

**EUROPÄISCHER ÖFFENTLICHER BEURTEILUNGSBERICHT (EPAR)****BEROMUN****Zusammenfassung des EPAR für die Öffentlichkeit**

*Das vorliegende Dokument ist eine Zusammenfassung des Europäischen Öffentlichen Beurteilungsberichts (EPAR), in dem erläutert wird, wie der Ausschuss für Humanarzneimittel (CHMP) die durchgeführten Studien beurteilt hat, um zu Empfehlungen bezüglich der Anwendung des Arzneimittels zu gelangen.*

*Wenn Sie weitere Informationen über Ihre Krankheit oder deren Behandlung benötigen, lesen Sie bitte die Packungsbeilage (ebenfalls Bestandteil des EPAR) oder wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker. Wenn Sie weitere Informationen bezüglich der Grundlage der Empfehlungen des CHMP wünschen, lesen Sie bitte die wissenschaftliche Diskussion (ebenfalls Teil des EPAR).*

**Was ist Beromun?**

Beromun ist ein Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Infusionslösung. Es enthält den Wirkstoff Tasonermin.

**Wofür wird Beromun angewendet?**

Beromun wird Patienten mit Weichteilsarkom, einer Krebsart der Extremitäten (Arm oder Bein), in Kombination mit Melphalan (einem Arzneimittel gegen Krebs) verabreicht, und zwar unter Anwendung einer als „isolierte Extremitäten-Perfusion“ (ILP für „Isolated Limb Perfusion“) bezeichneten Technik: Dabei werden beide Arzneimittel in die Extremität injiziert, während deren Blutzirkulation vom restlichen Körper isoliert (getrennt) gehalten wird. Diese Maßnahme kann vor einer Operation durchgeführt werden, um die Tumorgröße zu verringern, oder anstelle einer Operation, wenn sich der Tumor nicht allein durch Herausoperieren entfernen lässt. Das Arzneimittel ist nur auf ärztliche Verschreibung erhältlich.

**Wie wird Beromun angewendet?**

Die Behandlung mit Beromun kann nur in Spezialkliniken von chirurgischen Teams durchgeführt werden, die Erfahrung in der Behandlung dieser Krebsart haben und mit der ILP-Technik vertraut sind. Diese Kliniken müssen darüber hinaus über eine Intensivstation sowie Ausrüstungen verfügen, die eine kontinuierliche Überwachung einer Arzneimittel-Leckage in den restlichen Körper mithilfe von radioaktiven Tracern ermöglichen.

Vor der Verabreichung von Beromun wird zunächst das betroffene Gliedmaß isoliert: Während der Patient unter Vollnarkose ist, wird eine enge Gummibinde um das obere Ende der Extremität geschlungen, um sie von der Blutversorgung zu isolieren und zu verhindern, dass das Arzneimittel in den restlichen Körper gelangt. Anschließend wird die Blutzirkulation der Extremität durch die Perfusion (Durchströmung) einer Spezialflüssigkeit ersetzt und die Extremität auf eine Temperatur zwischen 38 und 39 °C erwärmt. Dann wird eine Dosis von 3 mg Beromun für einen Arm bzw. 4 mg für ein Bein über 90 Minuten in die Perfusionslösung injiziert. Während derselben Operation wird Melphalan über 60 Minuten verabreicht, womit man 30 Minuten nach Beginn der Beromun-Perfusion beginnt; dabei sollte die Temperatur auf 39 bis 40 °C erhöht werden. Die Melphalan-Dosis hängt von der Größe des Arms oder Beins ab. Am Ende der insgesamt 90 Minuten dauernden Perfusion werden die Arzneimittel mittels einer geeigneten Flüssigkeit aus der Extremität gespült. Eine operative

Entfernung des verbleibenden Resttumors sollte, wann immer möglich, durchgeführt werden und erfolgt in der Regel nach einigen Wochen.

Beromun wird in der Regel nur einmal eingesetzt, bei Bedarf kann jedoch sechs bis acht Wochen nach der ersten Perfusion eine zweite stattfinden. Beromun wird für die Anwendung bei Patienten unter 18 Jahren aufgrund mangelnder Daten zur Sicherheit und Wirksamkeit in dieser Altersgruppe nicht empfohlen.

### **Wie wirkt Beromun?**

Der Wirkstoff in Beromun, Tasonermin, ist eine Kopie des humanen Proteins Tumor-Nekrose-Faktor alfa-1a (TNF $\alpha$ ). Die genaue Wirkweise von TNF $\alpha$  gegen bestimmte Krebsarten ist derzeit noch nicht abschließend geklärt, man vermutet jedoch, dass es in der Lage ist, Tumorzellen direkt abzutöten und die Blutgefäße zu zerstören, über die die Tumoren versorgt werden, sowie das Immunsystem dazu anzuregen, die Tumorzellen anzugreifen. All das führt zu einem Absterben von Tumorzellen und zum Schrumpfen des Tumors, insbesondere dann, wenn das Arzneimittel mit anderen zytotoxischen (Zellen abtötenden) Medikamenten und erhöhter Temperatur (Hyperthermie) kombiniert wird. Der Wirkstoff in Beromun, Tasonermin, wird nach einer Methode hergestellt, die als „rekombinante DNA-Technologie“ bezeichnet wird: Es wird von Bakterien produziert, in die ein Gen (DNS) eingebracht wurde, das sie zur Bildung von TNF $\alpha$  befähigt. Der Ersatzstoff TNF $\alpha$  wirkt genauso wie das natürlicherweise vorkommende Protein.

### **Wie wurde Beromun untersucht?**

Beromun wurde in vier Hauptstudien an insgesamt 188 Patienten untersucht, denen es in Kombination mit Melphalan verabreicht wurde. 62 der Patienten erhielten außerdem Interferon-gamma (ein anderes Arzneimittel gegen Krebs). Eine Überprüfung dieser Studien durch drei unabhängige Experten kam zu dem Ergebnis, dass nur 145 dieser Patienten Kandidaten für eine Amputation oder eine chirurgische Entfernung des Tumors waren, die zu einem ausgeprägten Funktionsverlust des Arms oder Beins (Behinderung) geführt hätte. Der Hauptindikator für die Wirksamkeit beruhte daher auf der Expertenmeinung über das Ergebnis bei diesen 145 Patienten verglichen mit dem Ergebnis, das ohne den Einsatz von Beromun zu erwarten wäre.

### **Welchen Nutzen hat Beromun in diesen Studien gezeigt?**

Die unabhängigen Gutachter stimmten darin überein, dass 62 % der Patienten (90 von 145), die Beromun und Melphalan erhielten, ein besseres Ergebnis erzielten als prognostiziert, da ihre Gliedmaßen gerettet werden konnten, ohne den Tumor operativ zu entfernen, bzw. der Tumor entfernt wurde, ohne einen deutlichen Funktionsverlust von Arm oder Bein zu verursachen. Da es zu wenig Patienten gab, die gleichzeitig auch Interferon-gamma erhielten, konnte nicht festgestellt werden, ob diese Maßnahme das Ergebnis der Patienten weiter verbessert hätte.

### **Welches Risiko ist mit Beromun verbunden?**

Bei den meisten Patienten unter Beromun tritt leichtes bis mäßiges Fieber auf. Weitere sehr häufig vorkommende Nebenwirkungen (beobachtet bei mehr als 1 von 10 Patienten) sind Infektionen, Herzrhythmusstörungen (Störungen der Herzschlagfolge), Übelkeit, Erbrechen, Leberschäden, Müdigkeit, Schüttelfrost, Schmerzen in den Gliedmaßen, Nervenschädigungen, Hautreaktionen, Schwellungen (Ödeme) sowie Wundinfektionen. Manche Nebenwirkungen von Beromun sind schwerwiegend und können es erforderlich machen, dass der Patient nach der Behandlung einige Zeit auf der Intensivstation überwacht werden muss. Die vollständige Auflistung der im Zusammenhang mit Beromun berichteten Nebenwirkungen ist der Packungsbeilage zu entnehmen.

Beromun darf nicht bei Patienten angewendet werden, die möglicherweise überempfindlich (allergisch) gegen Tasonermin oder einen der sonstigen Bestandteile sind. Patienten mit ausgeprägten kardiovaskulären Krankheiten (Erkrankung von Herz und Blutgefäßen), schweren Lungenkrankheiten, einem vor kurzem bestehenden oder akutem Magengeschwür, schwerer Aszites (Bauchwassersucht, Ansammlung von Flüssigkeit im Bauch), Blutkrankheiten, Nieren- oder Lebererkrankungen, Hyperkalzämie (erhöhtem Kalziumspiegel im Blut) sowie Schwangere oder stillende Frauen dürfen das Arzneimittel nicht erhalten. Patienten, die keine Vasopressoren (Arzneimittel zur Erhöhung des Blutdrucks), Antikoagulantien (Arzneimittel zur Verhinderung der Blutgerinnung) oder Arzneimittel vertragen, die Nebenwirkungen auf das Herz haben, dürfen ebenfalls nicht mit Beromun behandelt werden. Patienten, die kein Melphalan vertragen oder denen keine ILP zugemutet werden kann, dürfen

nicht mit Beromun behandelt werden. Die vollständige Auflistung der Einschränkungen ist der Packungsbeilage (ebenfalls Bestandteil des EPAR) zu entnehmen.

**Warum wurde Beromun zugelassen?**

Der Ausschuss für Humanarzneimittel (CHMP) gelangte zu dem Schluss, dass die Vorteile von Beromun als Vorbereitung auf eine operative Entfernung des Tumors zur Vermeidung oder Verzögerung einer Amputation oder bei der palliativen Behandlung bei nicht resezierbaren Weichteilsarkomen der Gliedmaßen in Kombination mit Melphalan über eine ILP unter milder Hyperthermie gegenüber den Risiken überwiegen, und empfahl, die Genehmigung für das Inverkehrbringen von Beromun zu erteilen.

**Weitere Informationen über Beromun:**

Am 13. April 1999 erteilte die Europäische Kommission dem Unternehmen Boehringer Ingelheim International GmbH eine Genehmigung für das Inverkehrbringen von Beromun in der gesamten Europäischen Union. Die Genehmigung für das Inverkehrbringen wurde am 13. April 2004 und 13. April 2009 verlängert.

Den vollständigen Wortlaut des EPAR für Beromun finden Sie [hier](#).

**Diese Zusammenfassung wurde zuletzt im 04-2009 aktualisiert.**