

Neue Arzneimittel

Information der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)



Halaven® (Eribulin)

Indikation

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.

Bewertung

In einer Phase-3-Studie wurde gezeigt, dass Eribulin im Vergleich zu einer Therapie nach Wahl des Arztes (TPC) zu einer Verlängerung des Gesamtüberlebens (OS) von Patientinnen mit fortgeschrittener Brustkrebserkrankung um 2,5 Monate führte. Die höhere Toxizität von Eribulin im Vergleich zu den Kontrollen sowie das Fehlen valider Daten zur Verbesserung der Lebensqualität relativieren aber den Überlebensvorteil. Die Abhängigkeit der Wirksamkeit vom Rezeptorstatus ist nicht untersucht.

Pharmakologie und klinische Studien

Eribulin ist ein nicht Taxan-basierter Inhibitor der Mikrotubulus-Dynamik und gehört zur antineoplastischen Wirkstoffklasse der Halichondrine. Es hemmt die Wachstumsphase der Mikrotubuli ohne die Verkürzungsphase zu beeinträchtigen und kapselt Tubulin in nicht produktive Aggregate ab (Sequestrierung). Eribulin wirkt über einen tubulin-basierten antimittotischen Mechanismus, der zu einer Blockade des G2/M-Zell-Zyklus, einer Zerstörung der mitotischen Spindeln und nach Mitoseblockade zum apoptotischen Zelltod führt.

762 Frauen mit lokal rezidivierendem oder metastasiertem mehrfach vortherapiertem (mindestens 2, höchstens 5 Chemotherapien) Brustkrebs wurden in der zulassungsrelevanten randomisierten zweiarmigen offenen Phase-3-Studie **EMBRACE** per Zufallsverfahren in einem 2:1-Verhältnis entweder Eribulin (n = 508) oder nach Wahl des Arztes TPC (n = 254) zugeordnet. Die Krebserkrankung musste innerhalb von 6 Monaten nach letzter Chemotherapie eine Progression gezeigt haben. Der TPC-Arm bestand zu 97 % aus einer Chemotherapie und zu 3 % aus Hormontherapien. **Primärer Endpunkt** der Studie war OS. Die Ein-Jahres-Überlebensrate lag unter Therapie mit Eribulin bei 53,9 % vs. 43,7 % unter TPC. Das mediane OS in der Eribulin-Gruppe (Median 399 Tage/13,1 Monate) besserte sich um 75 Tage/2,5 Monate (Hazard Ratio [HR] 0,809; 95 % Konfidenzintervall [CI] 0,660–0,991; p = 0,041) verglichen mit der TPC-Gruppe (Median 324 Tage/10,6 Monate). Es zeigte sich eine Verbesserung des medianen OS in der Eribulin-Gruppe (Median 403 Tage/13,2 Monate) um 82 Tage/2,7 Monate (HR 0,805; 95 % CI 0,677–0,958; p = 0,014) im Vergleich zur TPC-Gruppe (Median 321 Tage/10,5 Monate). Das mediane progressionsfreie Überleben (PFS) war in der Eribulin-Gruppe nicht signifikant besser als im TPC-Arm 3,7 Monate (95 % CI 3,3–3,9) vs. 2,2 (95 % CI 2,1–3,4); HR 0,87 (95 % CI 0,71–1,05; p = 0,137). Unerwünschte Wirkungen des Schweregrades 4 (nach CTCAE, Common Terminology Criteria for Adverse Events) wie Neutropenien traten bei 24 % der Patienten in der Eribulin-Gruppe und bei 7 % in der Kontrollgruppe auf.

Arzneimittelkommission
der deutschen Ärzteschaft
Herbert-Lewin-Platz 1
10623 Berlin

Postfach 12 08 64
10598 Berlin

Telefon 030 400456-500
Telefax 030 400456-555

sekretariat@akdae.de
www.akdae.de

Unerwünschte Arzneimittelwirkungen

Alle Schweregrade: Sehr häufig ($\geq 1/10$): Neutropenie (54,5 %) Leukopenie (22,1 %) Anämie (20,3 %), periphere Neuropathie (32,0 %) Kopfschmerzen, Appetitminderung, Übelkeit (35,1 %) Verstopfung, Durchfall, Erbrechen, Alopezie, Arthralgie, Myalgie, Müdigkeit/Asthenie (52,8 %), Pyrexie.

Häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$): Harnwegsinfektionen, orale Candidiasis, Infektion der oberen Atemwege, febrile Neutro- (4,7 %), Thrombozyto- und Lymphopenie, Hypokaliämie, -magnesiämie, -phosphatämie, Dehydratation, Hyperglykämie, Insomnie, Depression, Dysgeusie, Schwindel, Hypoaesthesie, Lethargie, Neurotoxizität, verstärkter Tränenfluss, Konjunktivitis, Vertigo, Tachykardie, Hitze-wallungen, Dyspnoe, Husten, oropharyngeale Schmerzen, Epistaxis, Rhinorrhoe, Bauchschmerzen, Stomatitis, Mundtrockenheit, Dyspepsie, gastroösophageale Refluxkrankheit, Mundschleimhautgeschwüre, aufgetriebenes Abdomen, ALT und AST erhöht, Hautausschlag, Pruritus, Nagelerkrankungen, nächtliche Schweißausbrüche, palmar-plantare Erythrodysästhesie, trockene Haut, Erythem, Hyperhidrose, Schmerzen in den Extremitäten, Muskelspasmen, -schwäche, muskuloskelettale Schmerzen, Schleimhautentzündung (9,8 %), peripheres Ödem, Schüttelfrost, grippeähnlicher Zustand, Brustschmerzen, Gewichtsabnahme.

Schweregrad 3 und 4 CTCAE: ≥ 1 %: Neutropenie (48,3 %), Leukopenie (14 %), febrile Neutropenie (4,6 %), Anämie (1,4 %), periphere Neuropathie (6,9 %), Übelkeit (1,1 %), ALT erhöht (1,1 %), Müdigkeit/Asthenie (8,4 %), Schleimhautentzündung (1,3 %).

Klinische Prüfungen: gelegentlich ($\geq 1/1000$, $< 1/100$): Pneumonie, neutropenische Sepsis, oraler Herpes, Herpes zoster, Tinnitus, tiefe Beinvenenthrombose, Lungenembolie, interstitielle Lungenerkrankung, Hyperbilirubinämie, Angioödem, Dys-, Häm- und Proteinurie, Nierenversagen.

Interaktionen, Kontraindikationen, Warnhinweise

Interaktionen: Die gleichzeitige Anwendung von Substanzen, die hepatische Transportproteine (TP) hemmen, wird nicht empfohlen. Zu den Inhibitoren dieser TP zählen u. a. Cyclosporine, Ritonavir, Saquinavir, Lopinavir, Efavirenz, Emtricitabin, Verapamil, Clarithromycin, Quinin, Quinidin, Disopyramid. Eine gleichzeitige Behandlung mit enzyminduzierenden Substanzen wie Rifampicin, Carbamazepin, Phenytoin und Johanniskraut wird nicht empfohlen, da diese Arzneimittel wahrscheinlich zu einer deutlichen Absenkung der Plasmaspiegel von Eribulin führen. Mit CYP3A4-Hemmern sind keine Wechselwirkungen zu erwarten, sofern sie keine potenten P-Glykoprotein-Hemmer sind. Die gleichzeitige Anwendung von durch CYP3A4 metabolisierten Arzneimitteln sollte mit Vorsicht erfolgen, es wird empfohlen, Patienten engmaschig auf Nebenwirkungen zu überwachen.

Kontraindikationen: Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile. Stillzeit.

Warnhinweise: Vor jeder Gabe von Eribulin sollte ein Differential-Blutbild anfertigt werden. Die Behandlung sollte nur bei Patienten mit ANC-Werten $\geq 1,5 \times 10^9/l$ und Thrombozyten $> 100 \times 10^9/l$ eingeleitet werden. Patienten mit febriler Neutropenie, schwerer Neutropenie oder Thrombozytopenie sollten entsprechend den Empfehlungen in Abschnitt 4.2 der Produktinformation behandelt werden. Patienten sind engmaschig auf Anzeichen für periphere motorische oder sensorische Neuropathie zu überwachen. Die Entwicklung einer schweren peripheren Neurotoxizität erfordert das Hinausschieben der Gabe oder Reduktion der Dosis. 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.

Arzneimittelkommission
der deutschen Ärzteschaft
Herbert-Lewin-Platz 1
10623 Berlin

Postfach 12 08 64
10598 Berlin

Telefon 030 400456-500
Telefax 030 400456-555

sekretariat@akdae.de
www.akdae.de

Anwendung bei besonderen Patientengruppen



Halaven® (Eribulin)	
Ältere Patienten	Keine Dosisanpassungen empfohlen.
Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion	Schwer eingeschränkte Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance < 40 ml/min): Dosisreduktion kann erforderlich sein. Optimale Dosis muss noch festgelegt werden. Engmaschige Sicherheitsüberwachung. Leichte bis mittelschwer eingeschränkte Nierenfunktion: Keine speziellen Dosisanpassungen.
Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion	<u>Eingeschränkte Leberfunktion auf Grund von Metastasen:</u> Leicht eingeschränkte Leberfunktion (Child-Pugh A): Empfohlene Dosis 0,97 mg/m ² i.v. an Tagen 1 + 8 eines 21-Tage-Zyklus jeweils für 2–5 Min. Mittelschwer eingeschränkte Leberfunktion (Child-Pugh B): Empfohlene Dosis 0,62 mg/m ² i.v. an Tagen 1 + 8 eines 21-Tage-Zyklus jeweils für 2–5 Min. Schwer eingeschränkte Leberfunktion (Child-Pugh C): Keine Untersuchungen, aber es ist davon auszugehen, dass eine stärkere Dosisreduktion notwendig ist. <u>Eingeschränkte Leberfunktion auf Grund von Zirrhose:</u> Keine Untersuchungen zu dieser Patientengruppe vorliegend. Oben genannte Dosen können bei leichter bis mittelschwerer Einschränkung der Leberfunktion angewendet werden, aber engmaschige Überwachung ratsam, da möglicherweise Dosisanpassungen notwendig sind.
Anwendung bei Schwangeren	Während der Behandlung sowie für bis zu 3 Monate danach sichere Empfängnisverhütung anwenden.
Anwendung bei Stillenden	Keine Anwendung während der Stillzeit.

Dosierung und Kosten

Halaven® (Eribulin)			
Darreichungsform	Dosis ^{1,2}	Kosten für 6 Zyklen [€] ^{3,4,5}	
Injektionslösung	Tag 1 + 8 jedes 21-Tage-Zyklus: 1,23 mg/m ² KOF ⁶	teilmengengenau: 15.168,77	nach Packungsgröße: 18.087,42

Stand Lauertaxe: 15.10.2011

¹Dosierung gemäß Produktinformation (PI); ²Gründe für Dosisverzögerung und Empfehlungen für Dosisreduktion sind der PI zu entnehmen; ³Kostenberechnung nach Apothekenabgabepreis anhand des kostengünstigsten Präparates einschließlich Import (hier nur ein Präparat); ⁴Kostenberechnung für durchschnittliche Körperoberfläche von 1,8 m²; ⁵angelehnt an EMBRACE-Studie mit Median von 6 Behandlungszyklen; ⁶Verabreichungsdauer: 2–5 Min. i.v.

Weitere Informationen (u. a. zu unerwünschten Arzneimittelwirkungen, Risiken) in der Fachinformation.

Aktuelle Informationen über neu zugelassene Arzneimittel in der Europäischen Union; erstellt auf der Basis des Europäischen Öffentlichen Beurteilungsberichts (EPAR) [Halaven®](#) vom 11.04.2011.