

Dokumentvorlage, Version vom 18.04.2013

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Letermovir (PREVYMIS®)

MSD SHARP & DOHME GMBH

Modul 2

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel,
zugelassene Anwendungsgebiete

Stand: 14.02.2018

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis	4
2 Modul 2 – allgemeine Informationen	4
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	11
2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht.....	11
2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete	12
2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2	12
2.4 Referenzliste für Modul 2	13

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: Übersichtstabelle der in Deutschland im Anwendungsbereich zugelassenen Arzneimittel.....	9
Tabelle 2-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht	11
Tabelle 2-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	12

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Schematische Darstellung der enzymatischen Aktivitäten des CMV-DNA-Terminase-Komplexes innerhalb der infizierten Wirtszelle.	7

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
ATP	Adenosintriphosphat
CMV	Cytomegalievirus
DNA	Desoxyribonukleinsäure (deoxyribonucleic acid)
DNS	Desoxyribonukleinsäure
E	Einheiten des Referenzpräparates des Paul-Ehrlich-Institutes
EBV	Epstein-Barr-Virus
FAS	Full analysis set
GV	Genotypische Variante
HHV	Humanes Herpesvirus
HSCT	Hämatopoetischen Stammzelltransplantation (hematopoietic stem cell transplantation)
HSV	Herpes simplex Virus
mg	Milligramm
ml	Milliliter
PZN	Pharmazentralnummer
R+/-	Seropositiver/seronegativer Empfänger (Recipient+/-)
UL	Unique long
pUL	Protein Unique long
VTK	Viraler Terminase-Komplex
VZV	Varicella-Zoster-Virus

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 0); 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 0 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

Wirkstoff:	Letermovir
Handelsname:	PREVYMIS®
ATC-Code:	J05AX18

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
13863501	EU/1/17/1245/001	240 mg Filmtabletten	28 Tabletten
13863518	EU/1/17/1245/002	480 mg Filmtabletten	28 Tabletten
13863530	EU/1/17/1245/003	240 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung	1 Durchstechflasche mit 12 ml Lösung
13863547	EU/1/17/1245/004	480 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung	1 Durchstechflasche mit 24 ml Lösung

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.

Der CMV-DNA-Terminase-Komplex

In der menschlichen Zelle wird während der viralen Replikation das Desoxyribonukleinsäure (DNA)-Genom des humanen Cytomegalievirus (CMV) zunächst als lange kontinuierliche Kette synthetisiert, die eine Serie von Wiederholungseinheiten, die sogenannten Concatamere, beinhaltet. Der CMV-DNA-Terminase-Komplex (viraler Terminase-Komplex, VTK) schneidet diese Concatamere an spezifischen DNA-Sequenzen in jeweils einheitlich lange virale DNA-Genome und verpackt diese in Prokapside. Der VTK besteht aus zwei Untereinheiten (pUL89 und pUL56), die synergistisch agieren. Die kleinere Untereinheit (pUL89) katalysiert die beschriebene Spaltung der Concatamere an spezifischen DNA-Sequenzen. Die größere Untereinheit (pUL56) besitzt drei Hauptfunktionen:

- Erkennen der DNA-Stellen, an denen geschnitten werden muss
- Produktion von Adenosintriphosphat (ATP) zur DNA-Translokation
- Interaktion mit dem Portalprotein im Kapsid um die Translokation der DNA in das virale Kapsid zu ermöglichen (1).

Der VTK besitzt somit ausschließlich virale Funktionen, die es bei Säugetieren nicht gibt. Somit besteht für Substanzen, die mit dem VTK interagieren ein niedriges Toxizitäts-Risiko bzgl. der Anwendung am Menschen (1).

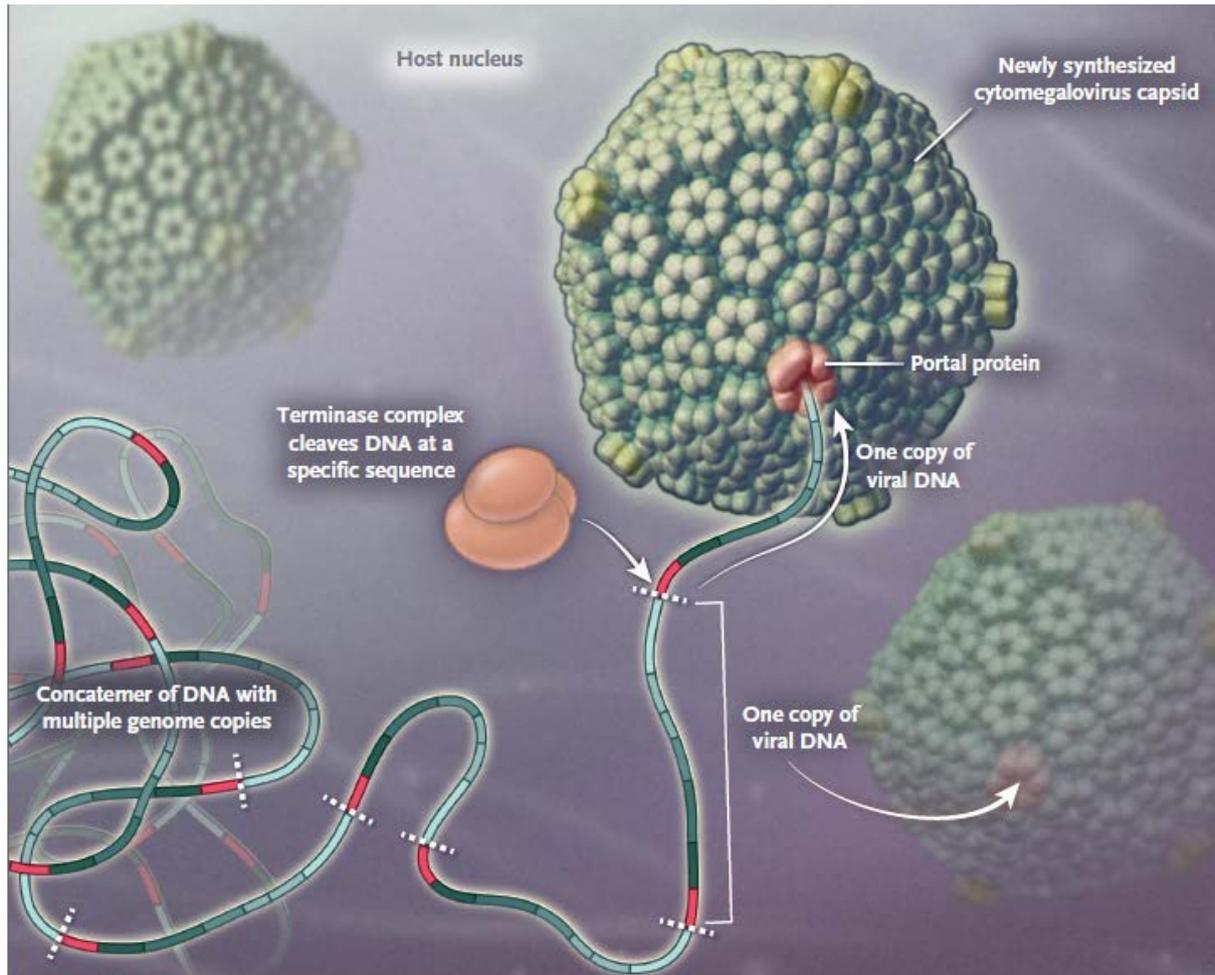


Abbildung 1: Schematische Darstellung der enzymatischen Aktivitäten des CMV-DNA-Terminase-Komplexes innerhalb der infizierten Wirtszelle.

Multiple DNA-Genome werden während der viralen Replikation als sogenannte Concatamere gebildet. Die Spaltung dieses langen DNA-Doppelstrangs in funktionelle Genom-Einheiten sowie das Verpacken in virale Kapside wird durch den CMV-DNA-Terminase-Komplex ermöglicht.

DNA: Desoxyribonukleinsäure

Quelle: (2)

Wirkmechanismus von PREVYMIS® (Letermovir)

„Letermovir hemmt den CMV-DNA-Terminase-Komplex, welcher für die Spaltung und Verpackung viraler Nachkommen-DNA erforderlich ist. Letermovir beeinflusst die Bildung von Genomen einheitlicher Länge und beeinträchtigt die Virion Reifung.“(3).

Letermovir ist ein Vertreter einer neuen Substanzklasse von nichtnukleosidischen humanen CMV-Inhibitoren, der sog. 3,4 Dihydro-Quinazoline und besitzt einen neuartigen Wirkmechanismus (4).

Letermovir zählt zu den wirksamsten und spezifischsten Anti-CMV Wirkstoffen, die bisher beschrieben wurden. In vitro konnte eine exzellente anti-virale Aktivität gegenüber humanen CMV-Laborstämmen, sowie eine starke antivirale Aktivität gegenüber klinischen Isolaten

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

gezeigt werden. Außerdem konnte auch bei Virusstämmen, die resistent gegenüber aktuell verfügbaren Virostatika sind, eine anhaltende Aktivität festgestellt werden (4).

Der Ursprung einer möglichen Resistenzentwicklung gegenüber Letermovir wird auf einen Austausch von Aminosäuren innerhalb einer spezifischen Domäne der Untereinheit pUL56 des VTK zurückgeführt. Derartige Mutationen führen lediglich zu Resistenzen gegenüber Letermovir, nicht jedoch gegenüber nukleosidischen humanen CMV-Inhibitoren (z. B. Ganciclovir) (4).

Letermovir interagiert mit der pUL56-Untereinheit des VTK, was die virale Replikation inhibiert. Da die Hemmung des VTK am Ende des viralen Replikationszyklus steht, wird die Synthese von CMV-DNA oder viraler Proteine – Schritte, die vor dem Terminase-Schritt erfolgen – durch Letermovir nicht gehemmt. Demzufolge kommt es unter Letermovir zu einem verzögerten Abfall der CMV-DNA. Dennoch belegt die quantitative Bestimmung infektiöser Viruspartikel, dass ihre Entstehung bereits nach wenigen Stunden durch Letermovir gehemmt wird und es somit zu einem raschen Wirkeintritt kommt (3).

Durch die hohe Selektivität von Letermovir und die spezifische Bindung an den VTK, der in menschlichen Zellen nicht vorhanden ist, ist von einer geringen Toxizität gegenüber menschlichen Zellen auszugehen (3).

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.

Im Anwendungsgebiet „Prophylaxe einer Cytomegalievirus(CMV)–Reaktivierung und - Erkrankung bei erwachsenen CMV-seropositiven Empfängern [R+] einer allogenen hämatopoetischen Stammzelltransplantation (hematopoietic stem cell transplant [HSCT])“ (3) sind folgende in Tabelle 2-3 aufgeführte Arzneimittel in Deutschland zugelassen.

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Tabelle 2-3: Übersichtstabelle der in Deutschland im Anwendungsbereich zugelassenen Arzneimittel

Wirkstoff (Handelsname)	ATC-Code	Indikation gemäß Fachinformation	Quelle
Ganciclovir (Cymeven® i.v. 500 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung)	J05AB06	Cymeven wird angewendet bei Erwachsenen und Jugendlichen im Alter ab 12 Jahren zur: (...) Vorbeugung einer CMV- Erkrankung bei Patienten mit arzneimittelinduzierter Immunsuppression (zum Beispiel nach einer Organtransplantation oder einer Chemotherapie gegen Krebs). Offizielle Leitlinien zur fachgerechten Anwendung von antiviralen Wirkstoffen sollten beachtet werden.	(5)
Cytomegalie- Immunglobulin vom Menschen (Cytotect® CP Biotest 100 E/ml Infusionslösung)	J06BB09	Prophylaxe klinischer Manifestationen einer Cytomegalie-Virus- Infektion bei Patienten unter immunsuppressiver Therapie, insbesondere Transplantat- Empfängern.	(6)
ATC-Code: Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code; CMV: Cytomegalievirus; E: Einheiten des Referenzpräparates des Paul-Ehrlich-Institutes; mg: Milligramm; ml: Milliliter			

Die Wirkmechanismen dieser beiden Arzneimittel –Cymeven® und Cytotect® – unterscheiden sich grundlegend von PREVYMIS®.

Letermovir und Ganciclovir haben unterschiedliche Angriffspunkte bezogen auf die CMV-Replikation: Letermovir hemmt den VTK, Ganciclovir die Elongation während der DNA-Replikation.

Letermovir und Cytomegalie-Immunglobulin vom Menschen unterscheiden sich durch ihre Zugehörigkeit zu unterschiedlichen pharmakotherapeutischen Gruppen.

Die folgenden Textabschnitte wurden den jeweiligen Fachinformationen entnommen.

Ganciclovir

Wirkmechanismus gemäß Fachinformation von Cymeven® (5):

Ganciclovir wird der folgenden pharmakotherapeutischen Gruppe zugeordnet:

„Antivirale Arzneimittel zur systemischen Anwendung, direkt wirkende antivirale Arzneimittel, Nukleoside und Nukleotide außer Reverse-Transkriptase-Inhibitoren.

Ganciclovir ist ein synthetisches Analogon von 2'-Desoxyguanosin, das die Replikation von Herpesviren in vitro und in vivo hemmt. Das Spektrum empfindlicher Humanviren umfasst: humanes CMV, Herpes-simplex-Virus-1 und -2 (HSV-1, HSV-2), humane Herpesviren 6, 7 und 8 (HHV-6, HHV-7, HHV-8), Epstein-Barr-Virus (EBV), Varicella-Zoster-Virus (VZV) und Hepatitis-B-Virus. In klinischen Studien beschränkte man sich auf den Wirksamkeitsnachweis bei Patienten mit einer CMV-Infektion.

In CMV-infizierten Zellen wird Ganciclovir zuerst von der viruseigenen Proteinkinase UL97 zu Ganciclovir-Monophosphat phosphoryliert. Eine weitere Phosphorylierung erfolgt durch mehrere zelluläre Kinasen zu Ganciclovir-Triphosphat, das dann im Zellinnern langsam abgebaut wird. Dies wurde in HSV- und humanen CMV-infizierten Zellen, mit einer Halbwertszeit von 18 bzw. 6 bis 24 Stunden, nach Entzug des extrazellulären Ganciclovirs gezeigt. Da die Phosphorylierung größtenteils von der viralen Kinase abhängt, erfolgt die Phosphorylierung von Ganciclovir vorzugsweise in virusinfizierten Zellen.

Die virostatistische Aktivität von Ganciclovir basiert auf der Hemmung der viralen Desoxyribonukleinsäure (DNS)-Synthese über folgende Mechanismen: (1) Kompetitive Hemmung des durch die DNS-Polymerase gesteuerten Einbaus von Desoxyguanosintriphosphat in die virale DNS und (2) Einbau von Ganciclovir-Triphosphat in die virale DNS, wodurch der Abbruch oder eine deutliche Beschränkung der viralen DNS-Elongation erfolgt.

[...]

Virusresistenz

Bei Patienten, die wiederholt ein ungenügendes klinisches Ansprechen zeigen oder während der Behandlung dauerhaft Viren ausscheiden, ist die Möglichkeit einer Virusresistenz in Betracht zu ziehen.

Eine virale Resistenz gegen Ganciclovir kann durch Selektionen von Mutationen im viralen Kinase-Gen (UL97) auftreten, das für die Monophosphorylierung von Ganciclovir verantwortlich ist und/oder im viralen Polymerase-Gen (UL54). Viren, die eine Mutation im UL97-Gen aufweisen, sind allein gegenüber Ganciclovir resistent, wohingegen Viren, die eine Mutation im UL54-Gen aufweisen, gegenüber Ganciclovir resistent sind, aber auch Kreuzresistenzen gegenüber anderen antiviralen Arzneimitteln aufweisen können, die auf die virale Polymerase abzielen.“

Cytomegalie-Immunglobulin vom Menschen

Wirkmechanismus gemäß Fachinformation von Cytotect® (6):

„Cytomegalie-Immunglobulin vom Menschen wird der folgenden pharmakotherapeutischen Gruppe zugeordnet: Spezifische Immunglobuline.

Cytotect CP Biotest ist eine Immunglobulin-Präparation aus Plasma von Spendern, die einen hohen Antikörper-Titer gegen Cytomegalie-Viren besitzen. Die IgG-Subklassenverteilung entspricht nahezu der des humanen Plasmas.“

Fazit

Insgesamt gibt es zwei bedeutende Vorteile von Letermovir gegenüber den bislang verfügbaren Virostatika: zum einen ist ein frühzeitiger Einsatz von Letermovir nach der hämatopoetischen Stammzelltransplantation (HSCT) möglich, da es keinen Hinweis auf Myelosuppression unter Letermovir gibt, zum anderen besteht kein Hinweis auf eine Kreuzresistenz zwischen Letermovir und nukleosidischen humanen CMV-Inhibitoren (3).

2.2 Zugelassene Anwendungsgebiete**2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht**

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-4 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“) [Anmerkung: Diese Kodierung ist für die übrigen Module des Dokuments entsprechend zu verwenden].

Tabelle 2-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	orphan (ja / nein)	Datum der Zulassungserteilung	Kodierung im Dossier ^a
PREVYMIS® wird zur Prophylaxe einer Cytomegalievirus(CMV)–Reaktivierung und -Erkrankung bei erwachsenen CMV-seropositiven Empfängern [R+] einer allogenen hämatopoetischen Stammzelltransplantation (hematopoietic stem cell transplant [HSCT]) angewendet.	ja	08. Januar 2018	A
a: Fortlaufende Angabe „A“ bis „Z“.			

Benennen Sie die den Angaben in Tabelle 2-4 zugrunde gelegten Quellen.

MSD SHARP & DOHME GMBH. Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittel (Anhang I und II): PREVYMIS®. Stand: Dezember 2017. (3)

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 2-5 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 2-5: 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 2-5 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 0 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Administrative Angaben und Angaben zum Zulassungsstatus beruhen auf internen Datenbanken des pharmazeutischen Unternehmers.

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Die Informationen zur Differenzierung der Anwendungsgebiete und zu den Wirkmechanismen der verschiedenen prophylaktischen Maßnahmen wurden den jeweiligen Fachinformationen, weiterführender Primär- und Sekundärliteratur, sowie öffentlich zugänglichen Quellen entnommen.

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. Bowman LJ, Melaragno JI, Brennan DC. Letemovir for the management of cytomegalovirus infection. *Expert Opin Investig Drugs*. 2017;26(2):235-41.
2. Griffiths PD, Emery VC. Taming the transplantation troll by targeting terminase. *N Engl J Med*. 2014;370(19):1844-6.
3. MSD SHARP & DOHME GMBH. Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittel (Anhang I und II): PREVYMIS®. Stand: Dezember 2017.
4. Goldner T, Hewlett G, Ettischer N, Ruebsamen-Schaeff H, Zimmermann H, Lischka P. The novel anticytomegalovirus compound AIC246 (Letemovir) inhibits human cytomegalovirus replication through a specific antiviral mechanism that involves the viral terminase. *J Virol*. 2011;85(20):10884-93.
5. Roche Pharma AG. Fachinformation: Cymeven® (Ganciclovir) Stand der Information: Oktober 2017.
6. Biotest Pharma GmbH. Fachinformation: Cytotect® CP Biotest 100 E/ml Infusionslösung Stand der Information: April 2017.