandlung oder einer Dosismodifikation führten. Serum-Transaminasenspiegel sollen vor Beginn der Behandlung, in den ersten drei Monaten der Behandlung alle zwei Wochen und anschließend monatlich bestimmt werden.

Vorsicht ist geboten und eine Überwachung auf eine Insuffizienz der Nebennierenrinde soll erfolgen, wenn Patienten die Behandlung mit Prednison oder Prednisolon absetzen.

Bei Männern mit metastasiertem fortgeschrittenem Prostatakarzinom kann eine verminderte Knochendichte auftreten. Die Anwendung von AA zusammen mit einem Glucokortikoid könnte diesen Effekt verstärken.

Bei Patienten, die zuvor wegen eines Prostatakarzinoms mit Ketoconazol behandelt wurden, könnten geringere Anprechraten auftreten.

Zytiga<sup>®</sup> enthält Lactose, Patienten mit Galactose-Intoleranz, Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten AA nicht einnehmen. AA enthält mehr als 1 mmol Natrium pro Tagesdosis, was bei Patienten unter Natrium kontrollierter Diät zu berücksichtigen ist.

Vorsicht ist geboten, wenn AA zusammen mit Arzneimitteln angewendet wird, die durch CYP2D6 aktiviert oder metabolisiert werden. Starke CYP3A4-Inhibitoren oder -Induktoren sollen während der Behandlung nach Möglichkeit vermieden oder mit Vorsicht angewendet werden.

Es liegen keine Daten zur klinischen Sicherheit und Wirksamkeit von multiplen AA-Dosen bei Patienten mit mäßiger bis schwerer Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Klasse B oder C) vor; eine Anwendung soll nicht erfolgen, da keine Empfehlung zur Dosisanpassung gegeben werden kann. Bei Patienten mit Nierenfunktionsstörung ist keine Dosisanpassung erforderlich, aufgrund fehlender klinischer Erfahrung bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung ist Vorsicht geboten.

AA ist kontraindiziert bei einer bekannten Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile.

AA ist nicht zur Anwendung bei Frauen bestimmt. AA ist kontraindiziert bei Frauen, die schwanger sind oder sein könnten. Es ist nicht bekannt, ob AA oder seine Metabolite in die Muttermilch übergehen oder im Sperma vorhanden sind. Ein Kondom ist erforderlich, wenn der Patient mit einer schwangeren Frau sexuell aktiv ist, bei Geschlechtsverkehr mit einer

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Frau im gebärfähigen Alter ist sowohl ein Kondom als auch eine andere zuverlässige Verhütungsmethode erforderlich. >>