

Dokumentvorlage, Version vom 18.04.2013

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

*Eribulin* (Halaven®)

Eisai GmbH

**Modul 2**

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel,  
zugelassene Anwendungsgebiete

Stand: 18.07.2014

# Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>Tabellenverzeichnis</b> .....	<b>2</b>
<b>Abbildungsverzeichnis</b> .....	<b>3</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis</b> .....	<b>4</b>
<b>2 Modul 2 – allgemeine Informationen</b> .....	<b>5</b>
2.1 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel .....	5
2.1.1 Administrative Angaben zum Arzneimittel .....	5
2.1.2 Angaben zum Wirkmechanismus des Arzneimittels.....	6
2.2 Zugelassene Anwendungsgebiete .....	9
2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht.....	9
2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete .....	16
2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2 .....	16
2.4 Referenzliste für Modul 2 .....	17

**Tabellenverzeichnis**

	<b>Seite</b>
Tabelle 2-1: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel .....	5
Tabelle 2-2: Pharmazentralnummern und Zulassungsnummern für das zu bewertende Arzneimittel.....	6
Tabelle 2-3: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht .....	11
Tabelle 2-4: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels .....	16

## **Abbildungsverzeichnis**

**Seite**

Es liegen keine Einträge für das Abbildungsverzeichnis vor.

**Abkürzungsverzeichnis**

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
ATC-Code	Anatomisch-therapeutisch-chemisches Klassifikationssystem (engl. Anatomical Therapeutic Chemical / Defined Daily Dose Classification)
DNA	Desoxyribonukleinsäure
EU	Europäische Union
G2/M Zell-Zyklus	Interphase/Mitose Phase Zell-Zyklus
HR	Hazard Ratio
KI	Konfidenzintervall
mg	Milligramm
ml	Milliliter
OS	Gesamtüberleben (Overall Survival)
PFS	progressionsfreies Überleben (Progression-Free Survival)
PZN	Pharmazentralnummer
RNA	Ribonukleinsäure
s. u.	siehe unten
TPC	Behandlung nach Wahl des Arztes (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.

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

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

### 2.1 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

#### 2.1.1 Administrative Angaben zum Arzneimittel

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

Tabelle 2-1: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

<b>Wirkstoff:</b>	<b>Eribulin</b>
<b>Handelsname:</b>	<b>HALAVEN®</b>
<b>ATC-Code:</b>	<b>L01XX41</b>

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

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 Eribulinmesylat entsprechend 0,44 mg Eribulin. Jede 2-ml-Durchstechflasche enthält Eribulinmesylat entsprechend 0,88 mg Eribulin.	1 Durchstechflasche zu 2 ml
8443122	EU/1/11/678/002	1 ml enthält Eribulinmesylat entsprechend 0,44 mg Eribulin. Jede 2-ml-Durchstechflasche enthält Eribulinmesylat entsprechend 0,88 mg Eribulin.	6 Durchstechflaschen zu 2 ml

Abkürzungen: EU: Europäische Union; mg: Milligramm; ml: Milliliter; PZN: Pharmazentralnummer.

### 2.1.2 Angaben zum Wirkmechanismus des Arzneimittels

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

HALAVEN<sup>®</sup> (Eribulin) ist ein nicht Taxan-basierter Inhibitor der Mikrotubulus-Dynamik und zählt 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 okadae* isoliert wird.

Eribulin hemmt die Wachstumsphase der Mikrotubuli ohne die Verkürzungsphase zu beeinträchtigen und kapselt Tubulin in nicht produktive Aggregate ab (Sequestrierung). Eribulin entfaltet seine Wirkungen also über einen tubulin-basierten antimitotischen Mechanismus, der zu einer Blockade des Interphase/Mitose Phase Zell-Zyklus (G2/M Zell-Zyklus), einer Zerstörung der mitotischen Spindeln und nach längerer Mitoseblockade schließlich zum apoptotischen Zelltod führt (1). Eribulin zählt 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  $\alpha$ - und  $\beta$ -Tubulin, die polymerisieren und dadurch eine tubuläre, nicht kovalente gebundene Struktur formen. Die  $\alpha$ - und  $\beta$ -Tubuli lagern sich dabei gemäß ihrer polaren Struktur derart an, dass ein Ende des Mikrotubulus von  $\alpha$ -Tubulin abgeschlossen wird, das andere Ende von  $\beta$ -Tubulin. So zeigen auch die Mikrotubuli eine Polarität, wobei das Plus-Ende durch  $\beta$ -Tubuli und das Minus-Ende durch  $\alpha$ -Tubuli charakterisiert ist (2). Es wird davon ausgegangen, dass es mindestens 6  $\alpha$ - und 7  $\beta$ -Tubulin-Isotypen gibt, die in verschiedenem Ausmaß in Zellen und Geweben exprimiert werden. Die Mikrotubuli zeigen die Fähigkeit zur dynamischen Veränderung, wobei zwei Arten unterschieden werden. Bei der „dynamischen Instabilität“ wechseln Phasen von Wachstum und Verkürzung eines Endes des Mikrotubulus zufällig und unabhängig voneinander (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



---

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

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 Stoffwechsellvorgänge 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 Desoxyribonukleinsäure (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-Fluorouracil, mehrere metabolische Prozesse, bevor es in seiner aktiven Form, 5-Fluorouracil, in Stoffwechsellvorgänge vor allem innerhalb sich schnell reproduzierender Zellen eingreift. Es wird aufgrund seiner Ähnlichkeit mit den Pyrimidinbasen als falsches Nukleotid in DNA und Ribonukleinsäure (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 antimitotisch 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 dieser Wirkstoffklasse ist Vinorelbin.

Die Bindung von Eribulin an das Tubulin unterscheidet sich von denen anderer antimittotisch wirkender Substanzen. Taxane binden an der Innenseite der Mikrotubuli an das  $\beta$ -Tubulin, während Vincaalkaloide eine Bindung an den Enden der Mikrotubuli mit hoher Affinität für das  $\beta$ -Tubulin eingehen (5, 11, 12). Eribulin bindet am positiven Ende der Mikrotubuli, entweder an die Interdimer-Schnittstelle oder die  $\beta$ -Tubulin-Untereinheit allein mit einer hochaffinen Bindung (4, 6, 12-14).

Wie oben beschrieben, zeigt Eribulin, wie Taxane und Vincaalkaloide, einen antimittotischen 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  $\beta$ -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  $\beta$ -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  $\beta$ -III-Tubulin-Isotyps, beispielsweise für Paclitaxel und Vinorelbin beobachtet. Patienten, die neben der Überexpression des  $\beta$ -III-Tubulin-Isotyps noch eine Überexpression des  $\beta$ -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, 13).

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, 13).

## 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*

---

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

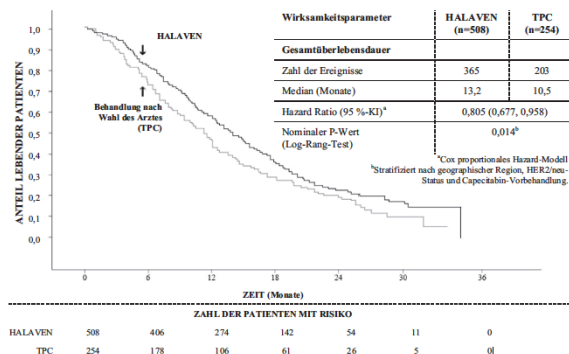
*auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein, und vergeben Sie eine Kodierung (fortlaufende Bezeichnung von „A“ bis „Z“)*  
*[Anmerkung: Diese Kodierung ist für die übrigen Module des Dossiers entsprechend zu verwenden].*

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

<b>Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)</b>	<b>orphan (ja / nein)</b>	<b>Datum der Zulassungserteilung</b>	<b>Kodierung im Dossier<sup>a</sup></b>
<p>HALAVEN ist indiziert für die Behandlung von Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs, bei denen nach mindestens einer Chemotherapie zur Behandlung einer fortgeschrittenen Brustkrebserkrankung eine weitere Progression eingetreten ist (siehe Abschnitt 5.1). Die Vortherapien sollen ein Anthrazyklin und ein Taxan entweder als adjuvante Therapie oder im Rahmen der Metastasenbehandlung enthalten haben, es sei denn, diese Behandlungen waren ungeeignet für den Patienten.</p> <p>Verweis (5.1):</p> <p><b>5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften</b></p> <p>Pharmakotherapeutische Gruppe: Andere antineoplastische Substanzen, ATC-Code: L01XX41</p> <p>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 <i>Halichondria okadai</i> isoliert wird.</p> <p>Eribulin hemmt die Wachstumsphase der Mikrotubuli ohne die Verkürzungsphase zu beeinträchtigen und kapselt Tubulin in nicht produktive Aggregate ab (Sequestrierung). Eribulin entfaltet seine Wirkungen über einen tubulin-basierten antimitotischen Mechanismus, der zu einer Blockade des G2/M Zell-Zyklus, einer Zerstörung der mitotischen Spindeln und nach längerer Mitoseblockade schließlich zum apoptotischen Zelltod führt.</p>	nein	17.03.2011 (Stand der Information: Juni 2014)	A

<p><u>Klinische Wirksamkeit</u></p> <p>Die Wirksamkeit von HALAVEN bei Brustkrebs wird in erster Linie durch zwei randomisierte Phase-3-Vergleichsstudien belegt. Die 762 Patientinnen, die in die zulassungsrelevante Phase 3-Studie EMBRACE (Studie 305) aufgenommen wurden, waren an lokal rezidivierendem oder metastasiertem Brustkrebs erkrankt und mit mindestens zwei und höchstens fünf Chemotherapien vorbehandelt, darunter ein Anthrazyklin und ein Taxan (sofern keine Kontraindikationen bestanden). Die Krebserkrankung musste innerhalb von 6 Monaten nach der letzten Chemotherapie eine Progression gezeigt haben. Der HER2-Status der Patientinnen war bei 16,1 % positiv, bei 74,2 % negativ und bei 9,7 % unbekannt, während 18,9 % der Patientinnen dreifach negativ waren. Die Patientinnen wurden im Verhältnis 2:1 auf eine Behandlung mit HALAVEN oder auf eine Behandlung nach Wahl des Arztes (TPC - Treatment of Physician's Choice) randomisiert, die zu 97 % aus einer Chemotherapie (26 % Vinorelbin, 18 % Gemcitabin, 18 % Capecitabin, 16 % Taxan, 9 % Anthrazyklin, 10 % sonstige Chemotherapien) und zu 3 % aus Hormontherapien bestand.</p> <p>Die Studie erreichte ihren primären Endpunkt mit einem Gesamtüberlebensergebnis, das bei 55 % der Ereignisse in der Eribulin-Gruppe statistisch signifikant besser als in der TPC-Gruppe war.</p> <p>Dieses Ergebnis wurde in einer aktualisierten Analyse der Gesamtüberlebensdauer nach Auftreten von 77 % der Ereignisse bestätigt.</p>			
--	--	--	--

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



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

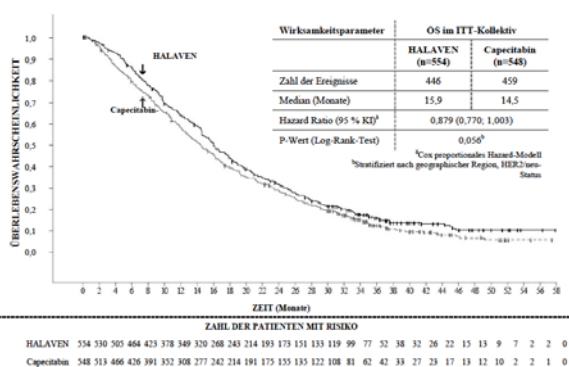
Der positive Effekt auf die Gesamtüberlebensdauer (OS) wurde sowohl bei der taxan-refraktären als auch bei der nicht-refraktären Patientengruppe festgestellt. Bei der Aktualisierung der OS betrug die Hazard Ratio für Eribulin im Vergleich zur TPC 0,90 (95 % KI: 0,71; 1,14) zugunsten von Eribulin bei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

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

Capecitabin vorbehandelten Patienten mit einer entsprechenden HR von 0,865 (95 % KI: 0,606; 1,233).

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

Studie 301 - Gesamtüberlebensdauer (ITT-Kollektiv)



Die nach einer unabhängigen Bewertung beurteilte progressionsfreie Überlebensdauer war zwischen Eribulin und Capecitabin

## Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

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

Die Gesamtüberlebensdauer von HER2-negativen und HER2-positiven Patienten in der Eribulin-Gruppe und der Kontrollgruppe in Studie 305 und Studie 301 ist im Folgenden dargestellt:

Wirksamkeitsparameter	Studie 305 aktualisierte Gesamtüberlebensdauer, ITT-Kollektiv			
	HER2-negativ		HER2-positiv	
	HALAVEN (n = 373)	TPC (n = 192)	HALAVEN (n = 83)	TPC (n = 40)
Zahl der Ereignisse	285	151	66	37
Median in Monaten	13,4	10,5	11,8	8,9
Hazard Ratio (95 %-KI)	0,849 (0,695; 1,036)		0,594 (0,389; 0,907)	
p-Wert (Log-Rank-Test)	0,106		0,015	

Wirksamkeitsparameter	Studie 301 Gesamtüberlebensdauer, ITT-Kollektiv			
	HER2-negativ		HER2-positiv	
	HALAVEN (n = 375)	Capecitabin (n = 380)	HALAVEN (n = 86)	Capecitabin (n = 83)
Zahl der Ereignisse	296	316	73	73
Median in Monaten	15,9	13,5	14,3	17,1
Hazard Ratio (95 %-KI)	0,838 (0,715; 0,983)		0,965 (0,688; 1,355)	
p-Wert (Log-Rank-Test)	0,030		0,837	

Hinweis: Eine begleitende Anti-HER2-Therapie war in Studie 305 und Studie 301 nicht eingeschlossen.

### Kinder und Jugendliche

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für Eribulin eine Freistellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in allen pädiatrischen Altersklassen in der Indikation Brustkrebs gewährt.

a: Fortlaufende Angabe „A“ bis „Z“.

Abkürzungen: ATC: Anatomisch-therapeutisch-chemisches Klassifikationssystem (engl. Anatomical Therapeutic Chemical / Defined Daily Dose Classification); G<sub>2</sub>/M Zell-Zyklus: Interphase/Mitose Phase Zell-Zyklus; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; OS: Gesamtüberleben (engl. Overall Survival); PFS: progressionsfreies Überleben; TPC: Behandlung nach Wahl des Arztes (engl. Treatment of Physician's Choice).

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

Die Beschreibung ist der deutschen Fachinformation Halaven<sup>®</sup>, Stand Juni 2014 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 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.

### 2.3 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.

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

Die Angaben zu Abschnitt 2.2 – Zugelassene Anwendungsgebiete wurden der aktuellen Fachinformation Halaven<sup>®</sup> (Stand Juni 2014) entnommen (1).

## 2.4 Referenzliste für Modul 2

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

1. Eisai Europe Ltd. Fachinformation HALAVEN® 0,44mg/ml Injektionslösung. Stand Juni 2014.
2. Pasquier E, Kavallaris M. Microtubules: a dynamic target in cancer therapy. *IUBMB life*. 2008;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;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;8(8):2086-95.
6. Mani S, Swami U. Eribulin mesilate, a halichondrin B analogue, in the treatment of breast cancer. *Drugs Today (Barc)*. 2010;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):217-36.
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. *Pharmacological reviews*. 2004;56(2):185.
10. Gradishar WJ. The place for eribulin in the treatment of metastatic breast cancer. *Current oncology reports*. 2010;13(1):11-6.
11. Alday PH, Correia JJ. Macromolecular interaction of halichondrin B analogues eribulin (E7389) and ER-076349 with tubulin by analytical ultracentrifugation. *Biochemistry*. 2009;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. Cortes J. Survival Prolongation in Metastatic Breast Cancer. *Clinical Advances in Hematology & Oncology*. 2010;8(8):12.
14. Okouneva T, Azarenko O, Wilson L, Littlefield BA, Jordan MA. Inhibition of centromere dynamics by eribulin (E7389) during mitotic metaphase. *Molecular cancer therapeutics*. 2008;7(7):2003-11.
15. Kuznetsov G, Towle MJ, Cheng H, Kawamura T, TenDyke K, Liu D, et al. Induction of morphological and biochemical apoptosis following prolonged mitotic blockage by halichondrin B macrocyclic ketone analog E7389. *Cancer Res*. 2004;64(16):5760-6.
16. Wozniak KM, Nomoto K, Lapidus RG, Wu Y, Carozzi V, Cavaletti G, et al. Comparison of neuropathy-inducing effects of eribulin mesylate, paclitaxel, and ixabepilone in mice. *Cancer research*. 2011;71(11):3952-62.