

Dokumentvorlage, Version vom 20.01.2011

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Eribulin (Halaven[®])

Eisai GmbH

Modul 2

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel,
zugelassene Anwendungsgebiete

Stand: 05.10.2011

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis	4
2 Modul 2 – allgemeine Informationen	5
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	9
2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht.....	9
2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete	13
2.2.3 Zulassungsstatus international.....	14
2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2.....	16
2.4 Referenzliste für Modul 2	16

Tabellenverzeichnis

	Seite
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	10
Tabelle 2-4: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	14
Tabelle 2-5: Zulassungsstatus international	15

Abbildungsverzeichnis

Nicht zutreffend

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
CHMP	Committee for Medicinal Products for Human Use
DNA	Desoxyribonukleinsäure
FDA	U.S. Food and Drug Administration
HR	Hazard Ratio
KI	Konfidenzintervall
m	Meter
mg	Milligramm
ml	Milliliter
OS	Gesamtüberleben (Overall Survival)
PFS	Progressionsfreies Überleben (Progression Free Survival)
PZN	Pharmazentralnummer
RECIST	Response Evaluation Criteria In Solid Tumors
RNA	Ribonukleinsäure
SmPC	Summary of Product Characteristics
s. u.	siehe unten
TPC	Treatment of Physician's Choice
z. B.	Zum Beispiel

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. Darüber hinaus wird der internationale Zulassungsstatus für das zu bewertende Arzneimittel dargestellt.

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 Markennamen und den ATC-Code für das zu bewertende Arzneimittel an.

Tabelle 2-1: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

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

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.

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 0,44 mg Eribulin (entspricht 0,5 mg Eribulinmesylat)	1 Durchstechflasche zu 2 ml
8443122	EU/1/11/678/002	1 ml enthält 0,44 mg Eribulin (entspricht 0,5 mg Eribulinmesylat)	6 Durchstechflaschen. zu 2 ml

mg: Milligramm, ml: Milliliter;

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.

HALAVEN[®] (Eribulin) 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 *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 also 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 [1].

Eribulin gehört zu den Spindelgiften. Durch seinen innovativen antimitotischen Wirkmechanismus unterscheidet sich Eribulin aber von anderen Medikamenten, wie den Taxanen (Paclitaxel, Docetaxel), Vincaalkaloiden (Vinorelbin) und Epitholonen (Ixabepilon), deren Ziel ebenfalls die Mikrotubuli sind.

Mikrotubuli sind Proteinfilamente und spielen eine zentrale Rolle bei der Ausbildung der zellulären Struktur sowie in der Zellkernteilung (Mitose) während der Zellteilung (Zytokinese). Mikrotubuli bestehen aus zwei Untereinheiten, dem α - und β -Tubulin, die polymerisieren und dadurch eine tubuläre, nicht kovalente gebundene Struktur formen. Die α - und β -Tubuli lagern sich dabei gemäß ihrer polaren Struktur derart an, dass ein Ende des Mikrotubulus von α -Tubulin abgeschlossen wird, das andere Ende von β -Tubulin. So zeigen auch die Mikrotubuli eine Polarität, wobei das Plus-Ende durch β -Tubuli und das Minus-Ende durch α -Tubuli charakterisiert ist [2]. Es wird davon ausgegangen, dass es mindestens 6 α - und 7 β -Tubulin-Isotypen gibt, die in verschiedenem Ausmaß in Zellen und Geweben exprimiert werden. Die Mikrotubuli zeigen die Fähigkeit zur dynamischen Veränderung wobei zwei Arten unterschieden werden. Bei der „dynamischen Instabilität“ wechseln Phasen von Wachstum und Verkürzung eines Endes des Mikrotubulus zufällig und unabhängig

voneinander [3]. 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 [3].

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 [3, 4]. 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 [3]. 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 [3].

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 [5]. 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 gebundenen Tubulin auch während der Auf- und Abbauvorgänge der Mikrotubuli konstant blieben. Deshalb kann die Unterdrückung der Polymerisation nicht durch zu geringe Konzentrationen von Tubulin aufgrund der Aggregatbildung verursacht werden, sondern eher durch die Bindung an die Mikrotubuli, die eine weitere Anlagerung von Tubulin verhindern [4]. Auch die Affinität zu den Plus- und Minus-Enden der Mikrotubuli ist unterschiedlich. Laut Mani et al. 2010 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 [6].

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.

Für die Behandlung des lokal fortgeschrittenen und metastasierten Brustkrebses, der bereits mit Anthrazyklinen und Taxanen behandelt wurde, stehen in Deutschland derzeit verschiedene Monochemotherapien zur Verfügung. Diese Chemotherapeutika weisen unterschiedliche Wirkmechanismen auf und unterteilen sich in folgende Gruppen: Antimetabolite, Anthrazykline, Taxane und Vincaalkaloide.

Antimetabolite ähneln körpereigenen stoffwechselaktiven Substanzen und greifen an deren Stelle in Stoffwechselfvorgänge ein. Entweder verhindern sie eine Reaktion der körpereigenen stoffwechselaktiven Substanz oder sie reagieren mit diesen, bilden aber funktionsunfähige Produkte. Antimetabolite, die in der Krebstherapie eingesetzt werden, behindern den Aufbau der DNA bei der Zellteilung oder behindern die Bildung wichtiger Enzyme [7]. Ein in Deutschland zugelassener Antimetabolit ist z. B. Capecitabin. Im Menschen durchläuft Capecitabin, ein 5'-Deoxy-5-Fluorourasil, mehrere metabolische Prozesse, bevor es in seiner aktiven Form, 5-Fluoruracil, in Stoffwechselfvorgänge vor allem innerhalb sich schnell reproduzierender Zellen eingreift. Es wird aufgrund seiner Ähnlichkeit mit den Pyrimidinbasen als falsches Nukleotid in DNA und RNA eingebaut und unterbindet deren Funktion [7, 8].

Anthrazykline sind eine Untergruppe der Antibiotika und verursachen auf mehrfache Weise die Funktionsunfähigkeit zur Replikation und ein Absterben der Zelle (Apoptose). Sie lagern sich beispielsweise in die 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 [9]. Ein in Deutschland zur Monochemotherapie zugelassener Wirkstoff ist Doxorubicin.

Sowohl Taxane als auch Vincaalkaloide zählen zu den antimittotisch wirkenden Substanzen. Sie verhindern die Zellteilung und bewirken letztendlich die Apoptose durch Störung des mikrotubulären Systems [10]. Im Prozess der Zellteilung begünstigen die Taxane eine Polymerisation der Mikrotubuli und stabilisieren diese. Durch diese Stabilisierung werden die Funktionen der Mikrotubuli eingeschränkt und insbesondere die Mitosevorgänge unterbrochen, was letztendlich zur Apoptose führt [5, 11]. Zu den Wirkstoffen der Taxane zählen Paclitaxel, eine in der Eibe natürlich vorkommende Substanz und Docetaxel, eine ebenfalls aus der Eibe semisynthetisch hergestellte Substanz. Die Vincaalkaloide entsprechen ebenfalls einer natürlich vorkommenden pflanzlichen Substanz. Sie reagieren mit dem Tubulin und verhindern dessen Einbau in die Mikrotubuli. Dadurch bewirken sie eine Depolymerisation, die zu einem Abbruch der Mitosevorgänge führt [5, 11]. Ein Vertreter der Wirkstoffklasse ist Vinorelbin.

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 [5, 11, 12]. Eribulin bindet am positiven Ende der

Mikrotubuli, entweder an die Interdimer-Schnittstelle oder die β -Tubulin-Untereinheit allein mit einer hochaffinen Bindung [4, 6, 12, 13, 14].

Wie unter 2.1.2 bereits beschrieben, zeigt Eribulin wie die Taxane und Vincaalkaloide einen antimitotischen Wirkmechanismus. Eribulin bindet an Mikrotubuli und kapselt Tubulin in nicht produktive Aggregate ab (Sequestrierung) und hemmt damit - anders als die Vincaalkaloide und Taxane - nur die Wachstumsphase der Mikrotubuli ohne die Verkürzungsphase zu beeinträchtigen. Diese unterschiedliche Wirkweise ist klinisch relevant, zum einen im Hinblick auf die Behandlung Taxan-refraktärer Patienten und möglicherweise auch hinsichtlich der weniger gravierenden neurotoxischen Effekte (s. u.).

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

In Paclitaxel-resistenten Krebszelllinien mit β -Tubulin Mutationen (A2780/1A9, 1A9PTX10 and 1A9PTX22) behielt Eribulin die volle *in vitro* Wirksamkeit [6, 15].

Daher lässt sich mit Eribulin eine Behandlungsoption für Brustkrebspatienten ableiten, die aufgrund der Ausbildung von Resistenzen nicht auf Anthrazykline oder Taxane reagieren, oder nach einer Behandlung mit diesen ein Rezidiv aufweisen. Eine Resistenz wird häufig bei einer Überexpression eines β -III-Tubulin-Isotyps, beispielsweise für Paclitaxel und Vinorelbin beobachtet. Patienten, die neben der Überexpression des β -III-Tubulin-Isotyps noch eine Überexpression des β -I-Tubulin-Isotyps aufweisen, zeigen eine Resistenz zu Docetaxel [5, 6]. Für Eribulin sind solche Resistenzen aufgrund seines spezifischen Wirkmechanismus derzeit nicht bekannt, die vorliegenden prä-klinischen und klinischen Daten zeigen eine Wirksamkeit bei Taxanresistenz [1, 6, 14].

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 [16]. In den klinischen Studien wurden deshalb auch Patienten mit vorbestehenden Neuropathien \leq Grad 2 eingeschlossen, ohne dass diese ein höheres Risiko, eine Neuropathie Grad 3/4, zu entwickeln zeigten als Patienten ohne vorbestehende Erkrankung [1, 17].

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“)

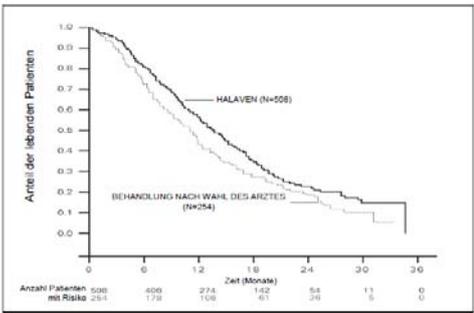
Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

[Anmerkung: Diese Kodierung ist für die übrigen Module des Dossiers entsprechend zu verwenden].

Tabelle 2-3: 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 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 Mitoseblockade schließlich zum apoptotischen Zelltod führt.</p> <p>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 Anthrazyklin und ein Taxan (sofern</p>	17.03.2011	A

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung	Kodierung im Dossier^a																					
<p>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.</p> <p>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="293 1715 799 1912"> <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)³ (Cox proportionales Hazards-Modell)</td> <td colspan="2">0,805 (0,677, 0,958)</td> </tr> <tr> <td>Nominaler P-Wert (Log-Rang-Test)³</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) ³ (Cox proportionales Hazards-Modell)	0,805 (0,677, 0,958)		Nominaler P-Wert (Log-Rang-Test) ³	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) ³ (Cox proportionales Hazards-Modell)	0,805 (0,677, 0,958)																						
Nominaler P-Wert (Log-Rang-Test) ³	0,014																						

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung	Kodierung im Dossier ^a																																							
<p data-bbox="204 315 874 336">Kaplan-Meier-Analyse der aktualisierten Daten für die Gesamtüberlebensdauer (ITT-Kollektiv)</p>  <p data-bbox="204 701 884 880">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 data-bbox="212 920 874 960">Wirksamkeit von HALAVEN versus Behandlung nach Wahl des Arztes – Progressionsfreies Überleben (PFS)</p> <table border="1" data-bbox="300 976 783 1332"> <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 data-bbox="308 1274 715 1294">^a Bei der Hazard Ratio ist ein Wert unter 1,00 günstig für Eribulin.</p> <p data-bbox="308 1294 699 1332">^b Stratifiziert nach geografischer Region, Her-2/neu-Status und Capecitabin-Vorbehandlung.</p> <p data-bbox="204 1375 895 1993">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 Eribulin bei den taxan-refraktären Patienten und 0,73 (95% KI: 0,56; 0,96)</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																																								

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung	Kodierung im Dossier ^a
<p>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: Fortlaufende Angabe „A“ bis „Z“.</p>		

ATC-Code: Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code, HR: Hazard Ratio, KI: Konfidenzintervall, m: Meter, mg: Milligramm, ml: Milliliter, OS: Gesamtüberleben (Overall Survival), PFS: Progressionsfreies Überleben (Progression Free Survival), TPC: Treatment of Physician's Choice

Benennen Sie die den Angaben in [Tabelle 2-3](#) zugrunde gelegten Quellen.

Die Beschreibung ist der deutschen Fachinformation Halaven[®], Stand März 2011 entnommen [1].

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 [Tabelle 2-4](#) die weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

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.

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

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung
Kein weiteres Anwendungsgebiet	

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.

Nicht zutreffend.

2.2.3 Zulassungsstatus international

Geben Sie in der nachfolgenden [Tabelle 2-5](#) die Ihnen bekannten internationalen Zulassungen für das zu bewertende Arzneimittel an. Unterscheiden Sie dabei zwischen verschiedenen Anwendungsgebieten. Geben Sie für jedes Anwendungsgebiet den Wortlaut aus der jeweiligen Produktinformation in deutscher Sprache an (ggf. als Übersetzung). Falls das jeweilige Anwendungsgebiet mit einem der Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht, ganz oder teilweise identisch ist, dann geben Sie die Kodierung für das betreffende Anwendungsgebiet an (siehe [Tabelle 2-3](#)). Fügen Sie für jedes Land und für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. Falls es keine weiteren Zulassungen international gibt oder Ihnen solche nicht bekannt sind, geben Sie in der ersten Zeile unter „Land“ „nicht zutreffend“ an.

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Tabelle 2-5: Zulassungsstatus international

Land	Zugelassenes Anwendungsgebiet (Wortlaut der Produktinformation, ggf. Übersetzung)	Datum der Zulassungs- erteilung	Bezug zu Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht ^a
USA	HALAVEN ist indiziert für die Behandlung von Patienten mit metastasierendem Brustkrebs, die zuvor mindestens zwei Chemotherapien zur Behandlung der metastasierenden Krankheit erhalten haben. Die Vortherapie sollte ein Anthrazyklin und ein Taxan enthalten haben, entweder zur adjuvanten Behandlung oder zur Behandlung des metastasierenden Tumors.	15.11.2010	A
Singapur	HALAVEN ist indiziert für die Behandlung von lokal fortgeschrittenem oder metastasierendem Brustkrebs, bei dem nach mindestens zwei Chemotherapien zur Behandlung einer fortgeschrittenen Brustkrebserkrankung eine weitere Progression eingetreten ist. Die Vortherapie sollte ein Anthrazyklin und ein Taxan enthalten haben, entweder zur adjuvanten Behandlung oder zur Behandlung des metastasierenden Tumors.	09.02.2011	A
EU	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.	17.03.2011	A
Island	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.	17.03.2011	A
Norwegen	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	17.03.2011	A

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Land	Zugelassenes Anwendungsgebiet (Wortlaut der Produktinformation, ggf. Übersetzung)	Datum der Zulassungserteilung	Bezug zu Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht ^a
	Abschnitt 5.1). Die Vortherapien sollen ein Anthrazyklin und ein Taxan enthalten haben, es sei denn, diese Behandlungen waren ungeeignet für den Patienten.		
Japan	Inoperabler oder rezidivierender Brustkrebs	22.04.2011	A
Schweiz	HALAVEN ist zur Behandlung des lokal fortgeschrittenen oder metastasierenden Mammakarzinoms mit Progression nach vorhergehender Therapie mit einem Anthrazyklin, einem Taxan und Capecitabin indiziert.	13.05.2011	A
Liechtenstein	HALAVEN ist zur Behandlung des lokal fortgeschrittenen oder metastasierenden Mammakarzinoms mit Progression nach vorhergehender Therapie mit einem Anthrazyklin, einem Taxan und Capecitabin indiziert.	30.05.2011	A

a: Angabe der Kodierung analog [Tabelle 2-4](#); falls keine Überschneidung mit einem der Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht, besteht, ist „kein Bezug“ anzugeben.

Benennen Sie die den Angaben in [Tabelle 2-5](#) zugrunde gelegten Quellen. Falls es keine weiteren Zulassungen international gibt oder Ihnen solche nicht bekannt sind, geben Sie „nicht zutreffend“ an.

Quelle ist ein interner Datenbankabruf des pharmazeutischen Herstellers Eisai GmbH [\[18\]](#).

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.

Den Aussagen zum Produkt liegt die Fachinformation Halaven[®], Stand März 2011 zugrunde [\[1\]](#).

Zu [Abschnitt 2.1.2](#) erfolgte eine orientierende Literaturrecherche unter Verwendung von relevanten Schlagwörtern in den Datenbanken Medline und Cochrane Library, im Internet über Suchmaschinen wie Google und in anschließenden Handrecherchen.

2.4 Referenzliste für Modul 2

Benennen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den vorhergehenden Abschnitten angegeben haben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard).

1. Fachinformation Halaven[®], Stand März 2011
2. Pasquier E, Kavallaris M. Microtubules: a dynamic target in cancer therapy. *IUBMB Life*. 2008 Mar;60(3):165-70.
3. Jordan MA, Kamath K. How do microtubule-targeted drugs work? An overview. *Current Cancer Drug Targets*. 2007;7(8):730-42.
4. Jordan MA, Kamath K, Manna T, Okouneva T, Miller HP, Davis C, et al. The primary antimitotic mechanism of action of the synthetic halichondrin E7389 is suppression of microtubule growth. *Molecular cancer therapeutics*. 2005 Jul;4(7):1086-95 .
5. Perez EA. Microtubule inhibitors: Differentiating tubulin-inhibiting agents based on mechanisms of action, clinical activity, and resistance. *Molecular cancer therapeutics*. 2009 Aug;8(8):2086-95.
6. Mani S, Swami U. Eribulinmesilate, a halichondrin B analogue, in the treatment of breast cancer. *Drugs Today (Barc)*. 2010 Sep;46(9):641-53.
7. Wagstaff AJ, Ibbotson T, Goa KL. Capecitabine: a review of its pharmacology and therapeutic efficacy in the management of advanced breast cancer. *Drugs*. 2003;63(2):217-236.
8. Li Y, Hussain M, Sarkar SH, Eliason J, Li R, Sarkar FH. Gene expression profiling revealed novel mechanism of action of Taxotere and Furtulon in prostate cancer cells. *BMC cancer*. 2005;5(1):7.
9. Minotti G, Menna P, Salvatorelli E, Cairo G, Gianni L. Anthracyclines: molecular advances and pharmacologic developments in antitumor activity and cardiotoxicity. *Pharmacol Rev*. 2004 Jun;56(2):185-229.
10. Gradishar WJ. The place for eribulin in the treatment of metastatic breast cancer. *Current oncology reports*. 2010 Feb;13(1):11-6.
11. Alday PH, Correia JJ. Macromolecular interaction of halichondrin B analogues eribulin (E7389) and ER-076349 with tubulin by analytical ultra centrifugation. *Biochemistry*. 2009 Aug 25;48(33):7927-38.
12. Smith JA, Wilson L, Azarenko O, Zhu X, Lewis BM, Littlefield BA, et al. Eribulin binds at microtubule ends to a single site on tubulin to suppress dynamic instability. *Biochemistry*. 2010;49(6):1331-7.
13. Okouneva T, Azarenko O, Wilson L, Littlefield BA, Jordan MA. Inhibition of centromere dynamics by eribulin (E7389) during mitotic metaphase. *Molecular cancer therapeutics*. 2008 Jul;7(7):2003-11.

14. Cortes J. Survival Prolongation in Metastatic Breast Cancer. *Clinical Advances in Hematology & Oncology*. 2010;8(8):12-5.
15. Kuznetsov G, Tendyke K, Yu M, Littlefield BA. Antiproliferative effects of halichondrin B analog eribulinmesylate (E7389) against paclitaxel-resistant human cancer cells in vitro. AACR-NCI-EORTC International Conference. San Francisco, CA 2007.
16. Wozniak K, Lapidus R, Wu Y, Carozzi V, Cavaletti G, Hayakawa K, et al. Comparison of Neuropathy-Inducing Effects of Eribulin versus Paclitaxel in Mice. AACR Annual Meeting. Washington DC 2010.
17. Cortes J, O'Shaughnessy J, Loesch D, Blum JL, Vahdat LT, Petrakova K, et al. Eribulin monotherapy versus treatment of physician's choice in patients with metastatic breast cancer (EMBRACE): a phase 3 open-label randomised study. *Lancet*. 2011 Mar 12;377(9769):914-23.
18. Datenbankabruf "International approval status". Stand September 2011. Data on file.