

Dokumentvorlage, Version vom 18.04.2013

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

Eribulin (Halaven[®])

Eisai GmbH

Modul 1

Zusammenfassung der Aussagen
im Dossier

Stand: 30.05.2016

Inhaltsverzeichnis

| | Seite |
|---|----------|
| Tabellenverzeichnis | 2 |
| Abbildungsverzeichnis | 4 |
| Abkürzungsverzeichnis..... | 5 |
| 1.1 Administrative Informationen..... | 9 |
| 1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel | 10 |
| 1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels..... | 13 |
| 1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie..... | 21 |
| 1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen | 23 |
| 1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht..... | 33 |
| 1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung | 41 |
| 1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung | 46 |

Tabellenverzeichnis

| | Seite |
|--|--------------|
| Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen | 9 |
| Tabelle 1-2: Zuständige Kontaktperson des für das Dossier verantwortlichen pharmazeutischen Unternehmens..... | 9 |
| Tabelle 1-3: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels | 9 |
| Tabelle 1-4: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel | 10 |
| Tabelle 1-5: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht | 14 |
| Tabelle 1-6: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels | 17 |
| Tabelle 1-7: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet)..... | 21 |
| Tabelle 1-8: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)..... | 26 |
| Tabelle 1-9: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)..... | 39 |
| Tabelle 1-10: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)..... | 40 |
| Tabelle 1-11: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet) | 41 |
| Tabelle 1-12: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Summe über alle Anwendungsgebiete)..... | 42 |
| Tabelle 1-13: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Angabe je Anwendungsgebiet)..... | 42 |
| Tabelle 1-14: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Summe über alle Anwendungsgebiete)..... | 43 |
| Tabelle 1-15: Jahrestherapiekosten für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet)..... | 44 |

Eigene Tabellen

| | |
|--|----|
| Tabelle 1- A: Kurzübersicht zum Vergleich der Wirkmechanismen der Wirkstoffe zur Behandlung des WTS..... | 13 |
| Tabelle 1- B: Ausmaß des Zusatznutzens von Eribulin vs. Dacarbazin auf Endpunktebene .. | 27 |
| Tabelle 1- C: Ausmaß des Zusatznutzens von Eribulin vs. Trabectedin auf Endpunktebene . | 30 |
| Tabelle 1- D: Übersicht zur Gesamtaussage zum Zusatznutzen von Eribulin..... | 31 |
| Tabelle 1- E: Übersicht zur Gesamtaussage zum Zusatznutzen von Eribulin vs. Trabectedin..... | 31 |
| Tabelle 1- F: Jahresüberlebensraten..... | 35 |
| Tabelle 1- G: Empfehlungen für Dosisreduktionen | 47 |

Abbildungsverzeichnis

Seite

Es konnten keine Einträge für ein Abbildungsverzeichnis gefunden werden.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Abkürzungsverzeichnis

| Abkürzung | Bedeutung |
|------------------|---|
| AJCC | American Joint Committee on Cancer |
| ALT | Alani Aminotransferase |
| AM-NutzenV | Verordnung über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a Absatz 1 SGB V für Erstattungsvereinbarungen nach § 130b SGB V |
| ANC | Absolute Neutrophilenzahl |
| ARR | Absolute Risikoreduktion |
| AST | Asparat Aminotransferase |
| ATC-Code | Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code |
| AUC | Area Under Curve |
| AWMF | Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften |
| BCRP | Breast Cancer Resistance Protein |
| BL | Baseline |
| BSEP | Bile Salt Export Pump |
| bzgl. | Bezüglich |
| bzw. | Beziehungsweise |
| cm | Zentimeter |
| CT | Computertomographie |
| CTCAE | Common Terminology Criteria of Adverse Events (Allgemeine Terminologiekriterien für unerwünschte Ereignisse) |
| CYP | Cytochrome P450 |
| d.h. | Das heißt |
| DGHO | Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie |
| DIMDI | Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information |
| DNA | Desoxyribonukleinsäure (Deoxyribonucleic Acid) |
| DSA | Digitale Subtraktionsangiographie |
| DTIC | Dimethyl Triazenoimidazol Carboxamid (Dacarbazin) |
| EKG | Elektrokardiographie |
| EMA | European Medicines Agency |

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

| | |
|------------------|---|
| EORTC | European Organisation for Research and Treatment of Cancer |
| EQ-5D | EuroQol-5 Dimensions |
| et al. | Und andere (et alii, et aliae) |
| EURD-Liste | List of European Union reference dates and frequency of submissions of periodic safety update reports (PSURs) |
| FDA | Food and Drug Administration |
| FNCLCC | Fédération Nationale des Centres de Lutte Contre le Cancer |
| G2/M Zell-Zyklus | Interphase/Mitose Phase Zell-Zyklus |
| G-BA | Gemeinsamer Bundesausschuss |
| G-CSF | Granulocyte-Colony Stimulating Factor |
| GIST | Gastrointestinaler Stromatumor |
| GKV | Gesetzliche Krankenversicherung |
| GmbH | Gesellschaft mit beschränkter Haftung |
| h | Stunde(n) |
| HER2 | Human epidermal growth factor receptor 2 |
| HHV | Humanes Herpesvirus |
| HHV-4 | Humanes Herpesvirus / Epstein-Barr-Virus |
| HPF | High-power Field |
| HR | Hazard Ratio |
| ICD | International Classification of Diseases |
| ICD-O | Internationale Klassifikation der Krankheiten für die Onkologie |
| inkl. | Inklusive |
| ITT | Intent-to-treat |
| KI | Konfidenzintervall |
| KIT | Tyrosinkinase |
| l | Liter |
| LS | Least-square |
| m | Meter |
| m ² | Quadratmeter |
| mg | Milligramm |
| min | Minute(n) |
| ml | Milliliter |
| MRP | Multi-Resistant-Protein |

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

| | |
|---------|--|
| MRT | Magnetresonanztomographie |
| MWD | Mittelwertdifferenz |
| NCI | National Cancer Institute |
| NF1 | Neurofibromin 1 |
| OATP | Organische Aniontransportproteine |
| OG | Obergrenze |
| OS | Overall Survival |
| p53 | Tumorprotein p53 |
| PET | Positronen-Emissions-Tomographie |
| PFS | Progression-free Survival (Progressionsfreies Überleben) |
| PVC | Polyvinylchlorid |
| QLQ-C30 | Quality of Life Questionnaire – Core 30 |
| RCT | Randomized Controlled Trial/s |
| RR | Relatives Risiko |
| s.a. | Siehe auch |
| SMD | Standardisierte Mittelwertdifferenz |
| sog. | Sogenannt |
| TNM | Tumor, (Lymph) Nodes, (Distant) Metastasis |
| TPC | Treatment of Physician's Choice |
| UE | Unerwünschtes Ereignis / unerwünschte Ereignisse |
| UG | Untergrenze |
| UICC | Union internationale contre le cancer |
| ULN | Upper Limit of the Normal (oberer Normwert) |
| USA | Vereinigte Staaten |
| VerfO | Verfahrensordnung |
| vs. | Versus |
| WHO | World Health Organization |
| WTS | Weichteilsarkom |
| z.B. | Zum Beispiel |
| ZVT | Zweckmäßige Vergleichstherapie |

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.

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.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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

| | |
|--|--|
| Name des pharmazeutischen Unternehmens: | Eisai GmbH |
| Anschrift: | Lyoner Straße 36 60528 Frankfurt/Main |

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

| | |
|------------------|--|
| Name: | Hilmar Mehlig |
| Position: | Market Access Manager |
| Adresse: | Eisai GmbH Lyoner Straße 36 60528 Frankfurt/Main |
| Telefon: | Telefonnummer: 069-66 585 95 Mobil: 0160-355 69 53 |
| Fax: | 069-66 585 25 |
| E-Mail: | hilmar_mehlig@eisai.net |

Tabelle 1-3: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels

| | |
|--|---|
| Name des pharmazeutischen Unternehmens: | Eisai Europe Limited |
| Anschrift: | Eisai Europe Limited European Knowledge Centre Mosquito Way Hatfield AL10 9SN Hertfordshire United Kingdom |

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 Handelsnamen 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

| | |
|---------------------|----------------------|
| Wirkstoff: | Eribulin |
| Handelsname: | Halaven [®] |
| ATC-Code: | L01XX41 |

ATC: Anatomisch-therapeutisch-chemisches Klassifikationssystem (Anatomical Therapeutic Chemical / Defined Daily Dose Classification).

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)

Eribulin ist ein nicht Taxan-basierter Inhibitor der Mikrotubulus-Dynamik, der zur antineoplastischen Wirkstoffklasse der Halichondrine zählt. Es handelt sich um ein strukturell vereinfachtes synthetisches Analogon von Halichondrin B, das als natürliches Produkt aus dem Meeresschwamm *Halichondria okadai* isoliert wird.

Eribulin hemmt die Wachstumsphase der Mikrotubuli, ohne die Verkürzungsphase zu beeinträchtigen, und kapselt Tubulin in nicht produktive Aggregate ab (Sequestrierung). Eribulin entfaltet seine Wirkungen über einen Tubulin-gerichteten antimitotischen Mechanismus, der zu einer Blockade des Interphase/Mitose Phase Zell-Zyklus (G2/M Zell-Zyklus), einer Zerstörung der mitotischen Spindeln und nach längerer Mitoseblockade schließlich zum apoptotischen Zelltod führt. Eribulin zählt zu den Spindelgiften. Durch seinen innovativen antimitotischen Wirkmechanismus unterscheidet sich Eribulin von anderen Medikamenten, wie Taxanen, Vincaalkaloiden und Epitholonen, deren Ziel ebenfalls die Mikrotubuli sind.

Mikrotubuli sind Proteinfilamente, die eine zentrale Rolle bei der Ausbildung der zellulären Struktur sowie in der Zellkernteilung (Mitose) während der Zellteilung (Zytokinese) spielen. Mikrotubuli bestehen aus zwei Untereinheiten, dem α - und β -Tubulin, die polymerisieren und dadurch eine tubuläre, nicht kovalente gebundene Struktur formen. Die α - und β -Tubuli lagern sich dabei gemäß ihrer polaren Struktur derart an, dass ein Ende des Mikrotubulus von

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

α -Tubulin abgeschlossen wird, das andere Ende von β -Tubulin. So zeigen auch die Mikrotubuli eine Polarität, wobei das Plus-Ende durch β -Tubuli und das Minus-Ende durch α -Tubuli charakterisiert ist. Es wird davon ausgegangen, dass es mindestens 6 α - und 7 β -Tubulin-Isotypen gibt, die in verschiedenem Ausmaß in Zellen und Geweben exprimiert werden. Die Mikrotubuli zeigen die Fähigkeit zur dynamischen Veränderung, wobei zwei Arten unterschieden werden. Bei der „dynamischen Instabilität“ wechseln Phasen von Wachstum und Verkürzung eines Endes des Mikrotubulus zufällig und unabhängig voneinander. Unter „Treadmilling“ werden das Wachstum an einem Ende des Mikrotubulus und eine balancierte Kürzung am anderen Ende des Mikrotubulus verstanden. Diese Art der dynamischen Veränderung zwischen löslich vorliegendem Tubulin und dem Auf- und Abbau von Mikrotubuli ist insbesondere für die Funktion mitotischer Spindeln während der Zellteilung von Bedeutung.

Mikrotubuli sind unerlässlich für die Zellkernteilung und wesentlich an der Ausbildung der mitotischen Spindel und der Teilung der Chromosomen beteiligt. Während der Prometaphase setzen die Mikrotubuli an den Zentromeren der Chromosomen an, und nach Ausrichtung der Chromosomen in der Metaphase erfolgt die Teilung der beiden Chromatiden eines Chromosoms in der Anaphase. Durch „Treadmilling“ der Mikrotubuli wird während der Metaphase Spannung zwischen den duplizierten Chromosomen erzeugt. Entfällt der Aufbau der Spannung, ist der Zellzyklus zwischen Metaphase und Anaphase blockiert.

Aufgrund der Bedeutung der Mikrotubuli für den Ablauf der Mitose sind sie ein herausragender Ansatzpunkt für Tumormedikamente. Manche Inhibitoren der Mikrotubuli scheinen dabei die Wirkung endogener Proteine nachzuahmen. Dabei können die verschiedenen Substanzen kompetitiv oder auch nicht-kompetitiv mit dem Regulatorprotein des Mikrotubulus interagieren.

Wie andere antimitotisch wirkende Medikamente interagiert Eribulin mit den Mikrotubuli entweder durch direkte Bindung an diese oder durch die Bindung an freies Tubulin. Die Bindung mit freiem Tubulin führt zu Tubulinaggregaten, die wiederum mit löslich vorliegendem Tubulin um Rezeptorstellen am Ende der sich aufbauenden Mikrotubuli konkurrieren. Obwohl Eribulin eine gewisse Affinität zu den frei vorliegenden Tubuli hat, ist seine Affinität zu den Enden der Mikrotubuli sehr viel höher. Von den 2.000 möglichen seitlichen Bindungsstellen pro Mikrometer bindet Eribulin maximal an 15 Stellen.

In Experimenten konnte nachgewiesen werden, dass bei Zugabe von Eribulin in einem ausgeglichenen System die Konzentrationen von frei vorliegendem Tubulin und gebundenem Tubulin auch während der Auf- und Abbauvorgänge der Mikrotubuli konstant blieben. Deshalb kann die Unterdrückung der Polymerisation nicht durch zu geringe Konzentrationen von Tubulin aufgrund der Aggregatbildung verursacht werden, sondern eher durch die Bindung an die Mikrotubuli, die eine weitere Anlagerung von Tubulin verhindern. Auch die Affinität zu den Plus- und Minus-Enden der Mikrotubuli ist unterschiedlich. Laut Mani und Swami beeinflusst Eribulin die Mikrotubuli-Dynamik vorwiegend am Plus-Ende. Trotz der geringen Bindungsmöglichkeiten an dieser Stelle kann die Bindung eines einzelnen Eribulin-Moleküls bereits das Wachstum der Mikrotubuli blockieren.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Im Anwendungsgebiet von Eribulin „Behandlung von erwachsenen Patienten mit nicht resezierbarem Liposarkom, die wegen einer fortgeschrittenen oder metastasierten Tumorerkrankung eine Vorbehandlung mit einer Anthrazyklin enthaltenden Therapie (sofern sie geeignet war) erhalten haben“, sind in Deutschland derzeit folgende Wirkstoffe grundsätzlich zugelassen:

Dacarbazin, Doxorubicin, Epirubicin, Ifosfamid und Trabectedin.

Im Hinblick auf die pharmakologischen Eigenschaften bestehen Unterschiede zwischen den Substanzen, z. B. bezüglich des Wirkmechanismus (s. a. Tabelle 1- A).

Doxorubicin und Epirubicin sind Antibiotika aus der Gruppe der Anthrazykline. Doxorubicin, ursprünglich aus Kulturen von *Streptomyces peucetius var. caesius* isoliert, wird mittlerweile semisynthetisch aus Daunorubicin hergestellt. Epirubicin ist ein 4'-Epimer von Doxorubicin. Seine pharmakologischen Eigenschaften entsprechen denen von Doxorubicin. Anthrazykline verursachen auf mehrfache Weise die Funktionsunfähigkeit zur Replikation und ein Absterben der Zelle (Apoptose). Sie lagern sich beispielsweise in die Desoxyribonukleinsäure (Deoxyribonucleic Acid, DNA) ein und verhindern damit Replikations- und Transkriptionsvorgänge und beeinträchtigen durch Reaktionen mit DNA-Bestandteilen deren Funktionsfähigkeit. Weiterhin generieren sie freie Radikale, die zu DNA-Schädigungen führen, aber auch zu einer Lipidperoxidation, die die Funktion der Zellmembran beeinträchtigt. Die Blockierung des Zellzyklus scheint während der S-Phase und der Mitose am stärksten zu sein, jedoch wurde eine Hemmung auch während anderer Zellzyklusphasen beobachtet.

Ifosfamid ist chemisch mit Stickstofflost verwandt und gehört zu den Alkylanzien. Als synthetisches Analogon von Cyclophosphamid wird es wie dieses zur Gruppe der Oxazaphosphorine gezählt. Die zytotoxische Wirkung von Ifosfamid beruht auf einer Interaktion seiner alkylierenden Metaboliten mit der DNA. Der bevorzugte Angriffspunkt sind die Phosphodiesterbrücken der DNA. Folge der Alkylierung sind Strangbrüche und Quervernetzungen der DNA. Im Zellzyklus wird eine Verlangsamung der Passage durch die G2-Phase verursacht.

Dacarbazin ist ein Zytostatikum aus der Gruppe der Alkylanzien. Alkylierende Zytostatika greifen Proteine an, die für die Zellteilung oder die Reparatur der DNA wichtig sind. Außerdem gehen sie chemische Verbindungen mit der Erbsubstanz ein: Durch den Einbau sogenannter Alkylgruppen in die DNA kommt es zur Vernetzung oder Spaltung von DNA-Strängen. Die antineoplastische Wirkung von Dacarbazin beruht auf einer zellzyklusphasenunspezifischen Hemmung des Zellwachstums und einer Hemmung der DNA-Synthese. Weitere zytostatische Wirkmechanismen können bei Dacarbazin zugrunde liegen. Dacarbazin selbst ist als Prodrug unwirksam, es wird jedoch durch mikrosomale N-Demethylierung rasch abgebaut zu 5-Aminoimidazol-4-carboxamid und einem Methylkation, dem die alkylierenden Effekte zugeschrieben werden.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Trabectedin ist ein Tetrahydroisochinolin-Alkaloid aus der Seescheide *Ecteinascidia turbinata*, einem zu den Manteltieren zählenden Meerestier. Es bindet an die kleinere Furche („minor groove“) der DNA, so dass die Helix der größeren Furche („major groove“) nachgibt. Diese Bindung an die DNA triggert eine Kaskade von Ereignissen, die verschiedene Transkriptionsfaktoren, DNA-Bindungsproteine und DNA-Reparatur-Reaktionswege betreffen, was in einer Störung des Zellzyklus resultiert.

Tabelle 1- A: Kurzübersicht zum Vergleich der Wirkmechanismen der Wirkstoffe zur Behandlung des WTS

| Wirkstoff | Wirkmechanismus |
|---|--|
| Eribulin | Hemmung der Wachstumsphase der Mikrotubuli durch Bindung an Tubuline |
| Dacarbazin | Zellzyklusunabhängige Hemmung der DNA-Synthese |
| Doxorubicin | Hemmung der Nukleinsäuresynthese durch Interkalation in die DNA und Hemmung der Topoisomerase II |
| Ifosfamid | Interaktion der alkylierenden Metaboliten mit DNA |
| Trabectedin | Bindung an die DNA und Störung des Zellzyklus |
| DNA: Desoxyribonukleinsäure (Deoxyribonucleic Acid) | |

Zusammenfassend ist festzuhalten, dass die hochaffine Bindung von Eribulin an die Interdimer-Schnittstelle oder die β -Tubulin-Untereinheit sich wesentlich von der Bindungsstelle anderer Substanzen unterscheidet. Die Blockierung des Mikrotubuliwachstums und die Ausbildung von nicht produktiven Tubulinaggregaten ohne gleichzeitiges Eingreifen in Depolymerisationsvorgänge (Verkürzung der Tubuli) stellen einen neuen Wirkmechanismus dar.

1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

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

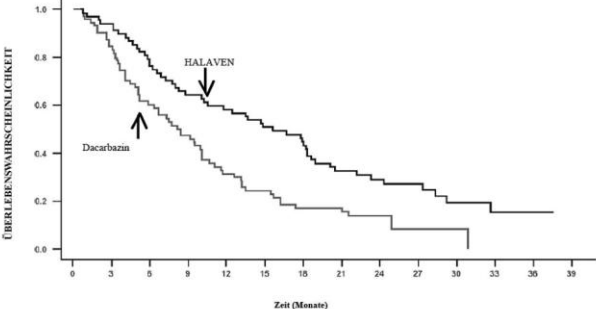
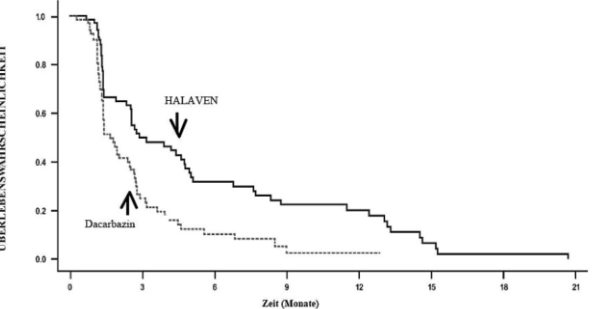
Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-5 die Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht, einschließlich der Kodierung, die im Dossier für jedes Anwendungsgebiet verwendet wird. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der 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

| Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen) | Datum der Zulassungserteilung | Kodierung im Dossier^a |
|---|--------------------------------------|---|
| <p>Halaven[®] wird angewendet zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit nicht resezierbarem Liposarkom, die wegen einer fortgeschrittenen oder metastasierten Tumorerkrankung eine Vorbehandlung mit einer Anthrazyklin enthaltenden Therapie (sofern sie geeignet war) erhalten haben. (siehe Abschnitt 5.1).</p> <p>5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften</p> <p>Pharmakotherapeutische Gruppe: Andere antineoplastische Mittel, ATC-Code: L01XX41</p> <p>Eribulinmesilat ist ein Inhibitor der Mikrotubulus-Dynamik und gehört zur antineoplastischen Wirkstoffklasse der Halichondrine. Es handelt sich um ein strukturell vereinfachtes synthetisches Analogon von Halichondrin B, das als natürliches Produkt aus dem Meeresschwamm <i>Halichondria okadai</i> isoliert wird.</p> <p>Eribulin hemmt die Wachstumsphase der Mikrotubuli ohne die Verkürzungsphase zu beeinträchtigen und kapselt Tubulin in nicht produktive Aggregate ab (Sequestrierung). Eribulin entfaltet seine Wirkungen über einen tubulin-basierten antimitotischen Mechanismus, der zu einer Blockade des G2/M Zell-Zyklus, einer Zerstörung der mitotischen Spindeln und nach längerer und irreversibler Mitoseblockade schließlich zum apoptotischen Zelltod führt.</p> <p><u>Klinische Wirksamkeit</u> <u>Liposarkom</u></p> <p>Die Wirksamkeit von Eribulin beim Liposarkom ist durch die zulassungsrelevante Phase-3-Studie zum Sarkom (Studie 309) belegt. Die Patienten in dieser Studie (n=452) litten an lokal rezidivierenden, inoperablen und/oder</p> | Datum 02.05.2016 | B |

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

| | | |
|--|--|--|
| <p>metastasierenden Weichteilsarkomen, die einem von zwei unterschiedlichen Subtypen zuzuordnen waren: Leiomyosarkom oder Liposarkom. Die Patienten hatten mindestens zwei Vorbehandlungen mit Chemotherapie erhalten, von denen eine ein Anthrazyklin enthalten haben musste (es sei denn, dieses war kontraindiziert).</p> <p>Die Patienten mussten innerhalb von 6 Monaten nach ihrem letzten Chemotherapie-Regime ein Fortschreiten der Erkrankung gezeigt haben. Sie wurden im Verhältnis 1:1 auf eine Behandlung mit entweder Eribulin 1,23 mg/m² an Tag 1 und 8 eines 21-tägigen Zyklus oder mit Dacarbazin 850 mg/m², 1.000 mg/m² oder 1.200 mg/m² alle 21 Tage randomisiert (die Dosis wurde vom Prüfer vor der Randomisierung festgesetzt).</p> <p>In Studie 309 wurde eine statistisch signifikante Besserung des Gesamtüberlebens (OS) bei den auf den Eribulin-Arm randomisierten Patienten im Vergleich zum Kontrollarm beobachtet. Dies bedeutete eine Verbesserung der medianen Überlebensdauer um 2 Monate (13,5 Monate für mit Eribulin behandelten Patienten im Vergleich zu 11,5 Monate für Patienten, die mit Dacarbazin behandelt wurden). Es bestand kein signifikanter Unterschied in Bezug auf das progressionsfreie Überleben oder die Gesamtansprechrate zwischen den Behandlungsarmen der Gesamtpopulation.</p> <p>Die Behandlungswirkungen von Eribulin waren auf Patienten mit Liposarkom (45 % dedifferenzierte Sarkome, 37 % mit Myxoid-/Rundzell-Komponente und 18 % pleomorphe Sarkome in Studie 309) auf Basis der im Voraus geplanten Subgruppenanalysen des OS und PFS (progressionsfreies Überleben) beschränkt. Es bestand kein Unterschied hinsichtlich der Wirksamkeit zwischen Eribulin und Dacarbazin bei Patienten mit fortgeschrittenem oder metastasiertem Leiomyosarkom (siehe Abbildungen unten und Tabelle auf S. 7 der Fachinformation).</p> | | |
|--|--|--|

| <p>Studie 309 – Gesamtüberleben in der Liposarkom-Subgruppe</p>  <table border="1" data-bbox="247 577 845 638"> <thead> <tr> <th></th> <th>0</th> <th>3</th> <th>6</th> <th>9</th> <th>12</th> <th>15</th> <th>18</th> <th>21</th> <th>24</th> <th>27</th> <th>30</th> <th>33</th> <th>36</th> <th>39</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>HALAVEN</td> <td>71</td> <td>63</td> <td>51</td> <td>43</td> <td>39</td> <td>34</td> <td>30</td> <td>20</td> <td>15</td> <td>12</td> <td>7</td> <td>4</td> <td>2</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>Dacarbazin</td> <td>72</td> <td>59</td> <td>42</td> <td>33</td> <td>22</td> <td>17</td> <td>12</td> <td>11</td> <td>6</td> <td>3</td> <td>2</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>0</td> </tr> </tbody> </table> <p>Studie 309 – Progressionsfreies Überleben in der Liposarkom-Subgruppe</p>  <table border="1" data-bbox="247 1025 845 1086"> <thead> <tr> <th></th> <th>0</th> <th>3</th> <th>6</th> <th>9</th> <th>12</th> <th>15</th> <th>18</th> <th>21</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>HALAVEN</td> <td>71</td> <td>28</td> <td>17</td> <td>12</td> <td>9</td> <td>3</td> <td>1</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>Dacarbazin</td> <td>72</td> <td>15</td> <td>5</td> <td>2</td> <td>1</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>0</td> </tr> </tbody> </table> <p>Kinder und Jugendliche</p> <p>Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für Halaven® eine Zurückstellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in einer oder mehreren pädiatrischen Altersklassen zur Behandlung des Rhabdomyosarkoms und des nicht rhabdomyosarkomartigen Weichteilsarkoms gewährt. Siehe Abschnitt 4.2 bzgl. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen.</p> | | 0 | 3 | 6 | 9 | 12 | 15 | 18 | 21 | 24 | 27 | 30 | 33 | 36 | 39 | HALAVEN | 71 | 63 | 51 | 43 | 39 | 34 | 30 | 20 | 15 | 12 | 7 | 4 | 2 | 0 | Dacarbazin | 72 | 59 | 42 | 33 | 22 | 17 | 12 | 11 | 6 | 3 | 2 | 0 | 0 | 0 | | 0 | 3 | 6 | 9 | 12 | 15 | 18 | 21 | HALAVEN | 71 | 28 | 17 | 12 | 9 | 3 | 1 | 0 | Dacarbazin | 72 | 15 | 5 | 2 | 1 | 0 | 0 | 0 | | |
|--|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|---------|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|---|---|---|---|------------|----|----|----|----|----|----|----|----|---|---|---|---|---|---|--|---|---|---|---|----|----|----|----|---------|----|----|----|----|---|---|---|---|------------|----|----|---|---|---|---|---|---|--|--|
| | 0 | 3 | 6 | 9 | 12 | 15 | 18 | 21 | 24 | 27 | 30 | 33 | 36 | 39 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| HALAVEN | 71 | 63 | 51 | 43 | 39 | 34 | 30 | 20 | 15 | 12 | 7 | 4 | 2 | 0 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Dacarbazin | 72 | 59 | 42 | 33 | 22 | 17 | 12 | 11 | 6 | 3 | 2 | 0 | 0 | 0 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | 0 | 3 | 6 | 9 | 12 | 15 | 18 | 21 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| HALAVEN | 71 | 28 | 17 | 12 | 9 | 3 | 1 | 0 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Dacarbazin | 72 | 15 | 5 | 2 | 1 | 0 | 0 | 0 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| <p>a: Forlaufende Angabe „A“ bis „Z“.</p> <p>b: Die Beschreibung ist der deutschen Fachinformation Halaven®, Stand Mai 2016 entnommen</p> <p>ATC: Anatomisch-therapeutisch-chemisches Klassifikationssystem (Anatomical Therapeutic Chemical / Defined Daily Dose Classification); G₂/M Zell-Zyklus: Interphase/Mitose Phase Zell-Zyklus; inkl.: inklusive; m: Meter; mg: Milligramm</p> | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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

| Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen) | Datum der Zulassungserteilun g |
|--|---|
| <p>Halaven[®] ist indiziert für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs, bei denen nach mindestens einer Chemotherapie zur Behandlung einer fortgeschrittenen Brustkrebserkrankung eine weitere Progression eingetreten ist (siehe Abschnitt 5.1). Die Vortherapien sollen ein Anthrazyklin und ein Taxan entweder als adjuvante Therapie oder im Rahmen der metastasierten Situation enthalten haben, es sei denn, diese Behandlungen waren ungeeignet für den Patienten.</p> <p>5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften</p> <p>Pharmakotherapeutische Gruppe: Andere antineoplastische Mittel, ATC-Code: L01XX41</p> <p>Eribulinmesylat ist ein Inhibitor der Mikrotubulus-Dynamik und gehört zur antineoplastischen Wirkstoffklasse der Halichondrine. Es handelt sich um ein strukturell vereinfachtes synthetisches Analogon von Halichondrin B, das als natürliches Produkt aus dem Meeresschwamm Halichondria okadai isoliert wird. Eribulin hemmt die Wachstumsphase der Mikrotubuli ohne die Verkürzungsphase zu beeinträchtigen und kapselt Tubulin in nicht produktive Aggregate ab (Sequestrierung). Eribulin entfaltet seine Wirkungen über einen tubulin-basierten antimitotischen Mechanismus, der zu einer Blockade des G2/M Zell-Zyklus, einer Zerstörung der mitotischen Spindeln und nach längerer und irreversibler Mitoseblockade schließlich zum apoptotischen Zelltod führt.</p> | 17.03.2011 |

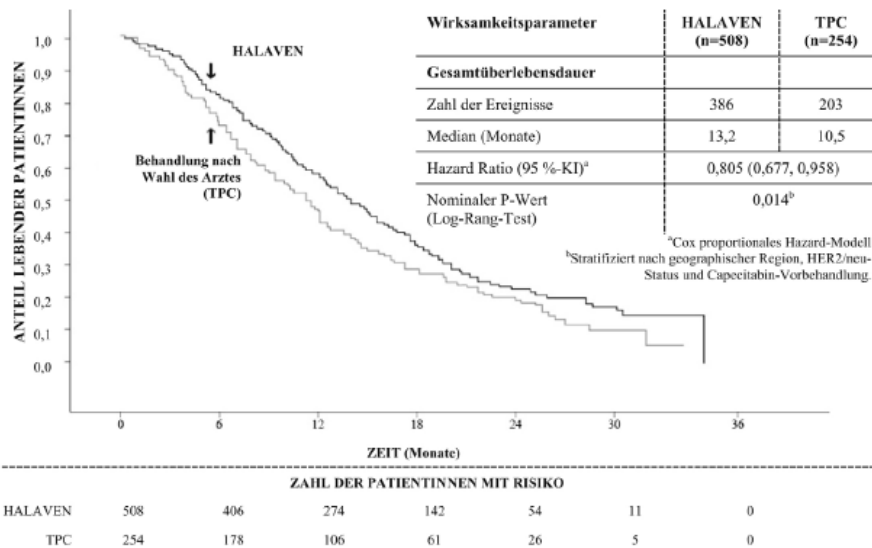
Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Klinische WirksamkeitBrustkrebs

Die Wirksamkeit von Halaven[®] bei Brustkrebs wird in erster Linie durch zwei randomisierte Phase-3-Vergleichsstudien belegt. Die 762 Patientinnen, die in die zulassungsrelevante Phase 3-Studie EMBRACE (Studie 305) aufgenommen wurden, waren an lokal rezidivierendem oder metastasiertem Brustkrebs erkrankt und mit mindestens zwei und höchstens fünf Chemotherapien vorbehandelt, darunter ein Anthrazyklin und ein Taxan (sofern keine Kontraindikationen bestanden). Die Krebserkrankung musste innerhalb von 6 Monaten nach der letzten Chemotherapie eine Progression gezeigt haben. Der HER2-Status der Patientinnen war bei 16,1 % positiv, bei 74,2 % negativ und bei 9,7 % unbekannt, während 18,9 % der Patientinnen dreifach negativ waren. Die Patientinnen wurden im Verhältnis 2 : 1 auf eine Behandlung mit Halaven[®] oder auf eine Behandlung nach Wahl des Arztes (TPC – Treatment of Physician's Choice) randomisiert, die zu 97 % aus einer Chemotherapie (26 % Vinorelbin, 18 % Gemcitabin, 18 % Capecitabin, 16 % Taxan, 9 % Anthrazyklin, 10 % sonstige Chemotherapien) und zu 3 % aus Hormontherapien bestand.

Die Studie erreichte ihren primären Endpunkt mit einem Gesamtüberlebensergebnis (OS), das bei 55 % der Ereignisse in der Eribulin-Gruppe statistisch signifikant besser als in der TPC-Gruppe war.

Dieses Ergebnis wurde in einer aktualisierten Analyse der Gesamtüberlebensdauer nach Auftreten von 77 % der Ereignisse bestätigt (siehe Abbildung).

Studie 305 – Aktualisierte Analyse der Gesamtüberlebensdauer (ITT-Kollektiv)

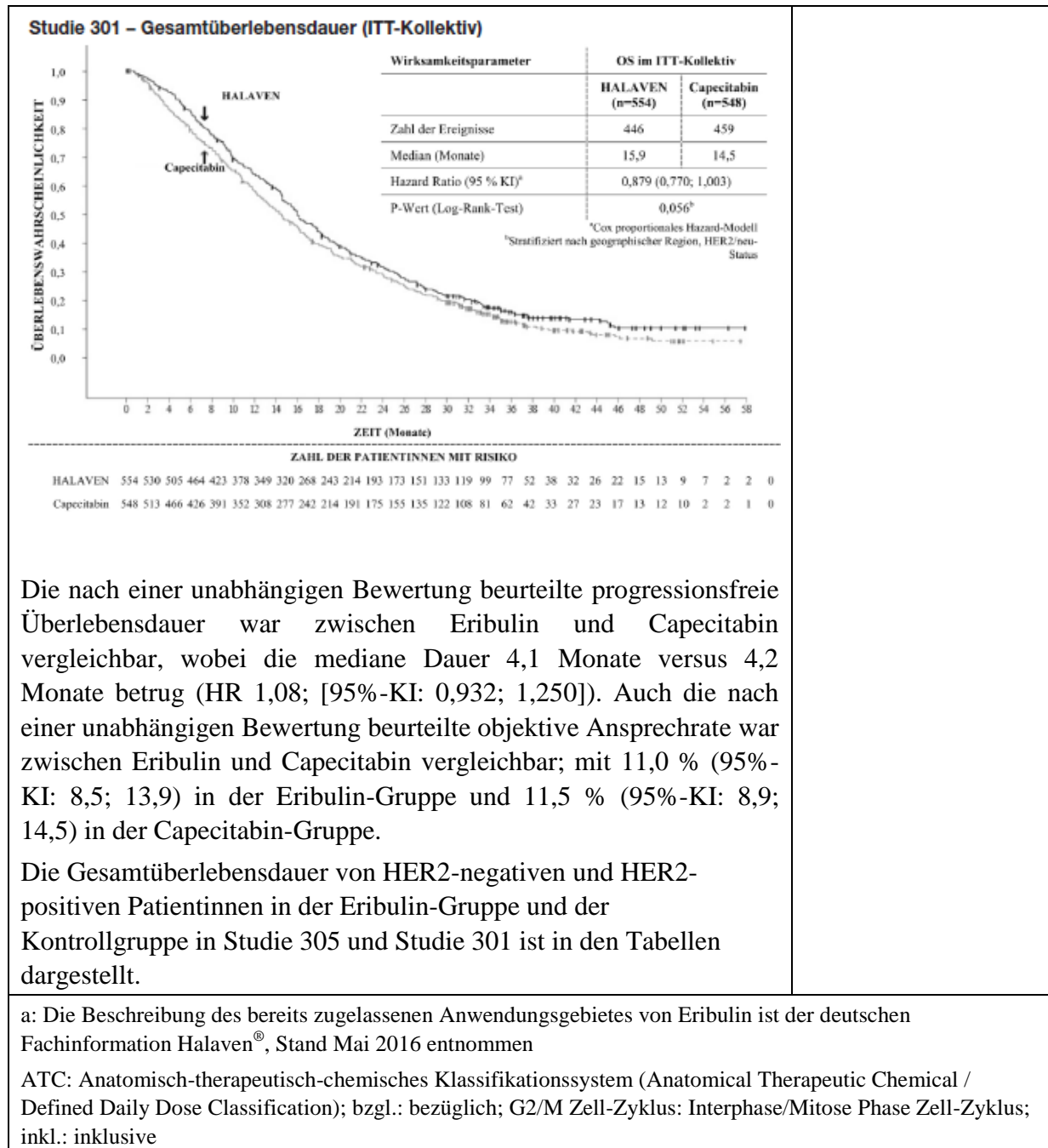
Eine unabhängige Bewertung zeigte ein medianes progressionsfreies Überleben (PFS) von 3,7 Monaten für Eribulin im Vergleich zu 2,2 Monaten für den TPC-Arm (HR 0,865; 95 % KI: 0,714, 1,048; $p = 0,137$) Bei den für das Ansprechen auf die Behandlung auswertbaren Patientinnen betrug die objektive Ansprechrates nach den RECIST-Kriterien 12,2 % (95 % KI: 9,4 %; 15,5 %) nach unabhängiger Bewertung für den Eribulin-Arm, verglichen mit 4,7 % (95 % KI: 2,3 %; 8,4 %) für den TPC-Arm.

Der positive Effekt auf die OS wurde sowohl bei der Taxan-refraktären als auch bei der nicht-refraktären Patientengruppe festgestellt. Bei der Aktualisierung der OS betrug die Hazard Ratio für Eribulin im Vergleich zur TPC 0,90 (95 % KI: 0,71; 1,14) zugunsten von Eribulin bei den taxan-refraktären Patientinnen und 0,73 (95 % KI: 0,56; 0,96) bei den nicht taxan-refraktären Patientinnen.

Der positive Effekt auf die Gesamtüberlebensdauer (OS) wurde sowohl in der nicht mit Capecitabin vorbehandelten Patientengruppe als auch in der mit Capecitabin vorbehandelten Gruppe festgestellt. Die aktualisierte OS-Analyse zeigt einen Überlebensvorteil für die Eribulin-Gruppe im Vergleich zur TPC sowohl in der mit Capecitabin vorbehandelten Gruppe, mit einer HR von 0,787 (95 % KI: 0,645; 0,961), als auch in der Gruppe der nicht mit Capecitabin vorbehandelten Patientinnen mit einer entsprechenden HR von 0,865 (95 % KI: 0,606; 1,233).

Die zweite Phase-3-Studie, Studie 301, die in einem früheren Stadium der Behandlung von metastasiertem Brustkrebs durchgeführt wurde, war eine offene, randomisierte Studie an Patientinnen ($n = 1102$) mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs zur Untersuchung der Wirksamkeit einer Halaven[®]-Monotherapie im Vergleich zu einer Capecitabin-Monotherapie in Bezug auf das OS und PFS als co-primärem Endpunkt. Die Patientinnen waren mit bis zu drei Chemotherapien vorbehandelt worden, darunter ein Anthracyclin und ein Taxan und maximal zwei wegen einer fortgeschrittenen Erkrankung, wobei 20,0 % nicht mit einer Chemotherapie gegen metastasierten Brustkrebs vorbehandelt waren, 52,0 % mit 1 Chemotherapie und 27,2 % mit 2 Chemotherapien vorbehandelt waren. Der HER2-Status der Patientinnen war bei 15,3 % positiv, bei 68,5 % negativ und bei 16,2 % unbekannt, während 25,8 % der Patientinnen ein dreifach negatives Ergebnis hatten (siehe Abbildung).

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier



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 ^a | Kurzbezeichnung | |
| B | Erwachsene Patienten mit nicht resezierbarem Liposarkom, die wegen einer fortgeschrittenen oder metastasierten Tumorerkrankung eine Vorbehandlung mit einer Anthrazyklin enthaltenden Therapie (sofern sie geeignet war) erhalten haben | Eine antineoplastische Arzneimitteltherapie nach Maßgabe des Arztes unter Beachtung des Zulassungsstatus der Arzneimittel und der jeweiligen erfolgten Vortherapie(n). |

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)

Ein Beratungsgespräch mit dem G-BA gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV wurde in Anspruch genommen und fand am 04.11.2015 mit der Vorgangsnummer 2015-B-116 in der Geschäftsstelle des G-BA statt.

Vom G-BA wurde für das seinerzeit angegebene Anwendungsgebiet zur Behandlung von Patienten mit inoperablem Weichteilsarkom (WTS), die im Rahmen ihrer fortgeschrittenen oder metastasierten Erkrankung bereits chemotherapeutisch vorbehandelt wurden - wobei die Wirksamkeit und Sicherheit von Eribulin hauptsächlich bei Patienten mit Leiomyosarkom und Liposarkom untersucht wurde - folgende zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT) bestimmt: „eine antineoplastische Arzneimitteltherapie nach Maßgabe des Arztes unter Beachtung des vorliegenden histologischen Weichteilsarkom-Subtyps, des Zulassungsstatus der Arzneimittel und der jeweiligen erfolgten Vortherapie(n)“. Nicht-medikamentöse Therapien, z. B. die Strahlentherapie, wurden vom G-BA aufgrund des fortgeschrittenen

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Erkrankungs- und Behandlungsstadiums der Patienten in der Zielpopulation nicht als regelhafte Behandlungsoption angesehen und demzufolge nicht als ZVT in Betracht gezogen.

Am 01.04.2016 wurde von der europäischen Arzneimittel-Agentur (EMA) eine Positive Opinion des Committee für Medicinal Products for Human Use (CHMP) für das folgende Anwendungsgebiet ausgesprochen: „Halaven® wird angewendet zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit nicht resezierbarem Liposarkom, die wegen einer fortgeschrittenen oder metastasierten Tumorerkrankung eine Vorbehandlung mit einer Anthrazyklin enthaltenden Therapie (sofern sie geeignet war) erhalten haben (siehe Abschnitt 5.1)“. Aufgrund der relevanten Unterschiede zwischen dem geplanten Anwendungsgebiet laut Beratungsanforderung und dem Anwendungsgebiet laut Positive Opinion fand eine Überprüfung der ZVT durch den G-BA statt. Der Unterausschuss Arzneimittel des G-BA legte in seiner Sitzung am 10. Mai 2016 die ZVT auf Grundlage der Positive Opinion wie folgt festgelegt: „Für Eribulin zur Behandlung von Patienten mit nicht-resektablem Liposarkom, die zuvor eine Anthrazyklin-haltige Therapie zur Behandlung der fortgeschrittenen oder metastasierten Erkrankung erhalten haben (außer diese war ungeeignet), ist die zweckmäßige Vergleichstherapie eine antineoplastische Arzneimitteltherapie nach Maßgabe des Arztes unter Beachtung des Zulassungsstatus der Arzneimittel und der jeweiligen erfolgten Vortherapie(n)“.

Zusammenfassend lässt sich für das final zugelassene Anwendungsgebiet „Behandlung von erwachsenen Patienten mit nicht resezierbarem Liposarkom, die wegen einer fortgeschrittenen oder metastasierten Tumorerkrankung eine Vorbehandlung mit einer Anthrazyklin enthaltenden Therapie (sofern sie geeignet war) erhalten haben“ die ZVT „eine antineoplastische Arzneimitteltherapie nach Maßgabe des Arztes unter Beachtung des Zulassungsstatus der Arzneimittel und der jeweiligen erfolgten Vortherapie(n)“ wie folgt konkretisieren:

Gemäß dem finalen Anwendungsgebiet ist der vorliegende histologische Weichteilsarkom-Subtyp das Liposarkom, die jeweilige relevante Vortherapie ist eine anthrazyklinhaltige Chemotherapie. Entsprechend den relevanten Leitlinien und des Zulassungsstatus kommen für Patienten mit Liposarkom nach einer anthrazyklinhaltigen chemotherapeutischen Vorbehandlung grundsätzlich DTIC, Trabectedin und Ifosfamid in Betracht. Die EMA erachtet DTIC ebenfalls als aktive Behandlungsoption und akzeptierte Vergleichstherapie nach Versagen der Standardtherapie mit Doxorubicin und /oder Ifosfamid für das fortgeschrittene oder metastasierte WTS. Ifosfamid ist primär als Erstlinientherapie einzusetzen. Weiterhin konnte keine höherwertige Evidenz für Ifosfamid identifiziert werden (siehe Modul 4.3.2.1.1).

Daher wird der Nachweis des Zusatznutzens gegenüber DTIC und Trabectedin geführt. Hierdurch ist die vom G-BA bestimmte ZVT vollständig abgedeckt.

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)

Ergebnisse des direkten Vergleichs von Eribulin mit Dacarbazin

Zur Bewertung des medizinischen Zusatznutzens von Eribulin (Halaven[®]) wird die Phase III Studie 309 herangezogen, deren Verzerrungspotenzial auf Studienebene als niedrig eingestuft wird. Patientenrelevante Wirksamkeits- und Sicherheitsendpunkte aus der Studie 309 wurden im Abschnitt 4.3.1.3 untersucht. Es ergeben sich folgende Ergebnisse für die Population gemäß deutscher Fachinformation der Patienten mit Liposarkom:

Gesamtüberleben

In der zugelassenen Zielpopulation der Patienten mit Liposarkom zeigte Eribulin gegenüber der ZVT Dacarbazin einen statistisch signifikanten und klinisch hochrelevanten Vorteil im medianen Überleben von 7,2 Monaten (15,6 Monate vs. 8,4 Monate, $p=0,0006$). Basierend auf dem Cox-Proportional-Hazard-Modell, das nach geographischer Region und Anzahl vorheriger Regime für fortgeschrittenes WTS stratifiziert wurde, zeigte Eribulin im Vergleich zu Dacarbazin eine statistisch signifikante und klinisch relevante Verlängerung des Gesamtüberlebens (HR=0,51; 95 %-KI [0,35; 0,75]).

Progressionsfreies Überleben

Eribulin zeigte gegenüber Dacarbazin einen statistisch signifikanten Vorteil im medianen progressionsfreien Überleben von 1,2 Monaten (2,9 Monate vs. 1,7 Monate, $p=0,0015$). Basierend auf dem Cox-Proportional-Hazard-Modell, das nach geographischer Region und Anzahl vorheriger Regime für fortgeschrittenes WTS stratifiziert wurde, zeigte Eribulin im Vergleich zu Dacarbazin eine statistisch signifikante Verlängerung des progressionsfreien Überlebens (HR=0,52; 95 %-KI [0,35; 0,78]).

Morbidität

Für das Symptom „Insomnie“ des EORTC QLQ-C30 Fragebogens zeigte Eribulin eine statistisch signifikante und klinisch relevante Risikoreduktion hinsichtlich der Zeit bis zur Verschlechterung des Symptoms um mindestens 10 Punkte (HR=0,52, 95 %-KI [0,32; 0,88], $p=0,0124$) im Vergleich zu Dacarbazin. Für die Dimensionen „Schmerzen“ und „körperliche Beschwerden“ des EQ-5D Fragebogens ergab sich ein relevanter Vorteil für Eribulin (LS-

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

MWD=-0,20; 95 %-KI [-0,31; -0,08], p=0,0008; SMD mittels Hedges'g 95 %-KI [-0,98; -0,23]). Für die anderen Symptome bzw. Dimensionen sowie den EQ-5D Index Score zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Für die Domänen „physisches Funktionsniveau“ (Hauptanalyse HR=0,55, 95 %-KI [0,33; 0,91]) und „soziales Funktionsniveau“ (Hauptanalyse HR=0,35, 95 %-KI [0,20; 0,62]) bestätigten sich dagegen die signifikanten Vorteile für Eribulin auch in numerischen Vorteilen in den Sensitivitätsanalysen.

Verträglichkeit

In der Population der Patienten mit Liposarkom war die mediane Nachverfolgungszeit in der Eribulin-Gruppe länger als die in der Dacarbazin-Gruppe (97,5 Tage vs. 51,0 Tage). Die Bewertung der Verträglichkeit wurde daher primär anhand der Zeit bis zum Auftreten des ersten unerwünschten Ereignisses ermittelt.

Dabei ergab sich für keine UE Kategorie ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Eribulin und Dacarbazin. Bei peripherer Neuropathie, Alopezie und Thrombozytopenie, jeweils mit CTCAE Grad 3 oder 4, war das Hazard Ratio aufgrund der geringen Anzahl an Ereignissen nicht interpretierbar. In den Fällen, in denen das HR darüberhinaus auch nicht berechenbar war, wurde die absolute Risikodifferenz für die Ableitung des Zusatznutzens herangezogen und in signifikanten Fällen zusätzlich das relative Risiko zur Ableitung eines Zusatznutzens bestimmt, auch wenn dieses wegen der sehr ungleichen Nachbeobachtungszeiten in den Behandlungsgruppen zuungunsten von Eribulin verzerrt war. Dabei ergab sich ein statistisch signifikanter Vorteil für Eribulin für das UE Thrombozytopenie mit CTCAE Grad 3 oder 4.

Subgruppenanalysen

Bei den Subgruppenanalysen ist zu berücksichtigen, dass die erhöhte Wahrscheinlichkeit von falsch positiven Ergebnissen aufgrund der Vielzahl der Analysen und des nicht für multiples Testen adjustierten Signifikanzniveaus zu erwarten ist.

Die Subgruppenanalysen der Studie 309 für die Populationen der Patienten mit Liposarkom zeigen insgesamt konsistente Ergebnisse zu den Hauptanalysen.

Zusammenfassend konnte eine Effektmodifikation in der Studie 309 nicht identifiziert werden. Die Herleitung des Zusatznutzens von Halaven im Vergleich zur ZVT Dacarbazin beruhte für alle berücksichtigten Endpunkte auf der gesamten Population der Patienten mit Liposarkom.

Ergebnisse des adjustierten indirekten Vergleichs von Eribulin mit Trabectedin

Aufgrund fehlender direkter Evidenz wurde ein indirekter Vergleich von Eribulin und Trabectedin mit dem gemeinsamen Brückenkomparator Dacarbazin durchgeführt.

Es wurde keine Untersuchung auf Homogenität der Ergebnisse innerhalb von Eribulin und innerhalb Trabectedin durchgeführt, da jeweils nur eine Studie vorlag. Auch auf eine Konsistenzprüfung wurde verzichtet, da keine direkte Evidenz vorlag.

Die Studien 309 und ET743-SAR-3007 wurden insgesamt als ausreichend gleichartig eingeschätzt, um einen indirekten Vergleich durchführen zu können. Details zum Vergleich der Populationen, Demographie und Baseline Charakteristika finden sich in Kapitel 4.3.2.1.2.1.

Gesamtüberleben

Im adjustierten indirekten Vergleich zeigte sich ein HR von 0,49 (95 %-KI [0,27; 0,86]) zugunsten von Eribulin. Die Sensitivitätsanalyse zeigte die Robustheit der Ergebnisse der Hauptanalyse, die in der Dacarbazingruppe der Studie 309 nur Patienten, die für eine Startdosis von 1.000 mg/m² vorgesehen waren einschloss.

Progressionsfreies Überleben

Im indirekten Vergleich zeigte sich ein HR von 0,95 (95 %-KI [0,51; 1,77]) und damit kein signifikanter Unterschied zwischen Eribulin und Trabectedin. Die Robustheit der Ergebnisse der Hauptanalyse zeigte eine Sensitivitätsanalyse, die in der Dacarbazingruppe der Studie 309 nur Patienten enthielt, die für eine Startdosis von 1.000 mg/m² vorgesehen waren.

Verträglichkeit

Im indirekten Vergleich zeigte sich im UE Thrombozytopenie mit CTCAE Grad 3 oder 4 ein signifikanter Vorteil für Eribulin gegenüber Trabectedin (RR 0,03; 95 %-KI [0,00; 0,23]). In allen anderen betrachteten UE-Endpunkten zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen Eribulin und Trabectedin. Zu berücksichtigen ist dabei allerdings, dass für Trabectedin gegen Dacarbazin nur Daten für die Gesamtpopulation vorlagen, nicht aber für die Teilpopulation der Patienten mit Liposarkom. Somit sind diese Ergebnisse mit Vorsicht zu interpretieren.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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 ^b |
|--|--|---|
| Kodierung ^a | Kurzbezeichnung | |
| B | Behandlung von erwachsenen Patienten mit nicht resezierbarem Liposarkom, die wegen einer fortgeschrittenen oder metastasierten Tumorerkrankung eine Vorbehandlung mit einer Anthrazyklin enthaltenden Therapie (sofern sie geeignet war) erhalten haben. | ja, Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen |
| 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)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1- B: Ausmaß des Zusatznutzens von Eribulin vs. Dacarbazin auf Endpunktebene

| | Effektschätzer [95 %-KI] / Ereignisanteil und / oder mediane Zeit bis zum Ereignis Eribulin vs. ZVT / Ergebnissicherheit | Ableitung des Ausmaßes |
|--------------------------------|--|--------------------------------------|
| Mortalität | | |
| Gesamtüberleben | HR=0,51 [0,35; 0,75] 15,6 vs. 8,4 Monate Ergebnissicherheit: Hinweis | Zusatznutzen mit Ausmaß erheblich |
| Morbidität | | |
| PFS | HR=0,52 [0,35; 0,78] 2,9 vs. 1,7 Monate Ergebnissicherheit: Hinweis | Zusatznutzen mit Ausmaß erheblich |
| QLQ-C30 Fatigue | Zeit bis zur Verschlechterung um 10 Punkte HR = 1,02 [0,66; 1,57] 72 % vs. 70 % Median: 43 vs. 43 Tage | Kein Zusatznutzen belegt |
| QLQ-C30 Übelkeit und Erbrechen | Zeit bis zur Verschlechterung um 10 Punkte HR = 1,01 [0,55; 1,86] 45 % vs. 30 % Median: 165 vs. 218 Tage | Kein Zusatznutzen belegt |
| QLQ-C30 Schmerz | Zeit bis zur Verschlechterung um 10 Punkte HR = 0,74 [0,45; 1,23] 54 % vs. 52 % Median: 93 vs. 57 Tage | Kein Zusatznutzen belegt |
| QLQ-C30 Atemnot | Zeit bis zur Verschlechterung um 10 Punkte HR = 0,69 [0,40; 1,17] 43 % vs. 44 % Median: 127 vs. 77 Tage | Kein Zusatznutzen belegt |
| QLQ-C30 Insomnie | Zeit bis zur Verschlechterung um 10 Punkte HR = 0,52 [0,32; 0,88] 49 % vs. 55 % Median: 110 vs. 64 Tage Ergebnissicherheit: Anhaltspunkt | Zusatznutzen mit Ausmaß beträchtlich |
| QLQ-C30 Appetitverlust | Zeit bis zur Verschlechterung um 10 Punkte HR = 0,64 [0,38; 1,08] 52 % vs. 47 % Median: 106 vs. 69 Tage | Kein Zusatznutzen belegt |
| QLQ-C30 Obstipation | Zeit bis zur Verschlechterung um 10 Punkte HR = 0,86 [0,50; 1,46] | Kein Zusatznutzen belegt |

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

| | | |
|---|--|--|
| | 52 % vs. 42 % Median: 123 vs. 78 Tage | |
| QLQ-C30 Diarrhoe | Zeit bis zur Verschlechterung um 10 Punkte HR = 1,14 [0,55; 2,34] 32 % vs. 20 % Median: 378 vs. 330 Tage | Kein Zusatznutzen belegt |
| EQ-5D Index Score | LS-Mittelwertdifferenz LS-MWD = 0,02 [-0,02; 0,06] | Kein Zusatznutzen belegt |
| EQ-5D Einzel-Domänen | Beweglichkeit/Mobilität, Selbstversorgung, Allgemeine Tätigkeiten, Angst/Niedergeschlagenheit | Kein Zusatznutzen belegt |
| EQ-5D Schmerzen / körperliche Beschwerden | LS-Mittelwertdifferenz LS-MWD = -0,20 [-0,31; -0,08] SMD = -0,62 [-1,00; -0,25] Ergebnissicherheit: Anhaltspunkt | Zusatznutzen mit Ausmaß nicht quantifizierbar |
| EQ-VAS | LS-Mittelwertdifferenz LS-MWD = 3,52 [-0,37; 7,42] | Kein Zusatznutzen belegt |
| Gesundheitsbezogene Lebensqualität | | |
| QLQ-C30 | | |
| Globaler Gesundheitsstatus | Zeit bis zur Verschlechterung um 10 Punkte HR = 0,62 [0,38; 1,03] 52 % vs. 55 % Median: 113 vs. 50 Tage | Kein Zusatznutzen belegt |
| Physisches Funktionsniveau | Zeit bis zur Verschlechterung um 10 Punkte HR = 0,55 [0,33; 0,91] 46 % vs. 59 % Median: 176 vs. 50 Tage Ergebnissicherheit: Anhaltspunkt | Zusatznutzen mit Ausmaß gering |
| Rollen Funktionsniveau | Zeit bis zur Verschlechterung um 10 Punkte HR = 0,76 [0,48; 1,21] 59 % vs. 64 % Median: 71 vs. 43 Tage | Kein Zusatznutzen belegt |
| Emotionales Funktionsniveau | Zeit bis zur Verschlechterung um 10 Punkte HR = 0,56 [0,30; 1,02] 37 % vs. 39 % Median: 267 vs. 176 Tage | Kein Zusatznutzen belegt |
| Kognitives Funktionsniveau | Zeit bis zur Verschlechterung um 10 Punkte HR = 1,29 [0,76; 2,18] 56 % vs. 40 % Median: 78 vs. 113 Tage | Kein Zusatznutzen belegt |

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

| | | |
|--|--|---|
| Soziales Funktionsniveau | Zeit bis zur Verschlechterung um 10 Punkte HR = 0,35 [0,20; 0,62] 37 % vs. 56 % Median: 244 vs. 64 Tage Ergebnissicherheit: Anhaltspunkt | Zusatznutzen mit Ausmaß erheblich |
| Finanzielle Schwierigkeiten | Zeit bis zur Verschlechterung um 10 Punkte HR = 1,16 [0,49; 2,74] 22 % vs. 14 % Median: nb. vs. nb. | Kein Zusatznutzen belegt |
| Verträglichkeit | | |
| UE mit CTCAE Grad 3 oder 4 | HR = 1,24 [0,79; 1,94] 63 % vs. 51 % | Kein geringerer oder größerer Schaden |
| UE mit CTCAE Grad 3 oder 4 inkl. febriler Neutropenie, aber ohne Neutropenie | HR = 1,05 [0,65; 1,69] 54 % vs. 47 % | Kein geringerer oder größerer Schaden |
| SUE | HR = 0,78 [0,42; 1,46] 31 % vs. 31 % | Kein geringerer oder größerer Schaden |
| UE, die zum Therapieabbruch führten | HR = 0,41 [0,09; 1,96] 7,1 % vs. 5,6 % | Kein geringerer oder größerer Schaden |
| Neutropenie (CTCAE Grad 3 oder 4) | HR = 1,77 [0,83; 3,78] 27 % vs. 15 % | Kein geringerer oder größerer Schaden |
| Febrile Neutropenie (CTCAE Grad 3 oder 4) | HR = 0,84 [0,05; 13,62] 1,4 % vs. 1,4 % | Kein geringerer oder größerer Schaden |
| Periphere Neuropathie (CTCAE Grad 3 oder 4) | ARR = 0,03 [-0,01; 0,07] 2,9 % vs. 0,0 % | Kein geringerer oder größerer Schaden |
| Alopezie (CTCAE Grad 3 oder 4) | ARR = 0,00 0,0 % vs. 0,0 % | Kein geringerer oder größerer Schaden |
| Thrombozytopenie (CTCAE Grad 3 oder 4) | ARR = -0,11 [-0,18; -0,04] RR = 0,00 [0,00; 0,48] ^a 0,0 % vs. 11 % Ergebnissicherheit: Hinweis | Geringerer Schaden mit Ausmaß erheblich |
| Leukopenie (CTCAE Grad 3 oder 4) | HR = 3,55 [0,73; 17,15] 10 % vs. 2,7 % | Kein geringerer oder größerer Schaden |
| Anämie (CTCAE Grad 3 oder 4) | HR = 0,39 [0,12; 1,33] 5,7 % vs. 11 % | Kein geringerer oder größerer Schaden |

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

ARR: absolute Risikoreduktion; CTCAE: Common Terminology Criteria of Adverse Events (Allgemeine Terminologiekriterien für unerwünschte Ereignisse); E: Eribulin; EQ-5D: EuroQol-5 Dimensions; EQ-VAS: EQ-Visual Analogue Scale; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; LS: Least-square; MWD: Mittelwertdifferenz; nb.: Nicht berechenbar; OS: Overall Survival (Gesamtüberleben); QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire – Core 30; RR: Relatives Risiko; SMD: Standardisierte Mittelwertdifferenz; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis / schwerwiegende unerwünschte Ereignisse; UE: unerwünschtes Ereignis / unerwünschte Ereignisse; vs.: versus; ZVT: zweckmäßige Vergleichstherapie

a: Berechnet nach der Score Methode von Farrington-Manning

Im Endpunkt „UE“ werden sämtliche UE aller Schweregrade zusammengeführt. Da Ergebnisse aus Time-to-Event Analysen für solche Endpunkte nicht interpretierbar sind, werden die Ergebnisse aller UE im Dossier nur beschreibend dargestellt, aber nicht für die Herleitung des Zusatznutzens verwendet.

Zusatznutzenherleitung für Eribulin gegenüber der ZVT Trabectedin

Tabelle 1- C: Ausmaß des Zusatznutzens von Eribulin vs. Trabectedin auf Endpunktebene

| | Effektschätzer [95 %-KI] Ergebnissicherheit | Ableitung des Ausmaßes |
|---|--|---|
| Mortalität | | |
| Gesamtüberleben | Indirekter Vergleich HR=0,49 [0,27; 0,86] Ergebnissicherheit: Anhaltspunkt | Zusatznutzen mit Ausmaß erheblich |
| Morbidität | | |
| PFS | Indirekter Vergleich HR=0,95 [0,51; 1,77] | Kein Zusatznutzen belegt |
| Gesundheitsbezogene Lebensqualität | | |
| | Es liegen keine Daten für Trabectedin zur Lebensqualität vor. | Kein Zusatznutzen belegt |
| Verträglichkeit | | |
| Anämie (CTCAE Grad 3 oder 4) | Indirekter Vergleich RR =0,47 [0,22; 1,03] | Kein geringerer oder größerer Schaden |
| Fatigue (CTCAE Grad 3 oder 4) | Indirekter Vergleich RR = 0,76 [0,13; 4,59] | Kein geringerer oder größerer Schaden |
| Leukopenie (CTCAE Grad 3 oder 4) | Indirekter Vergleich RR = 2,28 [0,04; 122,11] | Kein geringerer oder größerer Schaden |
| Übelkeit (CTCAE Grad 3 oder 4) | Indirekter Vergleich RR = 0,72 [0,05; 10,58] | Kein geringerer oder größerer Schaden |
| Neutropenie (CTCAE Grad 3 oder 4) | Indirekter Vergleich RR = 1,26 [0,78; 2,06] | Kein geringerer oder größerer Schaden |
| Thrombozytopenie (CTCAE Grad 3 oder 4) | Indirekter Vergleich RR = 0,03 [0,00; 0,23] Ergebnissicherheit: Anhaltspunkt | Geringerer Schaden mit Ausmaß nicht quantifizierbar |
| Erbrechen (CTCAE Grad 3 oder 4) | Indirekter Vergleich RR = 0,54 [0,03; 8,96] | Kein geringerer oder größerer Schaden |

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

CTCAE: Common Terminology Criteria of Adverse Events (Allgemeine Terminologiekriterien für unerwünschte Ereignisse); E: Eribulin; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; PFS: Progression-free Survival (Progressionsfreies Überleben); RR: Relatives Risiko; ZVT: zweckmäßige Vergleichstherapie.

Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen

Schlussfolgerung basierend auf dem direkten Vergleich von Eribulin mit DTIC

Tabelle 1- D: Übersicht zur Gesamtaussage zum Zusatznutzen von Eribulin

| Zusatznutzen | Größerer Schaden |
|--|------------------|
| Zusatznutzen erheblich <ul style="list-style-type: none"> • Gesamtüberleben • PFS • Soziales Funktionsniveau • UE Thrombozytopenie mit CTCAE Grad 3 oder 4 | - |
| Zusatznutzen beträchtlich <ul style="list-style-type: none"> • Insomnie | - |
| Zusatznutzen gering <ul style="list-style-type: none"> • Physisches Funktionsniveau | - |
| Zusatznutzen nicht quantifizierbar <ul style="list-style-type: none"> • EQ-5D Einzeldomäne Schmerzen / körperliche Beschwerden | - |

Zusammenfassend ergibt sich für Eribulin gegenüber der ZVT Dacarbazin ein Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen aufgrund der erheblichen Überlebenszeitverlängerung und verlängerten Zeit bis zur Progression, welche einhergeht mit konsistenten Vorteilen in der Lebensqualität, Morbidität und Verträglichkeit.

Schlussfolgerung basierend auf dem adjustierten indirekten Vergleich von Eribulin mit Trabectedin

Tabelle 1- E: Übersicht zur Gesamtaussage zum Zusatznutzen von Eribulin vs. Trabectedin

| Zusatznutzen | Größerer Schaden |
|---|------------------|
| Zusatznutzen erheblich <ul style="list-style-type: none"> • Gesamtüberleben | - |
| Zusatznutzen nicht quantifizierbar <ul style="list-style-type: none"> • Thrombozytopenie mit CTCAE Grad 3 oder 4 | - |

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Zusammenfassend ergibt sich damit für Eribulin im Vergleich zu Trabectedin aufgrund der deutlichen Vorteile im Gesamtüberleben zusammen mit einem Vorteil in der Verträglichkeit ein Anhaltspunkt für einen erheblichen Zusatznutzen.

Zusammenfassende Schlussfolgerung zum Zusatznutzen von Eribulin

Unter Berücksichtigung der Schwere dieser seltenen Tumorerkrankung mit infauster Prognose und der sehr begrenzten Zahl an Behandlungsmöglichkeiten verbunden mit dem dringenden Therapiebedarf ergibt sich in der Gesamtschau für Eribulin gegenüber der vom G-BA bestimmten ZVT ein Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen, basierend auf den Ergebnissen des direkten Vergleichs mit DTIC und des adjustierten indirekten Vergleichs mit Trabectedin. Die Bewertung beruht insbesondere auf der für den Wirksamkeitsendpunkt OS in der betrachteten Population der Patienten mit Liposarkom gezeigten nachhaltigen, bisher nicht erreichten großen deutlichen Verbesserung des therapielevanten Nutzens.

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) 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)

Definition und Krankheitsbeschreibung

Sarkome sind maligne Tumoren überwiegend mesenchymalen Ursprungs, die in WTS und Knochensarkome unterteilt werden. Über 80 % aller Sarkome entstehen im Weichteilgewebe, nur etwa 20 % im Knochen. Bei den WTS handelt es sich um eine heterogene Gruppe seltener Tumoren mit einer Häufigkeit von weniger als 1 % aller malignen Tumoren beim Erwachsenen und etwa 10 % bei Kindern / Jugendlichen. WTS können in allen Körperregionen auftreten. Am häufigsten betroffen sind die Extremitäten mit ca. 60 % (ca. 45 % untere und ca. 15 % obere Extremitäten), gefolgt von Peritoneum und Retroperitoneum mit 20 - 35 % sowie Körperstamm und Kopf-Hals-Region mit 15 - 20 %. Die WTS schließen alle malignen Tumoren mesenchymalen Ursprungs des extraskelletalen, nicht-epithelialen Gewebes ein, die meisten entstammen dem Fett-, Muskel-, peripheren Nerven- oder Bindegewebe. Liposarkome entstammen dem Binde- oder Fettgewebe. Ständige Fortschritte in der diagnostischen Molekularpathologie ermöglichen gegenwärtig die Differenzierung von rund 50 histologischen Subtypen mit sehr unterschiedlichem/n Wachstumsverhalten und Heilungsaussichten.

Die Wirksamkeit und Sicherheit von Eribulin wurde hauptsächlich bei Patienten mit Liposarkom und Leiomyosarkom untersucht. Liposarkome (ORPHA KennNummer 69078) sind als Orphan Disease im Verzeichnis der seltenen Krankheiten der Orphanet Berichtsreihe aufgeführt.

Trotz der Vielfalt der histologischen Subtypen haben WTS zahlreiche klinische und pathologische Gemeinsamkeiten. Im Frühstadium sind sie im Allgemeinen asymptomatisch, präsentieren sich als meist schmerzlose lokale Schwellungen oder Verhärtungen und gehen mit unspezifischen Beschwerden wie Abgeschlagenheit, Leistungsabfall und Gewichtsverlust einher. Den WTS gemeinsam ist das signifikante Risiko der Metastasierung zwischen 20 % und nahezu 100 %, abhängig vom histologischen Typen und dem Grad der Malignität. Die Metastasierungswege werden häufig von der Lokalisation des Primärtumors bestimmt. WTS der Extremitäten metastasieren in erster Linie über den Blutweg in die Lunge, retroperitoneale

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Sarkome (inkl. GIST) dagegen oftmals zunächst in die Leber. Regionäre Lymphknotenmetastasen sind beim WTS, mit Ausnahme z. B. des Synovialsarkoms, Rhabdomyosarkoms, Angiosarkoms oder Klarzellkarzinoms, eher selten (< 5 %).

Topografische Klassifikation

Der topografischen Klassifizierung des WTS wird der Lokalisationscode C49 (Bindegewebe, Subkutangewebe und sonstige Weichteile) entsprechend der deutschen Version der ICD-O (Internationale Klassifikation der Krankheiten für die Onkologie, engl. International Classification of Diseases for Oncology) zugrunde gelegt.

Histopathologisches Grading

Das Grading bezeichnet den Differenzierungsgrad eines Tumors bzw. den Grad seiner Malignität. Es wird anhand verschiedener histologischer Kriterien bestimmt, zu denen Zellularitätsgrad, zelluläre Pleomorphie oder Anaplasie, mitotoxische Aktivität, Nekrosegrad sowie Wachstum des Tumors zählen. Das Grading stellt anerkanntermaßen den wichtigsten Prognosefaktor für WTS im Erwachsenenalter dar. In der Vergangenheit wurden verschiedene Grading-Systeme für die histopathologische Beurteilung der WTS entwickelt. Die meisten sind dreistufige Systeme, z. B. die Graduierung nach Russell et al., die die Malignitätsgrade 1, 2 und 3 (niedrig-, mittel-, hochgradig) über Tumorgröße, Lymphknotenbeteiligung und externe Metastasen beurteilt, oder das Grading-System nach van Unnik, bei dem Mitoserate und Nekrosegrad zur Bestimmung der Malignitätsgrade 1 bis 3 herangezogen werden. Die beiden gegenwärtig am häufigsten eingesetzten, ebenfalls dreistufigen Systeme sind das Grading-System des US-amerikanischen National Cancer Institute (NCI) und das insbesondere im europäischen Raum gebräuchliche System der Fédération Nationale des Centres de Lutte Contre le Cancer (FNCLCC), der französischen Gesellschaft der Krebszentren. Während das NCI-System die Malignitätsgrade 1 bis 3 anhand einer Kombination histologischer Merkmale wie Typ/Subtyp, Mitosezahl, Nekrosegrad, Zellularität und Pleomorphie beurteilt, basiert das FNCLCC-System ausschließlich auf der zellulären Differenzierung, der Mitoserate und der Tumornekrose. Die Malignität wird bei einer Scoresumme von 2 - 3 als niedrig (Grad 1) sowie bei einer Scoresumme von 4 - 5 (Grad 2) und 6 - 8 (Grad 3) jeweils als hoch bewertet.

Klinische Klassifikation und Stadieneinteilung

Neben dem histopathologischen Differenzierungsgrad sind Tumorgröße und Tumorlokalisierung (oberflächlich / tief) weitere wesentliche prognostische sowie therapiebestimmende Faktoren. Gemeinsam bilden diese drei Kriterien die Basis für die Stadieneinteilung (Staging) nach dem sog. Tumor-Nodus-Metastasis-System (TNM-System)¹, das in den 1940er / 1950er Jahren von Pierre Denoix zur Stadienbestimmung maligner Tumoren entwickelt wurde und seither von der Union internationale contre le cancer (UICC) weitergeführt wird. Die TNM-Klassifikation stellt das in Europa gebräuchlichste Verfahren zur Klassifikation des Tumorstadiums dar. Im Gegensatz zum dreistufigen FNCLCC-System

¹ TNM: T = Tumor (Ausdehnung (Ort und Größe) des Primärtumors, N = Nodus (Fehlen bzw. Vorhandensein regionärer Lymphknotenmetastasen, M = Metastasis (Fehlen bzw. Vorhandensein von Fernmetastasen)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

ist das TNM-System generell vierstufig mit einer niedrigen Malignität bei Grad 1 und Grad 2 bzw. einer hohen Malignität bei Grad 3 und Grad 4. Im Bestreben einer internationalen Vereinheitlichung wurden die Richtlinien für die Tumorklassifikation und Stadieneinteilung der UICC mit denjenigen des American Joint Committee on Cancer (AJCC) in ihren jeweils jüngsten Ausgaben in weitgehende Übereinstimmung gebracht. Geringfügige Unterschiede finden sich in der Zuordnung einzelner histologischer Subtypen zu den WTS. Die Stadieneinteilung nach der UICC / AJCC-Klassifikation ist abhängig vom Tumortyp.

Ursachen und Verlauf

Die Ätiologie der WTS ist weitgehend unbekannt. Obwohl die meisten Formen spontan und ohne erkennbare Ursache entstehen, gibt es Risikofaktoren, die die Entwicklung beeinflussen können, deren Bedeutung aber bislang nicht endgültig geklärt ist. Zu den möglichen Risikofaktoren zählen:

- Strahlenexposition,
- Virusinfektionen (z. B. Humanes Herpesvirus 8 (HHV-8) oder Epstein-Barr-Virus (HHV-4)),
- Immunschwäche,
- Genmutationen (z. B. häufig p53, auch KIT oder NF1),
- Schadstoffexposition (z. B. Chlorphenole, Polyvinylchlorid (PVC), Asbest),
- Zunehmendes Alter.

Auch eine genetische Prädisposition wird als mögliche Ursache für die Entstehung von WTS diskutiert, da sie gehäuft bei Personen mit Erbkrankheiten wie Neurofibromatose Typ I, Retinoblastom, Li-Fraumeni-Syndrom, Gardner-Syndrom oder Maffucci-Syndrom auftreten.

Die Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO) gibt folgende geschätzte 5-Jahresüberlebensraten in Abhängigkeit von UICC / AJCC-Stadium und Körperlokalisation an (Tabelle 1- F: Jahresüberlebensraten):

Tabelle 1- F: Jahresüberlebensraten

| 5-Jahresüberlebensraten | | | |
|--|-----------|-------------------------|-----------|
| UICC /AJCC-Stadium | | Lokalisation | |
| Stadium 1 | 85 - 96 % | Extremität | 70 - 75 % |
| Stadium 2 | 72 - 78 % | Retro-/intraoperitoneal | 50 % |
| Stadium 3 | 50 % | Kopf-Hals | 30 - 40 % |
| Stadium 4 | 10 % | | |
| (DGHO 2011), modifiziert AJCC: American Joint Committee on Cancer; UICC: Union internationale contre le cancer (Internationale Vereinigung gegen Krebs) | | | |

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Bei metastasiertem WTS wird die mediane Überlebenszeit ab dem Zeitpunkt der Diagnose der Metastasen mit etwa 12 Monaten angegeben. Zu einem ähnlichen Ergebnis kommen Judson et al. in einer randomisierten kontrollierten Studie (randomized controlled trial, RCT) der European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC), die an über 500 Patienten mit lokal fortgeschrittenem, nicht resezierbarem oder metastasiertem WTS eine mediane Überlebenszeit von 13 bis 14 Monaten beobachteten.

Alters- und geschlechtsspezifische Besonderheiten

Aufgrund des heterogenen Erscheinungsbildes der WTS sind klare alters- oder geschlechtsspezifische Differenzierungen schwierig. Folgende Unterschiede nach Altersstufen und / oder Geschlecht beim WTS allgemein und für bestimmte Subtypen werden in der einschlägigen Literatur beschrieben:

- Männer sind etwas häufiger betroffen als Frauen.
- WTS treten, wie fast alle malignen Tumoren, mit zunehmendem Alter häufiger auf. Das durchschnittliche Alter bei Diagnosestellung wird mit 65 Jahren angegeben.
- Bei älteren Menschen dominieren Liposarkome und Leiomyosarkome.

Behandlung

Die Behandlungsstrategie beim WTS (kurativ oder palliativ) wird von Tumorstadium und den Prognosefaktoren bestimmt. Generell gilt eine Prognose als umso günstiger, je früher ein WTS diagnostiziert wird. Neben einem zeitnahen Therapiebeginn ist darüber hinaus die Behandlung in spezialisierten, interdisziplinär arbeitenden Zentren mit einer hohen Zahl an WTS-Patienten entscheidend zur Verbesserung der Überlebensrate. Insbesondere Patienten mit großen (> 10 cm), hochmalignen Tumoren oder Tumoren im Bereich des Körperstamms oder Retroperitoneums sollten ausschließlich in Zentren mit hohen Fallzahlen versorgt werden.

Eine optimale Therapie verfolgt zwei Ziele, zum einen die lokoregionale Tumorkontrolle und zum anderen die Prävention bzw. Therapie einer Fernmetastasierung. Im Vordergrund stehen dabei in erster Linie das Langzeitüberleben und der maximale Funktionserhalt. Als Behandlungsoptionen kommen operative Therapie (Resektion oder Amputation) und nichtoperative Therapie (Strahlentherapie, Chemotherapie) in Betracht.

Fortgeschrittenes WTS

Die Wahl der besten Behandlungsstrategie beim fortgeschrittenen oder metastasierten WTS sollte aufgrund der komplexen klinischen und histopathologischen Präsentation grundsätzlich im multidisziplinären Rahmen getroffen werden. Vielfach kommt lediglich eine palliative Therapie infrage mit dem obersten Ziel der Erhaltung der Lebensqualität (Schmerzlinderung, Funktionserhalt). Etwa die Hälfte der Patienten entwickeln Fernmetastasen und sterben innerhalb eines Jahres nach deren Diagnose.

Zur Behandlung der in diesem Dossier dargestellten Zielpopulation mit chemotherapeutisch vorbehandeltem, nicht resezierbarem, fortgeschrittenem oder metastasiertem Liposarkom

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

kommt in erster Linie die systemische Chemotherapie als Behandlungsoption in Betracht. In Deutschland sind im Anwendungsgebiet von Eribulin folgende Wirkstoffe zugelassen: Dacarbazin, Ifosfamid und Trabectedin.

Empfohlenes Erstlinientherapeutikum ist das Anthrazyklin Doxorubicin in Monotherapie oder in Kombination mit Ifosfamid bei einer Reihe von WTS-Subtypen, zu denen auch das Liposarkom zählt. Neben der Erstlinientherapie mit Doxorubicin ist auch eine Erstlinientherapie mit Epirubicin, einem weiteren Anthrazyklin, das in Monotherapie oder Kombination als Erstlinientherapeutikum zugelassen ist, möglich.

Bei Versagen der Erstlinientherapie mit Doxorubicin allein oder in Kombination mit Ifosfamid oder bei Kontraindikation gegen eine anthrazyklinbasierte Therapie sind weitere Behandlungsoptionen begrenzt, eine allgemein akzeptierte Standardtherapie nach der Erstlinientherapie existiert bisher nicht. Für Patienten im Anwendungsgebiet von Eribulin, d. h. erwachsene Patienten mit nicht resezierbarem Liposarkom, die wegen einer fortgeschrittenen oder metastasierten Tumorerkrankung eine Vorbehandlung mit einer Anthrazyklin enthaltenden Therapie (sofern sie geeignet war) erhalten haben - listen die internationalen Leitlinien folgende Wirkstoffe auf: Dacarbazin, Ifosfamid und Trabectedin.

Dacarbazin (Dimethyl Triazenoimidazol Carboxamid, DTIC) wird in der zweiten oder in späteren Behandlungslinien eingesetzt. Wirksamkeit und Sicherheit wurden in einer klinischen Phase 2-Studie abgebildet, in der 113 Patienten mit vorbehandeltem, fortgeschrittenem WTS Dacarbazin entweder in Monotherapie oder in Kombination mit Gemcitabin erhielten. Der seit Jahrzehnten allgemein anerkannte Status von Dacarbazin als zweckmäßige Therapieoption zur Behandlung des fortgeschrittenen oder metastasierten WTS nach Versagen der Standardtherapie mit Doxorubicin und / oder Ifosfamid wurde durch die mit den Gesundheitsbehörden European Medicines Agency (EMA) und Food and Drug Administration (FDA) abgestimmte Aufnahme von DTIC als Vergleichstherapie in hochwertigen, multinational durchgeführten pivotalen RCT durch umfassende hochwertige Evidenz abgesichert .

Ifosfamid kommt bei Nichtansprechen auf Doxorubicin als Zweitlinien- und bei Doxorubicin-Kontraindikation auch als Erstlinientherapeutikum in Betracht. Eine randomisierte Phase 2-Studie untersuchte das Wirksamkeits- und Sicherheitsprofil von zwei unterschiedlichen Dosierungsregimen von Ifosfamid in der Erst- und Zweitlinientherapie an 182 Patienten mit fortgeschrittenem, metastasiertem WTS. Die deutsche Leitlinie empfiehlt den Einsatz von Ifosfamid im Rahmen möglicher Therapiealgorithmen mit dem Hinweis, dass die Reihenfolge der gelisteten Substanzen / Kombinationen keine Therapiesequenzen präjudiziert.

Trabectedin ist als Zweit- oder Drittlinientherapeutikum bei fortgeschrittenem metastasiertem WTS europaweit zugelassen. Die Wirksamkeit wurde insbesondere in der Behandlung von Leiomyosarkom und Liposarkom nachgewiesen. In einer jüngst publizierten randomisierten Phase 3-Studie an 518 Patienten mit metastasiertem Liposarkom oder Leiomyosarkom, die in der Mehrzahl mit zwei verschiedenen Chemotherapieregimen vorbehandelt worden waren, wurden Wirksamkeit und Sicherheit von Trabectedin im Vergleich zu Dacarbazin dargestellt.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Es gibt keine explizite Empfehlung für einen konkreten, nach Therapielinien differenzierten Therapiealgorithmus für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit nicht resezierbarem Liposarkom, die wegen einer fortgeschrittenen oder metastasierten Tumorerkrankung eine Vorbehandlung mit einer Anthrazyklin enthaltenden Therapie (sofern sie geeignet war) erhalten haben. Vielmehr stimmen die Leitlinien betreffend der einzusetzenden Wirkstoffe im Anwendungsgebiet des vorbehandelten Liposarkoms nahezu vollständig überein.

Charakterisierung der Zielpopulation

Eribulin (Halaven[®]), ein Inhibitor der Mikrotubulus-Dynamik, ist gemäß Fachinformation ebenfalls angezeigt zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit nicht resezierbarem Liposarkom, die wegen einer fortgeschrittenen oder metastasierten Tumorerkrankung eine Vorbehandlung mit einer Anthrazyklin enthaltenden Therapie (sofern sie geeignet war) erhalten haben. Die Zielpopulation wird in einer pivotalen multizentrischen, randomisierten, aktiv-kontrollierten, offenen Phase 3-Studie zur Beurteilung von Wirksamkeit und Sicherheit von Eribulin im Vergleich zu Dacarbazin bei chemotherapeutisch vorbehandelten Patienten mit fortgeschrittenem, inoperablem oder metastasiertem Leiomyosarkom oder Liposarkom abgebildet.

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)

Aufgrund der Schwere dieser seltenen Tumorerkrankung und der begrenzten Zahl an Behandlungsmöglichkeiten besteht ein dringender Bedarf an weiteren Therapieoptionen für Patienten mit nicht resezierbarem, fortgeschrittenem oder metastasierten Liposarkom, deren Wirksamkeit und Verträglichkeit durch hochwertige Evidenz aus RCT belegt ist. Dabei sollte neben einer statistisch signifikanten und klinisch relevanten Verlängerung des Gesamtüberlebens (Overall Survival, OS) als einem herausragenden Therapieziel auch ein vorhersehbares und beherrschbares Sicherheitsprofil sowie der Erhalt der Lebensqualität nachgewiesen werden.

Sharma et al. kommen in ihrem systematischen Review zu der Schlussfolgerung, dass die Evidenz aus RCT für die medikamentöse Behandlung des fortgeschrittenen WTS ab der 2. Behandlungslinie stark limitiert ist; lediglich sechs RCT, davon nur eine Phase 3- und fünf Phase 2-Studien, konnten identifiziert werden. Sharma und Kollegen stellen in ihrem Review ebenfalls fest, dass nur in einem RCT überhaupt ein Überlebensvorteil gezeigt werden konnte (GEIS Studie), wobei zu berücksichtigen ist, dass es sich hierbei um eine Phase 2-Studie handelt, deren primärer Endpunkt nicht der Nachweis einer Verbesserung des Gesamtüberlebens war. Um die Ergebnisse dieser Studie zu bestätigen, bedarf es einer speziell für diesen Zweck ausgelegten Phase 3-Studie. Dies entspricht der Schlussfolgerung, die die Autoren der Originalpublikation zur GEIS Studie selbst ziehen. Erst seit kurzem liegen Ergebnisse aus zwei weiteren hochwertigen, multinational durchgeführten pivotalen RCT vor,

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

die diese Evidenzlage zumindest für die Subtypen Liposarkom und Leiomyosarkom deutlich verbessern.

Dennoch sind sowohl die Behandlungsalternativen als auch die Evidenzlage zur Behandlung von WTS, weiterhin sehr begrenzt, insbesondere für das Liposarkom, das eine Orphan Disease repräsentiert. Daher besteht ein dringender Bedarf an weiteren Therapieoptionen für Patienten mit dieser seltenen, im fortgeschrittenen Stadium fast ausschließlich nur noch palliativ behandelbaren Tumorerkrankung.

Eribulin kann diesen Bedarf insofern decken, als es das erste Präparat ist, für das im direkten Vergleich mit einer im Anwendungsgebiet fest etablierten Therapie ein klinisch hochrelevanter Überlebensvorteil nachgewiesen wurde. In der pivotalen klinischen Phase 3-Studie (Studie 309) an chemotherapeutisch vorbehandelten Patienten mit progredientem Liposarkom konnte für Eribulin im Vergleich zu Dacarbazin eine statistisch signifikant und klinisch relevant bessere Wirksamkeit bezogen auf das Gesamtüberleben als dem primären Endpunkt (15,6 Monate in der Eribulin-Gruppe vs. 8,4 Monate in der Dacarbazin-Gruppe, HR 0,51 [0,35; 0,75]) nachgewiesen werden. Das insgesamt vorhersehbare und beherrschbare Toxizitätsprofil entsprach den bisherigen Erfahrungen mit Eribulin im bereits seit Mai 2011 zugelassenen Anwendungsgebiet des vorbehandelten lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Brustkrebses. Unerwartete neue Sicherheitsaspekte ergaben sich aus der Studie 309 nicht.

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 3.2.4)

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

| Anwendungsgebiet | | Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation |
|--|--|--|
| Kodierung ^a | Kurzbezeichnung | |
| B | Eribulin (Halaven [®]): Erwachsenen Patienten mit nicht resezierbarem Liposarkom, die wegen einer fortgeschrittenen oder metastasierten Tumorerkrankung eine Vorbehandlung mit einer Anthrazyklin enthaltenden Therapie (sofern sie geeignet war) erhalten haben. | UG: 28 - 70 OG: 102 - 153 |
| a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; OG: Obergrenze; UG: Untergrenze | | |

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 3.2.5 und Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.3)

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 ^a | Kurzbezeichnung | | | |
| B | Eribulin (Halaven [®]): Erwachsene Patienten mit nicht resezierbarem Liposarkom, die wegen einer fortgeschrittenen oder metastasierten Tumorerkrankung eine Vorbehandlung mit einer Anthrazyklin enthaltenden Therapie (sofern sie geeignet war) erhalten haben. | Erwachsene Patienten mit nicht resezierbarem Liposarkom, die wegen einer fortgeschrittenen oder metastasierten Tumorerkrankung eine Vorbehandlung mit einer Anthrazyklin enthaltenden Therapie (sofern sie geeignet war) erhalten haben. | Erheblicher Zusatznutzen | UG: 28 - 70 OG: 102 - 153 |
| a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; OG: Obergrenze; UG: Untergrenze | | | | |

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 | Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro |
|--|---|--|--|
| Kodierung ^a | Kurzbezeichnung | | |
| B | Eribulin (Halaven [®]): Erwachsene Patienten mit nicht resezierbarem Liposarkom, die wegen einer fortgeschrittenen oder metastasierten Tumorerkrankung eine Vorbehandlung mit einer Anthrazyklin enthaltenden Therapie (sofern sie geeignet war) erhalten haben. | 38.970,46 | UG: 1.091.172,88 bis 2.727.932,20 OG: 3.974.986,92 bis 5.962.480,38 |
| a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; OG: Obergrenze; UG: Untergrenze | | | |

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.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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

| Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro |
|---|
| Untergrenze: 1.091.172,88 bis 2.727.932,20 |
| Obergrenze: 3.974.986,92 bis 5.962.480,38 |

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)

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 | Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro |
|--|--|--|--|--|
| Kodierung ^a | Kurzbezeichnung | | | |
| B | Eribulin (Halaven®): Erwachsene Patienten mit nicht resezierbarem Liposarkom, die wegen einer fortgeschrittenen oder metastasierten Tumorerkrankung eine Vorbehandlung mit einer Anthrazyklin enthaltenden Therapie (sofern sie geeignet war) erhalten haben. | Erwachsene Patienten mit nicht resezierbarem Liposarkom, die wegen einer fortgeschrittenen oder metastasierten Tumorerkrankung eine Vorbehandlung mit einer Anthrazyklin enthaltenden Therapie (sofern sie geeignet war) erhalten haben. | 38.970,46 | UG: 1.091.172,88 bis 2.727.932,20 OG: 3.974.986,92 bis 5.962.480,38 |
| a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; OG: Obergrenze; UG: Untergrenze | | | | |

Geben Sie in Tabelle 1-14 für das zu bewertende Arzneimittel die Summe der Jahrestherapiekosten (GKV insgesamt) über alle Anwendungsgebiete für Patientengruppen

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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)

| Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro |
|---|
| Untergrenze: 1.091.172,88 bis 2.727.932,20 |
| Obergrenze: 3.974.986,92 bis 5.962.480,38 |

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 | Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro |
|------------------------|---|--|--|---|---|
| Kodierung ^a | Kurzbezeichnung | | | | |
| B | „Fortgeschrittene Weichteilsarkome (ausgenommen: Mesotheliome, Kaposi-Sarkome) im Erwachsenenalter.“ | Dacarbazin (Detimedac®) | Erwachsene Patienten mit nicht resezierbarem Liposarkom, die wegen einer fortgeschrittenen oder metastasierten Tumorerkrankung eine Vorbehandlung mit einer Anthrazyklin enthaltenden Therapie (sofern sie geeignet war) erhalten haben. | 4.444,14 bis 5.681,40 | UG: 124.435,92 bis 397.698,00 OG: 453.302,28 bis 869.254,20 |
| B | „Weichteilsarkome (inkl. Osteosarkom und Rhabdomyosarkom) Zur Einzel- oder Kombinationschemotherapie des Rhabdomyosarkoms oder des Osteosarkoms nach Versagen der Standardtherapien. Zur Einzel- oder Kombinationschemotherapie anderer Weichteilsarkome nach Versagen der Chirurgie und Strahlentherapie. Ewing-Sarkom Zur Kombinationschemotherapie nach Versagen der zytostatischen Primärtherapie.“ | Ifosfamid (Holoxan®) | Erwachsene Patienten mit nicht resezierbarem Liposarkom, die wegen einer fortgeschrittenen oder metastasierten Tumorerkrankung eine Vorbehandlung mit einer Anthrazyklin enthaltenden Therapie (sofern sie geeignet war) erhalten haben. | 24-h Dauerinfusion: Alle 28 Tage: 6.035,20 bis 9777,45 Alle 21 Tage: 7.874,00 bis 12.781,35 | 24-h Dauerinfusion: Alle 28 Tage: UG: 168.985,60 bis 684.421,50 OG: 615.590,40 bis 1.495.949,85 Alle 21 Tage: UG: 220.472,00 bis 894.694,50 OG: 803.148,00 bis 1.955.546,55 |

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

| | | | | | |
|---|--|-------------------------|--|--|--|
| | | | | Fraktionierte Applikation: Alle 28 Tage: 18.364,45 bis 22.366,00 Alle 21 Tage: 24.015,05 bis 29.243,30 | Fraktionierte Applikation: Alle 28 Tage: UG: 514.204,60 bis 1.565.620,00 OG: 1.873.173,90 bis 3.421.998,00 Alle 21 Tage: UG: 672.421,40 bis 2.047.031,00 OG: 2.449.535,10 bis 4.474.224,90 |
| B | „...Behandlung von erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenem Weichteilsarkom nach Versagen von Anthrazyklinen und Ifosfamid, bzw. von Patienten, bei denen sich die Anwendung dieser Mittel nicht eignet. Die Wirksamkeitsdaten basieren vorwiegend auf Patienten mit Liposarkom und Leiomyosarkom.“ | Trabectedin (Yondelis®) | Erwachsene Patienten mit nicht resezierbarem Liposarkom, die wegen einer fortgeschrittenen oder metastasierten Tumorerkrankung eine Vorbehandlung mit einer Anthrazyklin enthaltenden Therapie (sofern sie geeignet war) erhalten haben. | 125.935,07 | UG: 3.526.181,96 bis 8.815.454,90 OG: 12.845.377,1 4 bis 19.268.065,7 1 |
| a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. bzw.: beziehungsweise; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; h: Stunde(n); inkl.: inklusive; OG: Obergrenze; UG: Untergrenze | | | | | |

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 folgenden Anforderungen an die qualitätsgesicherte Anwendung von Eribulin wurden der aktuell gültigen Fachinformation von Halaven[®] (Eribulin) mit Stand Mai 2016 übernommen.

Qualifikation der Ärzte und Ärztinnen

Die Halaven[®]-Behandlung darf nur unter der Aufsicht eines qualifizierten Arztes mit Erfahrung in der fachgerechten Anwendung von zytotoxischen Arzneimitteln erfolgen.

Dosierung, Art, und Dauer der Anwendung

Dosierung

Die empfohlene Dosis Eribulin als gebrauchsfertige Lösung beträgt 1,23 mg/m², die an den Tagen 1 und 8 jedes 21-Tage-Zyklus jeweils über eine Dauer von 2 bis 5 Minuten intravenös gegeben werden sollte.

Zur Beachtung

In der EU bezieht sich die empfohlene Dosis auf die Base des wirksamen Bestandteils Eribulin. Die Berechnung der einem Patienten zu verabreichenden individuellen Dosis muss sich auf die Stärke der gebrauchsfertigen Lösung beziehen, die 0,44 mg/ml Eribulin enthält, und auf die Dosisempfehlung von 1,23 mg/m². Die weiter unten aufgeführten Empfehlungen für die Reduktion der Dosis beziehen sich ebenfalls auf die zu verabreichende Dosis Eribulin basierend auf der Stärke der gebrauchsfertigen Lösung.

In den zulassungsrelevanten Studien, den entsprechenden Publikationen und in einigen anderen Regionen, wie z. B. in den USA und in der Schweiz, bezieht sich die empfohlene Dosis auf das Salz (Eribulinmesilat).

Da es zu Übelkeit und Erbrechen kommen kann, sollte eine antiemetische Prophylaxe, einschließlich Kortikosteroiden, in Erwägung gezogen werden.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Dosisverzögerung während der Behandlung

Die Gabe von Halaven® an den Tagen 1 oder 8 soll verschoben werden, wenn folgende Gründe vorliegen:

- Absolute Neutrophilenzahl (ANC) $< 1 \times 10^9/l$
- Thrombozyten $< 75 \times 10^9/l$
- Nicht-hämatologische Toxizitäten 3. oder 4. Grades

Dosisreduktion während der Behandlung

Die nachfolgende Tabelle enthält Empfehlungen für Dosisreduktionen bei der Weiterbehandlung mit Eribulin. Wenn die Eribulindosis einmal gesenkt worden ist, soll sie nicht wieder erhöht werden.

Tabelle 1- G: Empfehlungen für Dosisreduktionen

| Nebenwirkung nach der vorangegangenen Halaven® Gabe | Empfohlene Dosis Eribulin |
|---|-------------------------------------|
| Hämatologisch: | |
| ANC $< 0,5 \times 10^9/l$ für mehr als 7 Tage | 0,97 mg/m ² |
| ANC $< 1 \times 10^9/l$ Neutropenie mit Fieber oder einer Infektion als Komplikation | |
| Thrombozyten $< 25 \times 10^9/l$ Thrombozytopenie | |
| Thrombozyten $< 50 \times 10^9/l$ Thrombozytopenie mit einer Blutung als Komplikation oder Notwendigkeit einer Blut- oder Thrombozytentransfusion | |
| Nicht-hämatologisch: | |
| Jede Nebenwirkung 3. oder 4. Grades im vorangegangenen Zyklus | |
| Wiederauftreten hämatologischer oder nicht-hämatologischer Nebenwirkungen der oben genannten Art | |
| Trotz Dosisreduktion auf 0,97 mg/m ² | 0,62 mg/m ² |
| Trotz Dosisreduktion auf 0,62 mg/m ² | Ein Absetzen der Behandlung erwägen |
| Fachinformation Halaven® (Eisai Europe 2016) | |

*Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion**Eingeschränkte Leberfunktion auf Grund von Metastasen*

Die empfohlene Dosis Eribulin bei Patienten mit leicht eingeschränkter Leberfunktion (Child-Pugh A) beträgt 0,97 mg/m² und wird an den Tagen 1 und 8 eines 21-Tage-Zyklus jeweils für eine Dauer von 2 bis 5 Minuten intravenös gegeben. Die empfohlene Dosis Eribulin bei Patienten mit mittelschwer eingeschränkter Leberfunktion (Child-Pugh B) beträgt 0,62 mg/m² und wird an den Tagen 1 und 8 eines 21-Tage-Zyklus jeweils für eine Dauer von 2 bis 5 Minuten intravenös gegeben. Untersuchungen bei schwer eingeschränkter Leberfunktion

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

(Child-Pugh C) wurden nicht durchgeführt, aber es ist davon auszugehen, dass eine stärkere Dosisreduktion notwendig ist, wenn Eribulin bei solchen Patienten angewendet wird.

Eingeschränkte Leberfunktion aufgrund von Zirrhose

Es liegen keine Untersuchungen zu dieser Patientengruppe vor. Die oben genannten Dosen können bei leichter bis mittelschwerer Einschränkung der Leberfunktion angewendet werden, aber eine engmaschige Überwachung ist ratsam, da möglicherweise Dosisanpassungen notwendig sind.

Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion

Bei manchen Patienten mit mittelschwer bis schwer eingeschränkter Nierenfunktion (Creatinin-clearance < 50 ml/min) kann die Eribulinexposition erhöht und daher eine Dosisreduktion erforderlich sein. Bei allen Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion wird zur Vorsicht und zu einer engmaschigen Sicherheitsüberwachung geraten (siehe Abschnitt 5.2).

Ältere Patienten

Es bestehen keine Empfehlungen für altersspezifische Dosisanpassungen bei diesen Patienten (siehe Abschnitt 4.8).

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Halaven® bei Kindern ab der Geburt bis zum Alter von 18 Jahren bei Weichteilsarkom ist bisher noch nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

Art der Anwendung

Halaven® ist für die intravenöse Anwendung vorgesehen. Die Dosis kann in bis zu 100 ml isotonischer Natriumchloridlösung verdünnt werden. Sie darf nicht mit 5 %iger Glucoselösung zur Infusion verdünnt werden. Hinweise zur Verdünnung des Arzneimittels vor der Anwendung, siehe Abschnitt 6.6. Vor der Anwendung muss für einen guten peripheren Zugang oder einen frei zugänglichen Zentralvenenkatheter gesorgt sein. Es gibt keine Anhaltspunkte dafür, dass Eribulinmesilat eine blasenbildende oder hautreizende Substanz ist. Im Fall einer Extravasation ist eine symptomatische Behandlung durchzuführen. Informationen zur Handhabung von zytotoxischen Arzneimitteln, siehe Abschnitt 6.6.

Gegenanzeigen

– Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile

– Stillzeit

Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung*Hämatologie*

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Myelosuppression ist dosisabhängig und manifestiert sich vorwiegend in Form einer Neutropenie (Abschnitt 4.8). Vor der Gabe jeder Dosis Eribulin sollte bei allen Patienten ein Differential-Blutbild angefertigt werden. Eine Eribulinbehandlung sollte nur bei Patienten mit ANC-Werten $\geq 1,5 \times 10^9/l$ und Thrombozyten $> 100 \times 10^9/l$ eingeleitet werden.

Bei $< 5 \%$ der Patienten, die mit Eribulin behandelt wurden, trat eine febrile Neutropenie auf. Patienten mit febriler Neutropenie, schwerer Neutropenie oder Thrombozytopenie sollten entsprechend den Empfehlungen in Abschnitt 4.2 behandelt werden.

Patienten mit Alanin-Aminotransferase (ALT) oder Aspartat-Aminotransferase (AST) $> 3 \times$ oberer Normwert (ULN) zeigten eine höhere Inzidenz von Neutropenie 4. Grades und febriler Neutropenie. Patienten mit Bilirubin $> 1,5 \times$ ULN haben ebenfalls eine höhere Inzidenz von Neutropenie 4. Grades und febriler Neutropenie, auch wenn darüber bisher nur wenig Daten vorliegen.

Es liegen Berichte über Fälle von febriler Neutropenie, neutropenischer Sepsis, Sepsis und septischem Schock mit tödlichem Verlauf vor.

Eine schwere Neutropenie kann durch die Anwendung von Granulozyten-Kolonie stimulierendem Faktor (G-CSF) oder einer vergleichbaren Substanz nach dem Ermessen des Arztes in Übereinstimmung mit den relevanten Leitlinien behandelt werden (siehe Abschnitt 5.1).

Periphere Neuropathie

Die Patienten sollten engmaschig auf Anzeichen für eine periphere motorische oder sensorische Neuropathie überwacht werden. Die Entwicklung einer schweren peripheren Neurotoxizität erfordert ein Hinausschieben der Gabe oder eine Reduktion der Dosis (siehe Abschnitt 4.2).

In klinischen Prüfungen wurden Patienten mit einer vorbestehenden Neuropathie größer als Grad 2 ausgeschlossen. Patienten mit einer vorbestehenden Neuropathie Grad 1 oder 2 zeigten keine größere Wahrscheinlichkeit für die Entwicklung neuer oder sich verschlimmernder Symptome als Studienteilnehmer ohne diese Erkrankung.

QT-Verlängerung

In einer unkontrollierten, offenen EKG Studie an 26 Patienten wurde eine QT-Verlängerung an Tag 8 beobachtet, welche unabhängig von der Eribulinkonzentration auftrat; während an Tag 1 keine QT-Verlängerung zu verzeichnen war. Ein EKG Monitoring wird empfohlen bei Therapie von Patienten mit Herzinsuffizienz, Bradyarrhythmie oder gleichzeitiger Behandlung mit Arzneimitteln die das QT-Intervall verlängern, inklusive Antiarrhythmika Klasse Ia und III sowie Elektrolytstörungen. Eine Hypokaliämie oder Hypomagnesiämie sollte vor der Einleitung einer Therapie mit Eribulin korrigiert und diese Elektrolyte sollten während der Therapie regelmäßig überprüft werden. Bei Patienten mit einem kongenitalen Long-QT-Syndrom sollte eine Behandlung mit Eribulin vermieden werden.

Sonstige Bestandteile

Dieses Arzneimittel enthält geringe Mengen an Ethanol (Alkohol), weniger als 100 mg pro Dosis.

Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Halaven[®] sollte während der Schwangerschaft nicht angewendet werden, wenn es nicht unbedingt notwendig ist, und dann nur nach einer sorgfältigen Abwägung der Bedürfnisse der Mutter und des Risikos für den Feten.

Frauen im gebärfähigen Alter sind darauf hinzuweisen, dass sie eine Schwangerschaft vermeiden müssen, während sie selbst oder ihr männlicher Partner mit Halaven[®] behandelt werden, und dass sie während der Behandlung sowie für bis zu 3 Monate nach der Behandlung eine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden müssen.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Eribulin / Metabolite beim Menschen oder beim Tier in die Muttermilch übergehen. Ein Risiko für das Neugeborene / Kind kann nicht ausgeschlossen werden und daher darf Halaven[®] während der Stillzeit nicht angewendet werden (siehe Abschnitt 4.3).

Fertilität

Männliche Patienten sollten sich vor der Behandlung bezüglich der Konservierung von Spermata beraten lassen, da die Möglichkeit einer irreversiblen Unfruchtbarkeit durch die Behandlung mit Halaven[®] besteht.

Überdosierung

Es ist kein Antidot für eine Eribulinüberdosierung bekannt. Im Fall einer Überdosierung muss der Patient engmaschig überwacht werden. Die Behandlung einer Überdosierung sollte unterstützende medizinische Maßnahmen zur Kontrolle der auftretenden klinischen Manifestationen beinhalten.

Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Eribulin wird vorwiegend (bis zu 70 %) über die Galle ausgeschieden. Es ist bisher nicht bekannt, welches Transportprotein an diesem Prozess beteiligt ist. Eribulin ist kein Substrat von Transportern für BCRP (Brustkrebsresistenzprotein), organische Anionen (OAT1, OAT3, OATP1B1, OATP1B3), MRP2 und MRP4 (Multidrug-Resistenzproteine) oder BSEP (Gallensalz-Exportpumpe).

Mit CYP3A4-Hemmern und -Induktoren sind keine Arzneimittelwechselwirkungen zu erwarten. Die Eribulin-Exposition (AUC und C_{max}) wurde von Ketoconazol, einem CYP3A4- und Pgp-Inhibitor, und Rifampicin, einem CYP3A4-Induktor, nicht beeinflusst.

Wirkungen von Eribulin auf die Pharmakokinetik anderer Arzneimittel

In-vitro-Daten haben gezeigt, dass Eribulin eine schwache Hemmwirkung auf das für die Metabolisierung von Wirkstoffen wichtige Enzym CYP3A4 hat. In-vivo-Daten liegen dazu nicht vor. Bei gleichzeitiger Anwendung von Substanzen mit einem engen therapeutischen Fenster, die hauptsächlich über den von CYP3A4 vermittelten Stoffwechselweg eliminiert werden (wie z. B. Alfentanil, Ciclosporin, Ergotamin, Fentanyl, Pimozid, Chinidin, Sirolimus, Tacrolimus), ist Vorsicht geboten und es wird empfohlen, den Patienten auf unerwünschte Ereignisse zu überwachen.

In den klinisch relevanten Konzentrationen übt Eribulin keine hemmende Wirkung auf die CYP-Enzyme CYP1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6 oder 2E1 aus.

In klinisch relevanten Konzentrationen führte Eribulin nicht zu einer Hemmung der von den Transportern BCRP, OCT1, OCT2, OAT1, OAT3, OATP1B1 und OATP1B3 vermittelten Aktivität.

Weitere ausführliche Informationen sind bitte der vollständigen, aktuellen und verbindlichen Fachinformation zu entnehmen. Die Fachinformation ist bei einer Behandlung mit Eribulin unbedingt zu beachten. Die für den Stand dieses Nutzendossiers (Stand: Mai 2016) relevante Fachinformation ist Modul 5 beigelegt.

Für die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen bestehen keine von den zuvor genannten abweichende Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.

Bedingungen für das Inverkehrbringen

Die folgende Beschreibung wurde aus dem Anhang II des European Assessment Reports (EPAR) – Product Information übernommen.

II B: Bedingungen oder Beschränkungen für die Abgabe und den Gebrauch

Arzneimittel auf eingeschränkte ärztliche Verschreibung.

II C: Sonstige Bedingungen und Auflagen der Genehmigung für das Inverkehrbringen

- Regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte

Die Anforderungen an die Einreichung von regelmäßig aktualisierten Unbedenklichkeitsberichten für dieses Arzneimittel sind in der nach Artikel 107 c Absatz 7

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

der Richtlinie 2001/83/EG vorgesehenen und im europäischen Internetportal für Arzneimittel veröffentlichten Liste der in der Union festgelegten Stichtage (EURD-Liste) - und allen künftigen Aktualisierungen - festgelegt.

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen legt den ersten regelmäßig aktualisierten Unbedenklichkeitsbericht für dieses Arzneimittel innerhalb von 6 Monaten nach der Zulassung vor.

Für die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen bestehen keine von den zuvor genannten abweichende Bedingungen für das Inverkehrbringen.