

Dokumentvorlage, Version vom 20.01.2011

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Eribulin (Halaven[®])

Eisai GmbH

Modul 1

Zusammenfassung der Aussagen
im Dossier

Stand: 27.10.2011

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	2
Abkürzungsverzeichnis	4
1 Modul 1 – allgemeine Informationen	5
1.1 Administrative Informationen.....	5
1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel	7
1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	9
1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie	15
1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen	17
1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht.....	22
1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	25
1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	32

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen	5
Tabelle 1-2: Zuständige Kontaktperson des für das Dossier verantwortlichen pharmazeutischen Unternehmens.....	6
Tabelle 1-3: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels	6
Tabelle 1-4: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel	7
Tabelle 1-5: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht	10
Tabelle 1-6: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	14
Tabelle 1-7: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet).....	15
Tabelle 1-8: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens(Angabe je Anwendungsgebiet).....	19
Tabelle 1-9: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet).....	23
Tabelle 1-10: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	24
Tabelle 1-11: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)	25
Tabelle 1-12: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Summe über alle Anwendungsgebiete).....	26
Tabelle 1-13: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Angabe je Anwendungsgebiet).....	27
Tabelle 1-14: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel– Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Summe über alle Anwendungsgebiete)	27
Tabelle 1-15: Jahrestherapiekosten in der HALAVEN-Zielpopulation für die zweckmäßige Vergleichstherapie –alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet).....	28

Abbildungsverzeichnis

Seite

Es konnten keine Einträge für ein Abbildungsverzeichnis gefunden werden.

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
ANC	Absolute neutrophile count
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
EKG	Elektrokardiogramm
EPAR	European Public Assessment Report
€	Euro
G2	Zweite Gap- Phase
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
GmbH	Gesellschaft mit beschränkter Haftung
HR	Hazard Ratio
ITT	Intention-to-Treat
KI	Konfidenzintervall
l	Liter
m	Meter
mg	Milligramm
Min	Minute
ml	Milliliter
N	Anzahl
OS	Gesamtüberleben/ Gesamtüberlebensdauer (Overall Survival)
PEG	Polyethylenglykol
PFS	Progressionsfreies Überleben (Progression-free survival)
RCT	Randomisierte kontrollierte Studie (randomised clinical trial)
RECIST	Response Evaluation Criteria In Solid Tumors
TPC	Treatment of Physician´s Choice
UE	Unerwünschtes Ereignis

1 Modul 1 – allgemeine Informationen

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

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

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

1.1 Administrative Informationen

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

Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen

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

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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

Name:	Hilmar Mehlig
Position:	Market Access Manager
Adresse:	Lyoner Straße 36 60528 Frankfurt/Main
Telefon:	069-66 585 95
Fax:	069-66 585 85
E-Mail:	hilmar_mehlig@eisai.net
Unterschrift:	

Tabelle 1-3: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels

Name des pharmazeutischen Unternehmens:	Eisai Europe Ltd.
Anschrift:	European Knowledge Centre Mosquito Way Hatfield Hertfordshire AL10 9SN 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 Markennamen und den ATC-Code für das zu bewertende Arzneimittel an. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.1.1)

Tabelle 1-4: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

Wirkstoff:	Eribulin
Markenname:	HALAVEN®
ATC-Code:	L01XX41

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)

HALAVEN® (Eribulin) ist ein nicht Taxan-basierter Inhibitor der Mikrotubulus-Dynamik der antineoplastischen Wirkstoffklasse der Halichondrine. Eribulin ist 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). Sein tubulin-basierter antimittotischer Mechanismus führt zu einer Blockade des G₂/M Zell-Zyklus, einer Zerstörung der mitotischen Spindeln und nach längerer Mitoseblockade schließlich zur Apoptose.

Für die Behandlung des lokal fortgeschrittenen und metastasierten Brustkrebses, der bereits mit Anthrazyklinen und Taxanen behandelt wurde, stehen in Deutschland verschiedene Monochemotherapien zur Verfügung: Antimetabolite, Anthrazykline, Taxane und Vincaalkaloide.

Die Bindung von Eribulin an das Tubulin unterscheidet sich von denen anderer antimittotisch wirkender Substanzen. Taxane binden sich an der Innenseite der Mikrotubuli an das β -Tubulin, während Vincaalkaloide eine Bindung an den Enden der Mikrotubuli mit hoher Affinität an das β -Tubulin eingehen. Im Gegensatz dazu bindet Eribulin am positiven Ende

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

der Mikrotubuli, entweder an die Interdimer-Schnittstelle oder die β -Tubulin-Untereinheit allein mit einer hochaffinen Bindung.

Die Blockierung des Mikrotubuliwachstums und Ausbildung von nicht produktiven Tubulinaggregaten ohne gleichzeitiges Eingreifen in Depolymerisationsvorgänge (Verkürzung der Tubuli) stellt einen neuen Wirkmechanismus dar.

Vorliegende prä-klinische Daten zeigen eine Wirksamkeit bei Taxanresistenz. Klinisch ist der positive Effekt auf die Gesamtüberlebensdauer (OS) sowohl bei taxan-refraktären als auch bei der nicht-refraktären Patientengruppe festgestellt worden.

Der positive Effekt auf die OS wurde ebenfalls sowohl in der nicht mit Capecitabin, einem anderen Chemotherapeutikum, vorbehandelten Patientengruppe als auch in der mit Capecitabin vorbehandelten Gruppe festgestellt.

Weitere prä-klinische Daten lieferten zudem auch erste Hinweise, dass im direkten Vergleich mit Paclitaxel die Wahrscheinlichkeit, eine Neuropathie zu verursachen, mit Eribulin geringer war. In klinischen Prüfungen zeigten Patienten mit einer vorbestehenden Neuropathie Grad 1 oder 2 (höhere Grade ausgeschlossen) keine größere Wahrscheinlichkeit für die Entwicklung neuer oder sich verschlimmernder Symptome als Patienten ohne diese Erkrankung.

1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

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

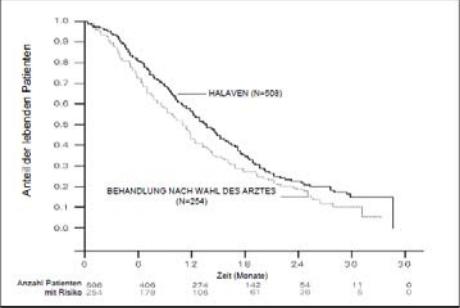
Benennen Sie in der nachfolgenden [Tabelle 1-5](#) die Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht, einschließlich der Kodierung, die im Dossier für jedes Anwendungsgebiet verwendet wird. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ 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>Eine HALAVEN-Monotherapie ist indiziert für die Behandlung von Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs, bei denen nach mindestens zwei Chemotherapien zur Behandlung einer fortgeschrittenen Brustkrebserkrankung eine weitere Progression eingetreten ist (siehe Abschnitt 5.1). Die Vortherapien sollen ein Anthrazyklin und ein Taxan enthalten haben, es sei denn, diese Behandlungen waren ungeeignet für den Patienten.</p> <p>Verweis:</p> <p>5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften Pharmakotherapeutische Gruppe: Andere antineoplastische Substanzen, ATC-Code: L01XX41 HALAVEN (Eribulinmesylat) ist ein nicht Taxan-basierter 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 Halichondriaokadai 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 Mitoseblockade schließlich zum apoptotischen Zelltod führt. Klinische Erfahrung: Die Wirksamkeit von HALAVEN bei Brustkrebs wird durch zwei einarmige Phase-2-Studien und eine randomisierte Vergleichsstudie in Phase 3 belegt. Die 762 Patientinnen, die in die zulassungsrelevante Phase 3-Studie EMBRACE aufgenommen wurden, waren an lokal rezidivierendem oder metastasiertem Brustkrebs erkrankt und mit mindestens zwei und höchstens fünf Chemotherapien vorbehandelt, darunter ein</p>	17.03.2011	A

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung	Kodierung im Dossier ^a																					
<p>Anthrazyklin und ein Taxan (sofern keine Kontraindikationen bestanden). Die Krebserkrankung musste innerhalb von 6 Monaten nach der letzten Chemotherapie eine Progression gezeigt haben. Die Patientinnen wurden im Verhältnis 2:1 auf eine Behandlung mit HALAVEN in einer Dosierung von 1,23 mg/m²(entsprechend 1,4 mg/m²Eribulinmesylat) als intravenöse Injektion für die Dauer von 2 bis 5 Minuten an Tag 1 und 8 eines 21-tägigen Zyklus oder auf eine Behandlung nach Wahl des Arztes (TPC - Treatment of Physician's Choice), definiert als Chemotherapie mit einem einzelnen Wirkstoff, hormonelle Therapie oder eine biologische, für die Krebsbehandlung zugelassene Therapie oder eine palliative Therapie oder Radiotherapie entsprechend der lokalen Praxis, randomisiert. Der TPC-Arm bestand zu 97% aus einer Chemotherapie (26% Vinorelbin, 18% Gemcitabin, 18% Capecitabin, 16% Taxan, 9% Anthrazyklin, 10% sonstige Chemotherapien) und zu 3% aus Hormontherapien.</p> <p>Die Studie erreichte ihren primären Endpunkt: bei 55% der Ereignisse war in der Eribulin-Gruppe das Gesamtüberleben statistisch signifikant besser als in der TPC-Gruppe. Die mediane Überlebensdauer in der HALAVEN-Gruppe (Median: 399 Tage/13,1 Monate) besserte sich um 75 Tage/2,5 Monate (HR 0,809, 95% KI: 0,660; 0,991, p=0,041) verglichen mit der TPC-Gruppe (Median: 324 Tage/10,6 Monate). Dieses Ergebnis wurde nach Auftreten von 77% der Ereignisse bestätigt: Es zeigte sich eine Verbesserung der medianen Überlebensdauer in der HALAVEN-Gruppe (Median: 403 Tage/13,2 Monate) um 82 Tage/2,7 Monate (HR 0,805, 95% KI: 0,677; 0,958, nominal p=0,014) im Vergleich zur TPC-Gruppe (Median: 321 Tage/10,5 Monate).</p> <p>Wirksamkeit von HALAVEN im Vergleich zur Behandlung nach Wahl des Arztes – aktualisierte Überlebensanalyse des ITT-Kollektivs</p> <table border="1" data-bbox="292 1753 799 1951"> <thead> <tr> <th>Wirksamkeitsparameter</th> <th>HALAVEN (n = 508)</th> <th>TPC (n = 254)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Gesamtüberlebensdauer</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Zahl der Ereignisse</td> <td>386</td> <td>203</td> </tr> <tr> <td>Median</td> <td>403 Tage</td> <td>321 Tage</td> </tr> <tr> <td>95% KI</td> <td>(367,438)</td> <td>(281,365)</td> </tr> <tr> <td>Hazard Ratio (95% KI)^a (Cox proportionales Hazards-Modell)</td> <td colspan="2">0,805 (0,677, 0,958)</td> </tr> <tr> <td>Nominaler P-Wert (Log-Rang-Test)^a</td> <td colspan="2">0,014</td> </tr> </tbody> </table> <p>^a Stratifiziert nach geografischer Region, HER 2/neu-Status und Capecitabin-Vorbehandlung.</p>	Wirksamkeitsparameter	HALAVEN (n = 508)	TPC (n = 254)	Gesamtüberlebensdauer			Zahl der Ereignisse	386	203	Median	403 Tage	321 Tage	95% KI	(367,438)	(281,365)	Hazard Ratio (95% KI) ^a (Cox proportionales Hazards-Modell)	0,805 (0,677, 0,958)		Nominaler P-Wert (Log-Rang-Test) ^a	0,014			
Wirksamkeitsparameter	HALAVEN (n = 508)	TPC (n = 254)																					
Gesamtüberlebensdauer																							
Zahl der Ereignisse	386	203																					
Median	403 Tage	321 Tage																					
95% KI	(367,438)	(281,365)																					
Hazard Ratio (95% KI) ^a (Cox proportionales Hazards-Modell)	0,805 (0,677, 0,958)																						
Nominaler P-Wert (Log-Rang-Test) ^a	0,014																						

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung	Kodierung im Dossier ^a																																							
<p>Kaplan-Meier-Analyse der aktualisierten Daten für die Gesamtüberlebensdauer (ITT-Kollektiv)</p>  <p>Die nachfolgende Tabelle zeigt die Ergebnisse der Analyse des progressionsfreien Überlebens (PFS) zum Zeitpunkt des ursprünglichen Cut-offs nach unabhängiger Bewertung und nach Bewertung durch die Prüfarzte.</p> <p>Wirksamkeit von HALAVEN versus Behandlung nach Wahl des Arztes – Progressionsfreies Überleben (PFS)</p> <table border="1" data-bbox="304 976 783 1328"> <thead> <tr> <th></th> <th>HALAVEN n=508</th> <th>TPC n=254</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Unabhängige Bewertung</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Zahl der Ereignisse</td> <td>357</td> <td>164</td> </tr> <tr> <td>Median</td> <td>113 Tage</td> <td>68 Tage</td> </tr> <tr> <td>(95% KI)</td> <td>(101 - 118)</td> <td>(63 - 103)</td> </tr> <tr> <td>Hazard Ratio^a (95% KI)</td> <td colspan="2">0,865 (0,714 – 1,048)</td> </tr> <tr> <td>p-Wert^b (Log-Rang-Test)</td> <td colspan="2">0,137</td> </tr> <tr> <td>Bewertung durch die Prüfarzte</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Zahl der Ereignisse</td> <td>429</td> <td>206</td> </tr> <tr> <td>Median</td> <td>110 Tage</td> <td>66 Tage</td> </tr> <tr> <td>(95% KI)</td> <td>(100 - 114)</td> <td>(60 - 79)</td> </tr> <tr> <td>Hazard Ratio^a (95% KI)</td> <td colspan="2">0,757 (0,638 – 0,900)</td> </tr> <tr> <td>p-Wert^b (Log-Rang-Test)</td> <td colspan="2">0,002</td> </tr> </tbody> </table> <p>^a Bei der Hazard Ratio ist ein Wert unter 1,00 günstig für Eribulin. ^b Stratifiziert nach geografischer Region, Her-2/neu-Status und Capecitabin-Vorbehandlung.</p> <p>Bei den für das Ansprechen auf die Behandlung auswertbaren Patienten, die HALAVEN erhielten, betrug die objektive Ansprechrates nach den RECIST-Kriterien 12,2% (95% KI: 9,4 %, 15,5%) nach unabhängiger Bewertung und 13,2% (95% KI: 10,3%, 16,7%) nach Bewertung durch den Prüfarzt. Die mediane Ansprechdauer lag bei dieser Population nach der unabhängigen Bewertung bei 128 Tagen (95% KI: 116, 152 Tage) (4,2 Monate). Der positive Effekt auf die Gesamtüberlebensdauer (OS) und das progressionsfreie Überleben (PFS) 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</p>		HALAVEN n=508	TPC n=254	Unabhängige Bewertung			Zahl der Ereignisse	357	164	Median	113 Tage	68 Tage	(95% KI)	(101 - 118)	(63 - 103)	Hazard Ratio ^a (95% KI)	0,865 (0,714 – 1,048)		p-Wert ^b (Log-Rang-Test)	0,137		Bewertung durch die Prüfarzte			Zahl der Ereignisse	429	206	Median	110 Tage	66 Tage	(95% KI)	(100 - 114)	(60 - 79)	Hazard Ratio ^a (95% KI)	0,757 (0,638 – 0,900)		p-Wert ^b (Log-Rang-Test)	0,002			
	HALAVEN n=508	TPC n=254																																							
Unabhängige Bewertung																																									
Zahl der Ereignisse	357	164																																							
Median	113 Tage	68 Tage																																							
(95% KI)	(101 - 118)	(63 - 103)																																							
Hazard Ratio ^a (95% KI)	0,865 (0,714 – 1,048)																																								
p-Wert ^b (Log-Rang-Test)	0,137																																								
Bewertung durch die Prüfarzte																																									
Zahl der Ereignisse	429	206																																							
Median	110 Tage	66 Tage																																							
(95% KI)	(100 - 114)	(60 - 79)																																							
Hazard Ratio ^a (95% KI)	0,757 (0,638 – 0,900)																																								
p-Wert ^b (Log-Rang-Test)	0,002																																								

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung	Kodierung im Dossier^a
<p>Eribulin bei den taxan-refraktären Patienten und 0,73 (95% KI: 0,56; 0,96) bei den nicht taxan-refraktären Patienten. Bei der sich auf die Bewertung des Prüfarztes stützenden Analyse des PFS (basierend auf dem ursprünglichen Daten-Cut-off) betrug die HR 0,77 (95% KI: 0,61; 0,97) bei den taxan-refraktären Patienten und 0,76 (95% KI: 0,58; 0,99) bei nicht taxan-refraktären Patienten.</p> <p>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 Analyse der aktualisierten OS 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 Patienten mit einer entsprechenden HR von 0,865 (95% KI: 0,606; 1,233). Die auf der Bewertung des Prüfarztes beruhende Analyse des PFS (basierend auf dem ursprünglichen Daten-Cut-off) zeigt ebenfalls eine positive Wirkung in der mit Capecitabin vorbehandelten Gruppe mit einer HR von 0,68 (0,56; 0,83). Für die Capecitabin-naïve Gruppe lag die entsprechende HR bei 1,03 (0,73; 1,45).</p> <p>Kinder und Jugendliche</p> <p>Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat Eribulin von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in allen pädiatrischen Gruppierungen in der Indikation Brustkrebs freigestellt.</p>		
<p>a: Angabe „A“ bis „Z“.</p>		

ATC-Code: Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code, HR: Hazard Ratio, ITT: Intention-to-Treat, KI: Konfidenzintervall, m: Meter, mg: Milligramm, ml: Milliliter, OS: Gesamtüberleben (Overall Survival), PFS: Progressionsfreies Überleben (Progression Free Survival), RECIST: Response Evaluation Criteria In Solid Tumors, TPC: Treatment of Physician's Choice

*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*

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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 zueinem 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 Zulassungserteilung
Kein weiteres Anwendungsgebiet	

1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie

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

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

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

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs mit vorausgegangener Anthrazyklin- und Taxantherapie	Patientenindividuell bestimmte Chemotherapie unter Verwendung der Wirkstoffe: <ul style="list-style-type: none">• Monotherapie mit Capecitabin, 5-Fluorouracil, Vinorelbin• Falls geeignet, erneute Anthracyclin- oder Taxan-haltige Therapie

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 nach § 8 AM-NutzenV zum Thema „zweckmäßige Vergleichstherapie“ fand am 27. Juni 2011 in der Geschäftsstelle des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) in Berlin statt. Vom G-BA wurde die zweckmäßige Vergleichstherapie wie in Tabelle 1-7 bezeichnet benannt.

Als Grundlage für das Beratungsgespräch wurde dem G-BA ein Vorschlag für eine Vergleichstherapie einschließlich einer umfangreichen, den Maßstäben der evidenzbasierten Medizin folgenden Begründung in der Anforderung für die Beratung übermittelt, die zusammengefasst lautete: Für die Behandlung von Patientinnen mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs mit vorausgegangener Anthrazyklin- und Taxantherapie lässt sich derzeit keine Empfehlung für eine Standardtherapie aus klinischen Leitlinien oder systematischen Reviews ableiten. Für die in den Leitlinien genannten Monochemotherapien findet sich aus systematischen Reviews kein Nachweis einer Effektivität, bezogen auf den

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

patientenrelevanten Endpunkt OS. Damit lässt sich keine Einzelsubstanz als Vergleichstherapie für Eribulin ableiten.

Mit seiner Formulierung trägt der G-BA dieser Tatsache Rechnung: „Die zweckmäßige Vergleichstherapie ist die patientenindividuell bestimmte Chemotherapie ...“. Der G-BA folgt dabei im Prinzip auch den aktuell gültigen deutschen Leitlinien, die vorsehen, dass die Patientinnen eine individualisierte Therapie mit einer der verfügbaren, in den deutschen Leitlinien aufgeführten Monochemotherapien erhalten.

Der G-BA stellte außerdem fest „...dass die Gesamtheit der genannten Wirkstoffe die zweckmäßige Vergleichstherapie darstellt. Ein Studiendesign mit einem Vergleichsarm, der diese Gesamtheit abbildet, wie z. B. „Treatment of Physician’s Choice“ mit den genannten Wirkstoffen, würde dem entsprechen.“. Die in den deutschen Leitlinien genannten Monochemotherapien umfassen auch die vom Gemeinsamen Bundesausschuss genannten Wirkstoffe.

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)

Zur Bewertung des Zusatznutzens wird eine randomisierte kontrollierte, multizentrische Phase III Studie identifiziert.

Die Studie weist die Wirksamkeit von Eribulin bei Patientinnen mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs gegenüber einer Monotherapie, die für die Patientin und deren Krankheitsverlauf, individuell von ihrem behandelnden Arzt empfohlen wurde (Treatment of Physician's Choice, TPC) nach. Die vom G-BA benannte zweckmäßige Vergleichstherapie ist vollständig in TPC abgebildet.

Die Studie zeigt eine hohe Evidenz für die Wirksamkeit und erbringt den Nachweis eines Zusatznutzens für die in der Fachinformation bestimmte Zielpopulation. Die Ergebnissicherheit der Studie wird aufgrund fehlender Hinweise auf mögliche relevante Verzerrungspotentiale sowohl auf Studienebene als auch auf Endpunktebene (primärer Endpunkt OS) als hoch bewertet. Die in der Studie angewandte Dosierung entspricht auch der in der Fachinformation indizierten Dosierung. Damit deckt die Studie die Zielpopulation, für die ein Zusatznutzen nachgewiesen werden soll, sehr genau ab.

Der primäre Endpunkt der Studie ist das OS der Patientinnen. Dieser und die Analysen zur Verträglichkeit werden als patientenrelevante Endpunkte zum Nachweis des Zusatznutzens von Eribulin im Dossier dargestellt. Die Analysen hinsichtlich des OS zeigen einen statistisch signifikanten und klinisch relevanten Überlebensvorteil für die Eribulin Gruppe im Vergleich zu der Kontrollgruppe mit TPC auf. Die Ergebnisse von vorab bestimmten und begründet ausgewählten post hoc Subgruppenanalysen unterstreichen ebenso wie Sensitivitätsanalysen den Nachweis eines Überlebensvorteils unter der Behandlung von Eribulin im Vergleich zur Kontrollgruppe.

Bezüglich des patientenrelevanten Endpunktes OS kann eine signifikante Verlängerung des OS für die Eribulin Gruppe im Vergleich zur Kontrollgruppe nachgewiesen werden. Gemäß der prospektiven Primäranalyse (cut-off Datum: 12. Mai 2009), die nach dem Auftreten von 422 Ereignissen (death of any cause), entsprechend 55 % der eingeschlossenen Patientinnen,

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

geplant war, war in der Eribulin- Gruppe das OS statistisch signifikant besser als in der Kontrollgruppe. Die mediane Überlebensdauer in der Eribulin-Gruppe (Median: 399 Tage/13,1 Monate) besserte sich um 75 Tage/2,5 Monate (HR 0,81, 95 % KI: 0,66; 0,99, $p=0,041$) verglichen mit der Kontrollgruppe (Median: 324 Tage/10,6 Monate). Dieses Ergebnis wurde durch eine von der Zulassungsbehörde geforderten Analyse zu einem späteren Datum (update Analyse: Cut off Datum: 03. März 2010) nach Auftreten von 589 Ereignissen (77 % der eingeschlossenen Patientinnen) bestätigt: Es zeigte sich eine Verbesserung der medianen Überlebensdauer in der Eribulin-Gruppe (Median: 403 Tage/13,2 Monate) um 82 Tage/2,7 Monate (HR 0,805, 95 % KI: 0,677; 0,958, $p=0,014$) im Vergleich zur Kontrollgruppe (Median: 321 Tage/10,5 Monate).

Wegen der bekannten Unterschiede im Sicherheitsprofil und der Toxizität sowie der Art der Anwendung (oral/Infusion, eventuelle Vormedikation und vorgeschriebene Dauer der Infusion) zwischen den TPC-Medikamenten wurde die EMBRACE Studie unverblindet durchgeführt, so dass eine Über- (oder Unterschätzung) der Raten für unerwünschte Ereignisse (UE Raten) in der Eribulin-Gruppe im Vergleich zu den wohlbekanntem aktiven Kontrollmedikationen in der heterogenen TPC-Gruppe nicht auszuschließen ist. Daher ist das Verzerrungspotential für den Endpunkt Verträglichkeit als hoch einzustufen.

Insgesamt entsprach das Toxizitätsprofil von Eribulin laut dem European Public Assessment Report (EPAR) für Eribulin dem für Tubulin-aktive chemotherapeutische Behandlungen erwarteten Muster. So wurden bezüglich der UEs keine wichtigen Unterschiede zwischen Eribulin und den in der TPC-Gruppe gesamthaft eingesetzten Medikamenten beobachtet.

Eribulin besitzt in der indizierten Behandlungssituation eine angemessene Verträglichkeit mit von anderen Chemotherapeutika bekanntem und gut beherrschbarem Nebenwirkungsprofil.

Die Lebensqualität der Patientinnen wurde in der EMBRACE Studie nicht untersucht.

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)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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

Anwendungsgebiet		Anerkennung eines Zusatznutzens wird beansprucht ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Eine HALAVEN-Monotherapie ist indiziert für die Behandlung von Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs, bei denen nach mindestens zwei Chemotherapien zur Behandlung einer fortgeschrittenen Brustkrebserkrankung eine weitere Progression eingetreten ist. Die Vortherapien sollen ein Anthrazyklin und ein Taxan enthalten haben, es sei denn, diese Behandlungen waren ungeeignet für den Patienten.	ja
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. b: Angabe „ja“ oder „nein“.		

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

Die EMBRACE Studie ist eine randomisierte, nicht-verblindete, multizentrische, klinische Phase III-Studie. Untersucht wurden Frauen, die an lokal rezidivierendem oder metastasiertem Brustkrebs erkrankt und mit mindestens zwei und höchstens fünf Chemotherapien vorbehandelt waren, 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. Die Patientinnen wurden im Verhältnis 2:1 auf eine Behandlung mit Eribulin oder auf die Behandlung, die der behandelnde Arzt vorschlug, randomisiert. Die Wahl des Arztes konnte jede Chemotherapie, verabreicht als Monotherapie, hormonelle Therapie oder eine biologische, für die Krebsbehandlung zugelassene Therapie oder eine palliative Therapie oder Radiotherapie entsprechend der lokalen Praxis, sein. Die Behandlung nach Wahl des Arztes wurde jeweils vor Randomisierung festgelegt.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

In der Kontrollgruppe erhielten Patientinnen 25 % der Patientinnen Vinorelbin, 19% Gemcitabin, 18 % Capecitabin, 15% ein Taxan, 10% ein Anthrazyklin, 10% sonstige Chemotherapien (einschließlich 5-Fluorouracil) und 4 % der Patientinnen eine Hormontherapie. Somit ist die vom G-BA benannte zweckmäßige Vergleichstherapie vollständig durch die Kontrollgruppe abgebildet. Die Studie zeigt eine hohe Evidenz für die Wirksamkeit und den Nachweis eines Zusatznutzens für die in der Fachinformation bestimmte Zielpopulation: „Behandlung von Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs, bei denen nach mindestens zwei Chemotherapien zur Behandlung einer fortgeschrittenen Brustkrebserkrankung eine weitere Progression eingetreten ist. Die Vortherapien sollen ein Anthrazyklin und ein Taxan enthalten haben, es sei denn, diese Behandlungen waren ungeeignet für den Patienten.“ Zudem entspricht die in der Studie angewandte Dosierung der in der Fachinformation indizierten Dosierung. Damit deckt die Studie die Zielpopulation, für die ein Zusatznutzen nachgewiesen werden soll, sehr genau ab.

Die zur Auswertung und hier präsentierten vorgesehenen Endpunkte der Studie (OS, Verträglichkeit) sind patientenrelevante Endpunkte. Die Analysen hinsichtlich des OS zeigen einen statistisch signifikanten und klinisch relevanten Überlebensvorteil für die Eribulin Gruppe im Vergleich zu der Kontrollgruppe an, deren Evidenz aufgrund eines niedrigen Verzerrungspotentials sowohl auf Studienebene als auch auf Endpunktebene als sehr hoch anzusehen ist. Die Ergebnisse von vorab bestimmten und begründet ausgewählte post hoc Subgruppenanalysen unterstreichen ebenso wie Sensitivitätsanalysen den Nachweis eines Überlebensvorteils unter der Behandlung von Eribulin im Vergleich zu der Kontrollgruppe.

Die mediane Überlebensdauer in der Eribulin-Gruppe (Median: 399 Tage/13,1 Monate) besserte sich um **75 Tage/2,5 Monate** verglichen mit der Kontrollgruppe (Median: 324 Tage/10,6 Monate) (HR: 0,809; 95%-KI: 0,660; 0,991; p=0,041) nach Eintreten von einer vorab definierten Anzahl von 422 Todesfällen (entsprechend eines Anteils von 55% verstorbener Patientinnen). Dieses Ergebnis wurde nach Auftreten von 589 Ereignissen bestätigt: Es zeigte sich eine Verbesserung der medianen Überlebensdauer in der Eribulin-Gruppe (Median 403 Tage/13,2 Monate) um **82 Tage/2,7 Monate** (HR: 0,805; 95%-KI: 0,677; 0,958; p=0,014) im Vergleich zur Kontrollgruppe (Median: 321 Tage/10,5 Monate).

Aufgrund des Studiendesigns, der Studienqualität und des verwendeten patientenrelevanten primären Endpunkts, dem OS liegt eine hohe Ergebnissicherheit und damit ein Beleg eines erheblichen Zusatznutzens vor.

Das Toxizitätsprofil von Eribulin entsprach laut EPAR dem für Tubulin-aktive chemotherapeutische Behandlungen erwarteten Muster, auch bezüglich der hämatologischen Effekte. So wurden bezüglich der UEs keine wichtigen Unterschiede zwischen Eribulin und den in der TPC-Gruppe gesamthaft eingesetzten Medikamenten beobachtet. Insgesamt besitzt Eribulin in der indizierten Behandlungssituation eine angemessene Verträglichkeit mit von anderen Chemotherapeutika bekanntem und gut beherrschbarem Nebenwirkungsprofil.

Für den sekundären Endpunkt Verträglichkeit ist kein Zusatznutzen belegbar. Dafür liegt aufgrund des hohen Verzerrungspotentials lediglich ein Hinweis vor.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Das Ausmaß und die Wahrscheinlichkeit für einen erheblichen Zusatznutzen von Eribulin kann für die Verträglichkeit von Eribulin nicht noch zusätzlich untermauert werden, wird davon aber auch nicht eingeschränkt.

Für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität ist kein Zusatznutzen belegbar. Die Wahrscheinlichkeit kann nicht bewertet werden, da die gesundheitsbezogene Lebensqualität in der Studie nicht untersucht wurde und deshalb keine Daten für diesen Endpunkt vorliegen.

Der erhebliche Zusatznutzen von Eribulin kann daher nicht durch Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität noch zusätzlich untermauert werden.

Das Ergebnis der in Modul 3 dargestellten orientierenden Literaturrecherche zeigt, dass die EMBRACE-Studie die einzige randomisierte kontrollierte Studie (RCT) ist, die eine Monochemotherapie mit OS als primärem Endpunkt bei umfangreich vorbehandelten Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs untersucht hat.

Somit ist Eribulin der einzige Wirkstoff mit belegtem erheblichen Zusatznutzen im Sinne einer statistisch signifikanten und klinisch relevanten Verlängerung des Überlebens als herausragendem Therapieziel für die Patienten nach Versagen einer Taxan- und Anthrazyklin-Therapie.

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

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

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

Einleitend ist festzustellen, dass der Brustkrebs mit 18 % die häufigste krebsbedingte Todesursache bei Frauen in Deutschland ist. Bei leicht rückläufigen altersstandardisierten Mortalitätsraten ist die absolute Zahl an durch Brustkrebs bedingten Sterbefällen mit etwa 17.000 Frauen pro Jahr seit 2003 nahezu gleichgeblieben.

Eine HALAVEN-Monotherapie ist indiziert für die Behandlung von Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs, bei denen nach mindestens zwei Chemotherapien zur Behandlung einer fortgeschrittenen Brustkrebserkrankung eine weitere Progression eingetreten ist. Die Vortherapien sollen ein Anthrazyklin und ein Taxan enthalten haben, es sei denn, diese Behandlungen waren ungeeignet für den Patienten.

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).

Die Optionen zur Behandlung des mit Anthrazyklinen und Taxanen vorbehandelten fortgeschrittenen oder metastasierten Brustkrebses sind begrenzt. Verlässliche Evidenz zum Nachweis eines Nutzens/Zusatznutzens verschiedener Monochemotherapien im Sinne einer Verbesserung des OS besteht nicht, wie das Ergebnis der in Modul 3 dargestellten Literaturrecherche zeigt. Damit wird der dringende klinische Bedarf an neuen Therapieoptionen deutlich, die patientenrelevante Endpunkte, insbesondere eine Verlängerung des Überlebens, bei Patienten mit einer fortgeschrittenen Brustkrebserkrankung verbessern und zwar vor allem bei jenen Patienten, die bereits mehrfach vorbehandelt sind. Die EMBRACE-Studie ist der einzige RCT, der eine Monochemotherapie mit OS als primärem Endpunkt bei umfangreich vorbehandelten Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs untersucht hat. Somit ist Eribulin der einzige Wirkstoff mit

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

belegtem Zusatznutzen im Sinne einer statistisch signifikanten und klinisch relevanten Verlängerung des Überlebens als herausragendem Therapieziel für die Patienten nach Versagen einer Taxan- und Anthrazyklin-Therapie.

Halaven® kann also einen dringenden klinischen Bedarf erfüllen.

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

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

Anwendungsgebiet		Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Eine HALAVEN-Monotherapie ist indiziert für die Behandlung von Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs, bei denen nach mindestens zwei Chemotherapien zur Behandlung einer fortgeschrittenen Brustkrebserkrankung eine weitere Progression eingetreten ist. Die Vortherapien sollen ein Anthrazyklin und ein Taxan enthalten haben, es sei denn, diese Behandlungen waren ungeeignet für den Patienten.	2.037
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.		

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

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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			
A	Eine HALAVEN-Monotherapie ist indiziert für die Behandlung von Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs, bei denen nach mindestens zwei Chemotherapien zur Behandlung einer fortgeschrittenen Brustkrebserkrankung eine weitere Progression eingetreten ist. Die Vortherapien sollen ein Anthrazyklin und ein Taxan enthalten haben, es sei denn, diese Behandlungen waren ungeeignet für den Patienten.	Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs, bei denen nach mindestens zwei Chemotherapien zur Behandlung einer fortgeschrittenen Brustkrebserkrankung eine weitere Progression eingetreten ist. Die Vortherapien sollen ein Anthrazyklin und ein Taxan enthalten haben, es sei denn, diese Behandlungen waren ungeeignet für die Patientin.	erheblich	2.037
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.				

1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

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

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

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

Anwendungsgebiet		Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro ^a
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung		
A	Eine HALAVEN-Monotherapie ist indiziert für die Behandlung von Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs, bei denen nach mindestens zwei Chemotherapien zur Behandlung einer fortgeschrittenen Brustkrebserkrankung eine weitere Progression eingetreten ist. Die Vortherapien sollen ein Anthrazyklin und ein Taxan enthalten haben, es sei denn, diese Behandlungen waren ungeeignet für den Patienten.	10.095,79 €	20.565.124 €
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.			

Zur Bestimmung der Jahrestherapiekosten wurde eine Behandlung über einen Zeitraum von 3 Monaten angenommen. Der Grund hierfür ist, dass in der Realität Chemotherapien für die in diesem Dossier zugrunde gelegte Population (vorbehandelte Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs) praktisch nie über einen Zeitraum von einem Jahr gegeben werden, sondern in der Regel nur bis zum Fortschreiten der Erkrankung oder der Unverträglichkeit des Arzneimittels. Ein Behandlungszeitraum von 3 Monaten erscheint vor dem Hintergrund der durchschnittlichen Zeit bis zur Progression (progression-free survival oder time to progression) der betrachteten Arzneimittel beispielsweise gemäß der

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

in den Fachinformationen enthaltenen Angaben und der Annahme, dass die tatsächliche durchschnittliche Behandlungsdauer aufgrund von Unverträglichkeiten etwas darunter liegt als angemessener Zeitraum für die Angabe der Therapiekosten. Die Standardisierung des Zeitraums auf 3 Monate verbessert zudem die übersichtliche Vergleichbarkeit der Kosten der Therapien für die GKV.

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

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

Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
20.565.124

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

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
A	Eine HALAVEN-Monotherapie ist indiziert für die Behandlung von Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs, bei denen nach mindestens zwei Chemotherapien zur Behandlung einer fortgeschrittenen Brustkrebserkrankung eine weitere Progression eingetreten ist. Die Vortherapien sollen ein Anthrazyklin und ein Taxan enthalten haben, es sei denn, diese Behandlungen waren ungeeignet für den Patienten.	Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs, bei denen nach mindestens zwei Chemotherapien zur Behandlung einer fortgeschrittenen Brustkrebserkrankung eine weitere Progression eingetreten ist. Die Vortherapien sollen ein Anthrazyklin und ein Taxan enthalten haben, es sei denn, diese Behandlungen waren ungeeignet für die Patientin.	10.095,79	20.565.124
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.				

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

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

Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
20.565.124

Geben Sie in [Tabelle 1-15](#) an, welche Jahrestherapiekosten der GKV durch die Behandlung mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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)

Tabelle 1-15: Jahrestherapiekosten in der HALAVEN-Zielpopulation 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#				
A	Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs, bei denen eine Therapie mit Taxanen und Anthracyclinen versagt hat oder eine weitere Anthracyclinbehandlung nicht angezeigt ist	Capecitabin (Xeloda [®] , Roche Pharma)	Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs, bei denen nach mindestens zwei Chemotherapien zur Behandlung einer fortgeschrittenen Brustkrebs-erkrankung eine weitere Progression eingetreten ist. Die Vortherapien sollen ein Anthrazyklin und ein Taxan enthalten haben, es sei denn, diese Behandlungen waren ungeeignet für den Patienten.	2.237,04 €	4.556.850 €
	Patientinnen mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs nach Versagen einer Chemotherapie. Die vorausgegangene Chemotherapie sollte ein Anthracyclin oder Alkylanzien enthalten haben.	Docetaxel (DocetaxelHospira [®] , Hospira)	Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs, bei denen nach mindestens zwei Chemotherapien zur Behandlung einer fortgeschrittenen Brustkrebs-erkrankung eine weitere Progression eingetreten ist. Die Vortherapien sollen ein Anthrazyklin und ein Taxan enthalten haben, es sei denn, diese Behandlungen waren ungeeignet für den Patienten.	7.786,68 € [Parenterale Zubereitung: 7.706,95 €]	15.861.467 € [Parenterale Zubereitung: 15.699.057 €]

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population / Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung [#]				
	Patientinnen mit metastasierendem Mammakarzinom mit erhöhtem kardialen Risiko	Pegyliertes (PEG) liposomales Doxorubicin (Caelyx [®] , Janssen Cilag)	Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs, bei denen nach mindestens zwei Chemotherapien zur Behandlung einer fortgeschrittenen Brustkrebs-erkrankung eine weitere Progression eingetreten ist. Die Vortherapien sollen ein Anthrazyklin und ein Taxan enthalten haben, es sei denn, diese Behandlungen waren ungeeignet für den Patienten.	11.819,70 € [Parenterale Zubereitung: 11.394,30 €]	24.076.729 € [Parenterale Zubereitung: 23.210.189 €]
	Mammakarzinom	Epirubicin (Riboepi [®] , Ribosepharm/Hikma GmbH)	Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs, bei denen nach mindestens zwei Chemotherapien zur Behandlung einer fortgeschrittenen Brustkrebs-erkrankung eine weitere Progression eingetreten ist. Die Vortherapien sollen ein Anthrazyklin und ein Taxan enthalten haben, es sei denn, diese Behandlungen waren ungeeignet für den Patienten.	Dosisintensivierte Therapie: 3.343,07 €- 4.153,86 € [Parenterale Zubereitung: 3.449,99 €- 4.286,97 €]	Dosisintensivierte Therapie: 6.809.834 € - 8.461.413 € [Parenterale Zubereitung: 7.027.630 € - 8.732.558 €]

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population / Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung#				
	Mammakarzinom	Epirubicin (EpiNc [®] , Neocorp)	Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs, bei denen nach mindestens zwei Chemotherapien zur Behandlung einer fortgeschrittenen Brustkrebs-erkrankung eine weitere Progression eingetreten ist. Die Vortherapien sollen ein Anthrazyklin und ein Taxan enthalten haben, es sei denn, diese Behandlungen waren ungeeignet für den Patienten.	Palliative Therapie: 2.193,85 €- 2.903,47 € [Parenterale Zubereitung: 3.103,58 €- 3.734,38 €]	Palliative Therapie: 4.468.872 € - 5.914.368 € [Parenterale Zubereitung: 6.321.992 € - 7.606.932 €]
	fortgeschrittenes und/oder metastasiertes Mammakarzinom	Fluorouracil (FluorouracilGry [®])	Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs, bei denen nach mindestens zwei Chemotherapien zur Behandlung einer fortgeschrittenen Brustkrebs-erkrankung eine weitere Progression eingetreten ist. Die Vortherapien sollen ein Anthrazyklin und ein Taxan enthalten haben, es sei denn, diese Behandlungen waren ungeeignet für den Patienten.	298,93 €- 308,94 € [Parenterale Zubereitung: 675,27 € 678,45€]	608.920 €- 629.311 € [Parenterale Zubereitung: 1.375.525 € 1.382.003 €]

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population / Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung#				
	Erwachsene Patienten mit metastasierendem Mammakarzinom, bei denen die Erstlinientherapie für die metastasierende Krankheit fehlgeschlagen ist und für die eine standardmäßige Anthracyclin-enthaltende Therapie nicht angezeigt ist	Paclitaxel (Abraxane [®] , Celgene)	Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs, bei denen nach mindestens zwei Chemotherapien zur Behandlung einer fortgeschrittenen Brustkrebs-erkrankung eine weitere Progression eingetreten ist. Die Vortherapien sollen ein Anthrazyklin und ein Taxan enthalten haben, es sei denn, diese Behandlungen waren ungeeignet für den Patienten.	8.865,50 € [Parenterale Zubereitung: 8.564,04 €]	18.059.024 € [Parenterale Zubereitung: 17.444.949 €]
	Patientinnen mit metastasierendem Mammakarzinom, bei denen eine Standardtherapie mit Anthracyclinen erfolglos war oder für die eine Therapie mit einem Anthracyclin nicht angezeigt ist	Paclitaxel (Neotaxan [®] , Neocorp)	Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs, bei denen nach mindestens zwei Chemotherapien zur Behandlung einer fortgeschrittenen Brustkrebs-erkrankung eine weitere Progression eingetreten ist. Die Vortherapien sollen ein Anthrazyklin und ein Taxan enthalten haben, es sei denn, diese Behandlungen waren ungeeignet für den Patienten.	7.400,81 € [Parenterale Zubereitung: 7.356,04 €]	15.075.450 € [Parenterale Zubereitung: 14.984.253 €]

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population / Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung [#]				
	Patientinnen mit metastasiertem Brustkrebs (Stadium 4), bei denen eine Behandlung mit einer anthrazyklin- und taxanhaltigen Chemotherapie versagt hat oder nicht angezeigt ist	Vinorelbin (Vinorelbin NC [®] , Neocorp)	Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs, bei denen nach mindestens zwei Chemotherapien zur Behandlung einer fortgeschrittenen Brustkrebs-erkrankung eine weitere Progression eingetreten ist. Die Vortherapien sollen ein Anthrazyklin und ein Taxan enthalten haben, es sei denn, diese Behandlungen waren ungeeignet für den Patienten.	2.182,04 €- 2.486,38 € [Parenterale Zubereitung: 3.068,93 €- 3.337,16 €]	4.444.815 € - 5.064.756 € [Parenterale Zubereitung: 6.251.410 € - 6.797.795 €]

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.

Ausführliche und vollständige Informationen sind bitte jeweils der aktuellen Fachinformation zu entnehmen.

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)

Nach den Angaben der Fachinformation von Halaven[®] soll die Behandlung in Zentren durchgeführt werden, die auf die Gabe von zytotoxischen Chemotherapien spezialisiert sind, und darf nur unter der Aufsicht eines qualifizierten Arztes mit Erfahrung in der fachgerechten Anwendung von zytotoxischen Arzneimitteln erfolgen.

Dosierung, Art und Dauer der Anwendung:

Die empfohlene Dosis Eribulin als gebrauchsfertige Lösung beträgt 1,23 mg/m² (entsprechend 1,4 mg/m² Eribulinmesylat), die an den Tagen 1 und 8 jedes 21-Tage-Zyklus

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

jeweils über eine Dauer von 2 bis 5 Minuten intravenös gegeben werden sollte. Die Dosis kann in bis zu 100 ml isotonischer Natriumchloridlösung verdünnt werden. Sie darf nicht mit 5 %iger Glucoselösung zur Infusion verdünnt werden. Die Hinweise zur Verdünnung und die Informationen bezüglich der Handhabung von zytotoxischen Arzneimitteln im Abschnitt 6.6 der Fachinformation sind zu beachten.

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

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

Empfehlungen für Dosisreduktionen

Nebenwirkung nach der vorangegangenen HALAVEN Gabe	Empfohlene Dosis
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

Wenn die Eribulindosis einmal gesenkt worden ist, darf sie nicht wieder erhöht werden.

Weitere Empfehlungen bzw. Überwachungsmaßnahmen:

Bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion aufgrund von Lebermetastasen soll die Dosierung verringert werden.

Bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion aufgrund von Zirrhose ist eine engmaschige Überwachung empfohlen.

Die Patienten sollten engmaschig auf Anzeichen für eine periphere motorische oder sensorische Neuropathie überwacht werden.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Bei Patienten mit schwer eingeschränkter Nierenfunktion (Creatinin-clearance < 40 ml/min) kann eine Dosisreduktion erforderlich sein. Es wird zur Vorsicht und zu einer engmaschigen Sicherheitsüberwachung geraten.

Eine Myelosuppression ist dosisabhängig und manifestiert sich vorwiegend in Form einer Neutropenie. Vor der Gabe jeder Dosis Eribulin sollte bei allen Patienten ein Differentialblutbild 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. Eine schwere Neutropenie kann durch die Anwendung von G-CSF oder einer vergleichbaren Substanz nach dem Ermessen des Arztes in Übereinstimmung mit den relevanten Leitlinien behandelt werden.

Ein EKG Monitoring wird empfohlen bei Therapie von Patienten mit Herzinsuffizienz, Bradyarrhythmie, 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.

Halaven[®] sollte während der Schwangerschaft und Stillzeit nicht angewendet werden. 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 wirksame Methode der Empfängnisverhütung anwenden müssen. Männliche Patienten sollten sich vor der Behandlung bezüglich der Konservierung von Sperma beraten lassen, da die Möglichkeit einer irreversiblen Unfruchtbarkeit durch die Behandlung mit HALAVEN besteht.

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 sowie 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 Nutzen-dossiers (Stand: 27.10.2011) relevante Fachinformation ist Modul 5 beigelegt.