

Dokumentvorlage, Version vom 18.04.2013

# Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

*Eribulin (Halaven<sup>®</sup>)*

Eisai GmbH

**Modul 2**

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel,  
zugelassene Anwendungsgebiete

Stand: 30.05.2016

# Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>Inhaltsverzeichnis</b> .....	<b>1</b>
<b>Tabellenverzeichnis</b> .....	<b>2</b>
<b>Abbildungsverzeichnis</b> .....	<b>3</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis</b> .....	<b>4</b>
<b>2 Modul 2 – allgemeine Informationen</b> .....	<b>5</b>
2.1 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel .....	5
2.1.1 Administrative Angaben zum Arzneimittel .....	5
2.1.2 Angaben zum Wirkmechanismus des Arzneimittels.....	6
2.2 Zugelassene Anwendungsgebiete .....	10
2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht.....	10
2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete .....	14
2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2 .....	18
2.4 Referenzliste für Modul 2 .....	19

**Tabellenverzeichnis**

	<b>Seite</b>
Tabelle 2-1: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel .....	5
Tabelle 2-2: Pharmazentralnummern und Zulassungsnummern für das zu bewertende Arzneimittel.....	6
Tabelle 2-3: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht .....	11
Tabelle 2-4: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels .....	15

**Eigene Tabellen**

Tabelle 2-A: Kurzübersicht zum Vergleich der Wirkmechanismen der Wirkstoffe zur Behandlung des WTS.....	9
---	---

### **Abbildungsverzeichnis**

**Seite**

Es liegen keine Einträge für das Abbildungsverzeichnis vor.

**Abkürzungsverzeichnis**

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
ATC-Code	Anatomical Therapeutic Chemical / Defined Daily Dose Classification (Anatomisch-therapeutisch-chemisches Klassifikationssystem)
DNA	Deoxyribonucleic Acid (Desoxyribonukleinsäure)
EMA	European Medicines Agency
EPAR	European Public Assessment Report
et al.	Et alii, et aliae (und andere)
EU	Europäische Union
G2/M Zell-Zyklus	Interphase/Mitose Phase Zell-Zyklus
HER2	Human epidermal growth factor receptor 2
KI	Konfidenzintervall
m	Meter
mg	Milligramm
ml	Milliliter
OS	Overall Survival (Gesamtüberleben)
PFS	Progression-free Survival (Progressionsfreies Überleben)
PZN	Pharmazentralnummer
TPC	Treatment of Physician's Choice (Behandlung nach Maßgabe des Arztes)
WTS	Weichteilsarkom / Weichteilsarkome

## 2 Modul 2 – allgemeine Informationen

Modul 2 enthält folgende Informationen:

- Allgemeine Angaben über das zu bewertende Arzneimittel (Abschnitt 2.1)
- Beschreibung der Anwendungsgebiete, für die das zu bewertende Arzneimittel zugelassen wurde (Abschnitt 2.2); dabei wird zwischen den Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht, und weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebieten unterschieden.

Alle in den Abschnitten 2.1 und 2.2 getroffenen Aussagen sind zu begründen. Die Quellen (z. B. Publikationen), die für die Aussagen herangezogen werden, sind in Abschnitt 2.4 (Referenzliste) eindeutig zu benennen. Das Vorgehen zur Identifikation der Quellen ist im Abschnitt 2.3 (Beschreibung der Informationsbeschaffung) darzustellen.

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

### 2.1 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

#### 2.1.1 Administrative Angaben zum Arzneimittel

*Geben Sie in Tabelle 2-1 den Namen des Wirkstoffs, den Handelsnamen und den ATC-Code für das zu bewertende Arzneimittel an.*

Tabelle 2-1: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

<b>Wirkstoff:</b>	<b>Eribulin</b>
<b>Handelsname:</b>	<b>Halaven<sup>®</sup></b>
<b>ATC-Code:</b>	<b>L01XX41</b>
Anatomical Therapeutic Chemical / Defined Daily Dose Classification (Anatomisch-therapeutisch-chemisches Klassifikationssystem)	

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-2 an, welche Pharmazentralnummern (PZN) und welche Zulassungsnummern dem zu bewertenden Arzneimittel zuzuordnen sind, und benennen Sie dabei die zugehörige Wirkstärke und Packungsgröße. Fügen Sie für jede Pharmazentralnummer eine neue Zeile ein.*

## Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Tabelle 2-2: Pharmazentralnummern und Zulassungsnummern für das zu bewertende Arzneimittel

Pharmazentralnummer (PZN)	Zulassungsnummer	Wirkstärke	Packungsgröße
8443116	EU/1/11/678/001	1 ml enthält Eribulinmesylat entsprechend 0,44 mg Eribulin. Jede 2-ml-Durchstechflasche enthält Eribulinmesylat entsprechend 0,88 mg Eribulin.	1 Durchstechflasche zu 2 ml
8443122	EU/1/11/678/002	1 ml enthält Eribulinmesylat entsprechend 0,44 mg Eribulin. Jede 2-ml-Durchstechflasche enthält Eribulinmesylat entsprechend 0,88 mg Eribulin.	6 Durchstechflaschen zu 2 ml
11112819	EU/1/11/678/003	1 ml enthält Eribulinmesylat entsprechend 0,44 mg Eribulin. Jede 3-ml-Durchstechflasche enthält Eribulinmesylat entsprechend 1,32 mg Eribulin.	1 Durchstechflasche zu 3 ml
EU: Europäische Union; mg: Milligramm; ml: Milliliter; PZN: Pharmazentralnummer			

**2.1.2 Angaben zum Wirkmechanismus des Arzneimittels**

*Beschreiben Sie den Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels. Begründen Sie Ihre Angaben unter Nennung der verwendeten Quellen.*

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 okadae* 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 antimittotischen 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 (Eisai Europe 2016). Eribulin zählt zu den Spindelgiften. Durch seinen innovativen antimittotischen 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  $\alpha$ - und  $\beta$ -Tubulin, die polymerisieren und dadurch eine tubuläre, nicht kovalente gebundene Struktur formen. Die  $\alpha$ - und  $\beta$ -Tubuli lagern sich dabei gemäß ihrer polaren Struktur derart an, dass ein Ende des Mikrotubulus von  $\alpha$ -Tubulin abgeschlossen wird, das andere Ende von  $\beta$ -Tubulin. So zeigen auch die Mikrotubuli eine Polarität, wobei das Plus-Ende durch  $\beta$ -Tubuli und das Minus-Ende durch  $\alpha$ -Tubuli charakterisiert ist (Pasquier 2008). Es wird davon ausgegangen, dass es mindestens 6  $\alpha$ - und 7  $\beta$ -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 (Jordan 2007). 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 (Jordan 2007).

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 (Jordan 2005; Jordan 2007). 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 (Jordan 2007). 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 (Jordan 2007).

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 (Perez 2009). 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



---

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

von Tubulin aufgrund der Aggregatbildung verursacht werden, sondern eher durch die Bindung an die Mikrotubuli, die eine weitere Anlagerung von Tubulin verhindern (Jordan 2005). 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 (Mani 2010).

*Beschreiben Sie, ob und inwieweit sich der Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels vom Wirkmechanismus anderer bereits in Deutschland zugelassener Arzneimittel unterscheidet. Differenzieren Sie dabei zwischen verschiedenen Anwendungsgebieten, für die das zu bewertende Arzneimittel zugelassen ist. Begründen Sie Ihre Angaben unter Nennung der verwendeten Quellen.*

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 2-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 (Teva 2014). Epirubicin ist ein 4'-Epimer von Doxorubicin. Seine pharmakologischen Eigenschaften entsprechen denen von Doxorubicin (Pfizer 2014). 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 (Minotti 2004). 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 (Teva 2014).

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 (Baxter Oncology 2015).

## Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

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 (Medac 2015).

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 (Pharma Mar 2015).

Tabelle 2-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: Deoxyribonucleic Acid (Desoxyribonukleinsäure); WTS: Weichteilsarkom / Weichteilsarkome	

Zusammenfassend ist festzuhalten, dass die hochaffine Bindung von Eribulin an die Interdimer-Schnittstelle oder die  $\beta$ -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.

## **2.2 Zugelassene Anwendungsgebiete**

### **2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht**

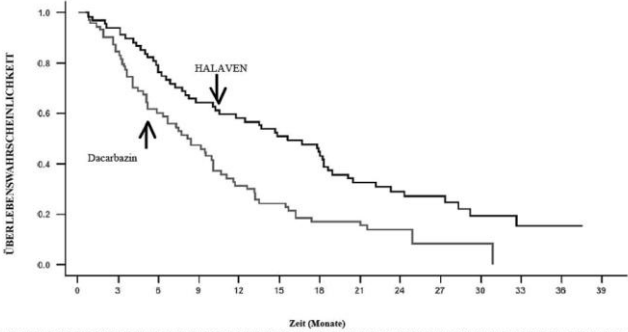
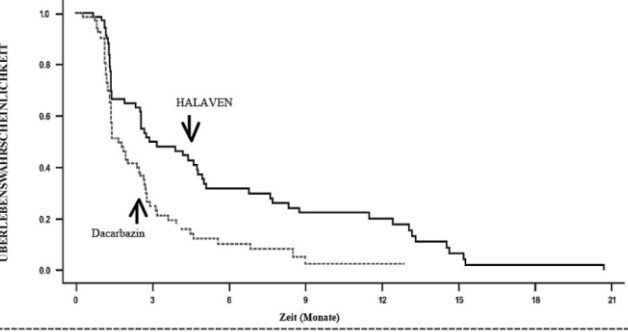
*Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-3 die Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an. Sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein, und vergeben Sie eine Kodierung (fortlaufende Bezeichnung von „A“ bis „Z“) [Anmerkung: Diese Kodierung ist für die übrigen Module des Dokuments entsprechend zu verwenden].*

Tabelle 2-3: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

<b>Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)</b>	<b>orphan (ja / nein)</b>	<b>Datum der Zulassungs erteilung</b>	<b>Kodierung im Dossier<sup>a</sup></b>
<p>Halaven<sup>®</sup> 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><b>5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften</b></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> <p><u>Klinische Wirksamkeit</u></p> <p><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 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</p>	nein	02.05.2016	B

## Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

<b>Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)</b>	<b>orphan (ja / nein)</b>	<b>Datum der Zulassungs erteilung</b>	<b>Kodierung im Dossier<sup>a</sup></b>
<p>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/m<sup>2</sup> an Tag 1 und 8 eines 21-tägigen Zyklus oder mit Dacarbazin 850 mg/m<sup>2</sup>, 1.000 mg/m<sup>2</sup> oder 1.200 mg/m<sup>2</sup> 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 Gesamtansprechrquote 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.</p>			

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	orphan (ja / nein)	Datum der Zulassungs erteilung	Kodierung im Dossier <sup>a</sup>																																																																								
<p>Studie 309 – Gesamtüberleben in der Liposarkom-Subgruppe</p>  <table border="1" data-bbox="252 734 882 790"> <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="252 1249 882 1305"> <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><b>Kinder und Jugendliche</b></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: Fortlaufende Angabe „A“ bis „Z“. Anatomical Therapeutic Chemical / Defined Daily Dose Classification (Anatomisch-therapeutisch-chemisches Klassifikationssystem); G2/M Zell-Zyklus: Interphase/Mitose Phase Zell-Zyklus; m: Meter; mg: Milligramm</p>																																																																											

*Benennen Sie die den Angaben in Tabelle 2-3 zugrunde gelegten Quellen.*

Die Beschreibung ist der deutschen Fachinformation Halaven<sup>®</sup>, Stand Mai 2016, entnommen (Eisai Europe 2016).

### **2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete**

*Falls es sich um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, benennen Sie in der nachfolgenden Anwendungsgebiet*

*(Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen) 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.*

## Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Tabelle 2-4: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

<b>Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)</b>	<b>Datum der Zulassungs- erteilung</b>
<p>Halaven<sup>®</sup> 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><b>5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften</b></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 okadaï 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> <p><u>Klinische Wirksamkeit</u></p> <p><u>Brustkrebs</u></p> <p>Die Wirksamkeit von Halaven<sup>®</sup> 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<sup>®</sup> oder auf eine Behandlung nach Wahl des Arztes (Treatment of Physician's Choice, TPC) randomisiert, die zu 97 % aus einer Chemotherapie (26 % Vinorelbin, 18 %</p>	17.03.2011



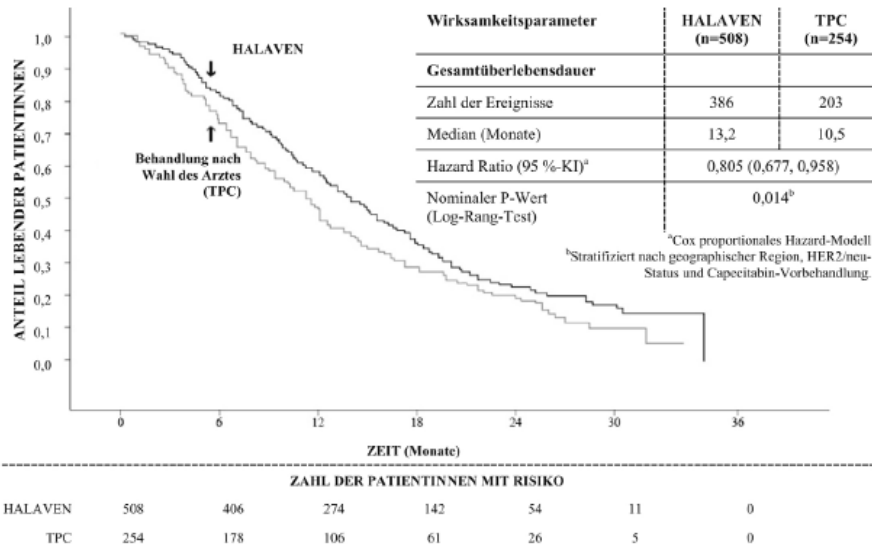
## Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

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)

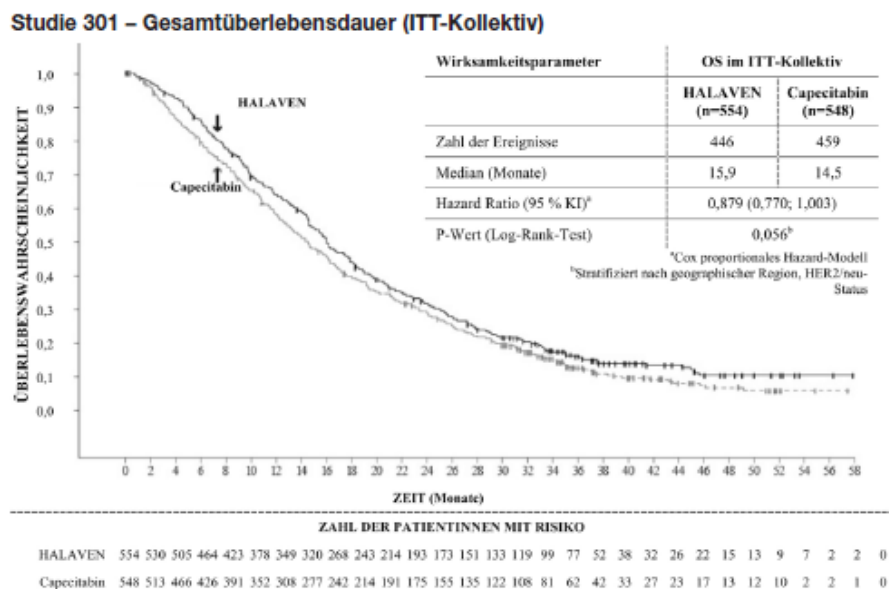


Eine unabhängige Bewertung zeigte ein medianes progressionsfreies Überleben (PFS) von 3,7 Monaten für Eribulin im Vergleich zu 2,2 Monaten für den TPC-Arm (HR 0,865; 95 % KI: 0,714, 1,048; p=0,137) Bei den für das Ansprechen auf die Behandlung auswertbaren Patientinnen betrug die objektive Ansprechrate 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).



Die nach einer unabhängigen Bewertung beurteilte progressionsfreie Überlebensdauer war zwischen Eribulin und Capecitabin vergleichbar, wobei die mediane Dauer 4,1 Monate versus 4,2 Monate betrug (HR 1,08; [95 %-KI: 0,932; 1,250]). Auch die nach einer unabhängigen Bewertung beurteilte objektive Ansprechrate war zwischen Eribulin und Capecitabin vergleichbar; mit 11,0 % (95 %-KI: 8,5; 13,9) in der Eribulin-Gruppe und 11,5 % (95 %-KI: 8,9; 14,5) in der Capecitabin-Gruppe.

Die Gesamtüberlebensdauer von HER2-negativen und HER2-positiven Patientinnen in der Eribulin-Gruppe und der Kontrollgruppe in Studie 305 und Studie 301 ist in den Tabellen [in der Fachinformation auf Seite 6] dargestellt.

G2/M Zell-Zyklus: Interphase/Mitose Phase Zell-Zyklus; HER2: Human epidermal growth factor receptor 2; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; OS: Overall Survival (Gesamtüberleben); PFS: Progression-free Survival (Progressionsfreies Überleben); TPC: Treatment of Physician’s Choice (Behandlung nach Maßgabe des Arztes)

*Benennen Sie die den Angaben in Tabelle 2-4 zugrunde gelegten Quellen. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, geben Sie „nicht zutreffend“ an.*

Die Beschreibung des bereits zugelassenen Anwendungsgebietes von Eribulin ist der deutschen Fachinformation Halaven<sup>®</sup>, Stand Mai 2016, entnommen (Eisai Europe 2016).

### **2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2**

*Erläutern Sie an dieser Stelle das Vorgehen zur Identifikation der im Abschnitt 2.1 und im Abschnitt 2.2 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.*

Die Herstellerinformationen zum Arzneimittel (Stand Mai 2016) und zu den anderen in den Indikationsgebieten in Deutschland zugelassenen Wirkstoffen (Stand April 2016), die in diesem Modul zitiert werden, basieren auf dem Fachinformationsverzeichnis Deutschland.

Zu Abschnitt 2.1.2 – Angaben zum Wirkmechanismus der Arzneimittel erfolgte eine orientierende Literaturrecherche unter Verwendung von relevanten Suchschlagwörtern in den Datenbanken MEDLINE und Cochrane Library, im Internet über Suchmaschinen wie Google und in anschließenden Handrecherchen.

Dem zu bewertenden Arzneimittel liegt außerdem der European Public Assessment Report (EPAR) der European Medicines Agency (EMA), Stand 2011 und dessen Aktualisierung von 2014 zugrunde, als auch der CHMP extension of indication variation assessment report (EMA 2011, 2014, 2016a, 2016b).

## 2.4 Referenzliste für Modul 2

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den vorhergehenden Abschnitten angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Baxter Oncology 2015. *Fachinformation Holoxan<sup>®</sup>: Stand Januar 2015*. Verfügbar unter: [www.fachinfo.de](http://www.fachinfo.de), abgerufen am: 05.04.2016.
2. Eisai Europe 2016. *Fachinformation Halaven<sup>®</sup> 0,44 mg/ml Injektionslösung: Stand Mai 2016*. Data on file.
3. European Medicines Agency (EMA) 2011. *Assessment Report for Halaven / eribulin (EPAR): Procedure No. EMEA/H/C/002084*. Data on file.
4. European Medicines Agency (EMA) 2014. *Assessment Report for Halaven / eribulin (EPAR): Procedure No. EMEA/H/C/002084/II/0011*. Data on file.
5. European Medicines Agency (EMA) 2016a. *Assessment Report for Halaven / eribulin (EPAR): Anhang II*. Data on file.
6. European Medicines Agency (EMA) 2016b. *CHMP extension of indication variation assessment report: Procedure No. EMEA/H/C/002084/II/0028*. Data on file.
7. Jordan M. A. und Kamath K. 2007. *How do microtubule-targeted drugs work? An overview*. *Current cancer drug targets* 7 (8), S. 730–742.
8. Jordan M. A., Kamath K., Manna T. et al. 2005. *The primary antimetabolic mechanism of action of the synthetic halichondrin E7389 is suppression of microtubule growth*. *Molecular cancer therapeutics* 4 (7), S. 1086–1095.
9. Mani S. und Swami U. 2010. *Eribulin mesilate, a halichondrin B analogue, in the treatment of breast cancer*. *Drugs of today* (Barcelona, Spain : 1998) 46 (9), S. 641–653.
10. Medac 2015. *Fachinformation Detimedac<sup>®</sup>: Stand März 2015*. Verfügbar unter: [www.fachinfo.de](http://www.fachinfo.de), abgerufen am: 05.04.2016.
11. Minotti G., Menna P., Salvatorelli E. et al. 2004. *Anthracyclines: molecular advances and pharmacologic developments in antitumor activity and cardiotoxicity*. *Pharmacological reviews* 56 (2), S. 185–229.
12. Pasquier E. und Kavallaris M. 2008. *Microtubules: a dynamic target in cancer therapy*. *IUBMB life* 60 (3), S. 165–170.
13. Perez E. A. 2009. *Microtubule inhibitors: Differentiating tubulin-inhibiting agents based on mechanisms of action, clinical activity, and resistance*. *Molecular cancer therapeutics* 8 (8), S. 2086–2095.
14. Pfizer 2014. *Fachinformation FARMORUBICIN<sup>®</sup> 50 mg HL: Stand September 2014*. Verfügbar unter: [www.fachinfo.de](http://www.fachinfo.de), abgerufen am: 26.04.2016.

15. Pharma Mar 2015. *Fachinformation Yondelis® 1 mg Pulver zur Herstellung eines Infusionslösungskonzentrats: Stand Dezember 2015.* Verfügbar unter: [www.fachinfo.de](http://www.fachinfo.de), abgerufen am: 05.04.2016.
16. Teva 2014. *Fachinformation Doxorubicinhydrochlorid Teva® 2 mg/ml: Stand März 2014.* Verfügbar unter: [www.fachinfo.de](http://www.fachinfo.de), abgerufen am: 26.04.2016.