

Dokumentvorlage, Version vom 16.03.2018

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Maribavir (Livtency®)

Takeda GmbH

Modul 2

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel,
zugelassene Anwendungsgebiete

Stand: 24.11.2022

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	9
2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2	10
2.4 Referenzliste für Modul 2	10

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	9
Tabelle 2-4: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	10

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Schematischer CMV-Lebenszyklus in einer menschlichen Wirtszelle.	7
Abbildung 2: Schematische Darstellung des Anti-CMV Wirkmechanismus von Maribavir.....	8

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
CMV	Cytomegalievirus auch Zytomegalievirus
HSCT	Hämatopoetische Stammzelltransplantation
PZN	Pharmazentralnummer
SOT	Solid Organ Transplantation/ Transplantation solider Organe

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

Wirkstoff:	Maribavir
Handelsname:	Livtency
ATC-Code:	J05AX10

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
17525238	EU/1/22/1672/001	200 mg	28 Tabletten
17525712	EU/1/22/1672/002	200 mg	56 Tabletten

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.

Das humane Cytomegalievirus (CMV) ist ein doppelsträngiges DNA-Virus, das serologisch in etwa 30-90% der Bevölkerung der Industrienationen nachweisbar ist (1). Bei immunkompetenten Individuen verläuft die Erstinfektion in der Regel asymptomatisch oder mild, CMV persistiert jedoch nach der Erstinfektion. Bei immunsupprimierten Personen, wie den Empfängern von Stammzell- oder Organtransplantationen, kann das latente Virus reaktivieren (1). Eine Reaktivierung oder Erstinfektion unter immunsupprimierten Bedingungen kann zu schwerer Symptomatik, Organerkrankungen und dauerhaften Schäden und/oder zum Tode führen. Speziell im Kontext einer Transplantation sind zusätzlich der Verlust des Transplantats als mögliche Folgen eines schweren Verlaufs oder aufgrund der Toxizität der verfügbaren CMV-Virostatika zu befürchten.

Pathomechanismus der CMV-Infektion

Der CMV-Lebenszyklus in einer menschlichen Wirtszelle ist schematisch in Abbildung 1 dargestellt. Nach Fusion der Zell- und Virusmembran werden das Kapsid und die Tegument Proteine in das Cytoplasma der Wirtszelle freigesetzt (Stadium 1 und 2 in Abbildung 1). Das Kapsid wandert zum Zellkern, woraufhin die Virus-DNA in den Zellkern abgegeben wird (Stadium 3 in Abbildung 1). Im Kern wird die Virus-DNA durch die Replikationsmaschinerie der Wirtszelle repliziert und in neu synthetisierte Kapside verpackt (Stadium 4 und 5 in Abbildung 1). Neu gebildete Kapside werden umhüllt, durch Exozytose freigesetzt und können danach als neue Virionen umliegende Zellen infizieren (Stadium 6 und 7 in Abbildung 1).

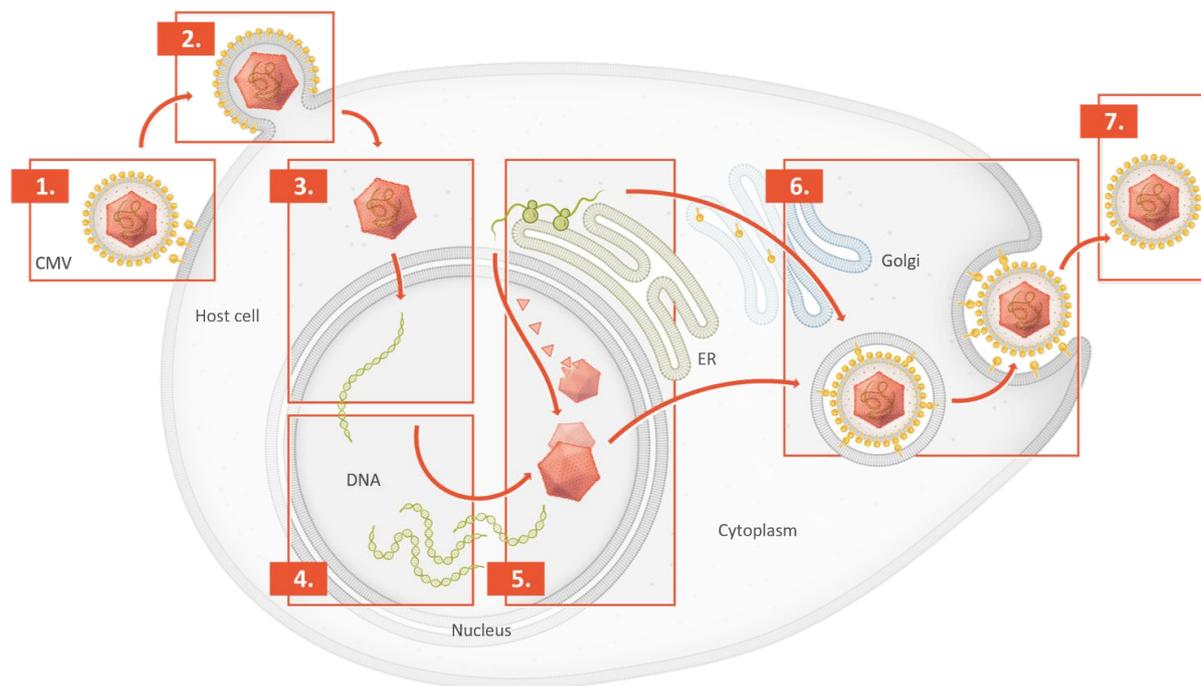


Abbildung 1: Schematischer CMV-Lebenszyklus in einer menschlichen Wirtszelle.

Der CMV-Lebenszyklus in einer menschlichen Wirtszelle lässt sich in die dargestellten Stadien unterteilen: (1) Anlagerung, (2) Membranfusion, Eintritt von Kapsid und Tegument Proteinen in die Wirtszelle, (3) Wanderung des Kapsids in den Zellkern, (4) Replikation viraler DNA, (5) Proteinexpression, Reifung und Kapsid-Formation, (6) Kapsid-Umhüllung und Exozytose der Virionen, (7) Fortlaufende Infektion. Modifiziert nach Crough und Khanna, 2009 (1).

Die Fusion eines CMV mit einer Ziel- oder Wirtszelle führt zur Freisetzung des Kapsids und der Tegument Proteine in die Wirtszelle. Ein Tegument Protein des CMV ist die UL97 Kinase, deren Aktivität in verschiedenen Phasen des viralen Lebenszyklus von Relevanz ist. Die UL97 Kinase wird bereits sehr früh nach der Infektion von der Wirtszelle anhand viraler DNA exprimiert, so dass die aus dem Tegument stammenden UL97 Kinasen durch neu synthetisierte UL97 Kinasen ergänzt werden. Neben viralen Proteinen phosphoryliert die UL97 Kinase eine Reihe von zelleigenen Proteinen, mit verschiedenen funktionellen Konsequenzen. Durch Phosphorylierung des Retinoblastom Proteins (Rb) wird in die Zellzyklusregulation eingegriffen, was zu einer Steigerung der Replikation viraler DNA führt. Phosphorylierung der RNA Polymerase II und des Elongation Faktor 1 Delta (EF-1) werden mit einer Steigerung der Expression viraler Gene in Verbindung gebracht. Die UL97 Kinase fördert darüber hinaus die Kapsid Morphogenese durch Inhibition der Formation nukleärer Aggresome, sowie den Austritt der Kapside aus dem Nukleus durch Phosphorylierung und Restrukturierung der Kern-Lamina. Es wird davon ausgegangen, dass UL97 ebenfalls an der Entstehung des CMV Aufbau-Kompartiments (Assembly Compartments) im Cytoplasma beteiligt ist (2).

Neben viralen und zellulären Zielen phosphoryliert die UL97 Kinase den antiviralen Wirkstoff Ganciclovir, ein Nukleosidanalogon, das nach Phosphorylierung durch die UL97 Kinase und daran anschließend durch zelluläre Kinasen in die pharmakologisch aktive Form – Ganciclovir-Triphosphat – überführt wird (3).

Wirkmechanismus von Maribavir

Maribavir gehört zur Klasse der Benzimidazol-Riboside, deren antiviraler Wirkmechanismus auf der Inhibition der CMV UL97 Kinase beruht (4). Eine Inhibition der UL97 Kinase stört die Synthese viraler DNA, die Genexpression, die Formation von CMV Kapsiden, sowie den Austritt von Kapsiden aus dem Zellkern (Stadium 4, 5 und 6 in Abbildung 1). Die gegenwärtig zur Behandlung einer CMV-Virämie und -Erkrankung zur Verfügung stehenden Substanzen – Ganciclovir, Valganciclovir, Foscarnet und Cidofovir – inhibieren ausschließlich die Replikation viraler DNA über eine Inhibition der UL54 Kinase (Stadium 4 in Abbildung 1) (4). Das zur Reaktivierungsprophylaxe verfügbare Letemovir inhibiert den viralen Terminase-Komplex und beeinträchtigt so die Virionreifung (Stadium 4 und 5 in Abbildung 1) (4). Der Wirkmechanismus von Maribavir unterscheidet sich dementsprechend von den Wirkmechanismen der anderen verfügbaren CMV-Virostatika, sodass sowohl in vitro als auch in klinischen Studien eine Maribavir-Sensitivität in CMV-Stämmen mit Resistenz gegenüber Ganciclovir, Foscarnet und Cidofovir nachgewiesen werden konnte (5, 6).

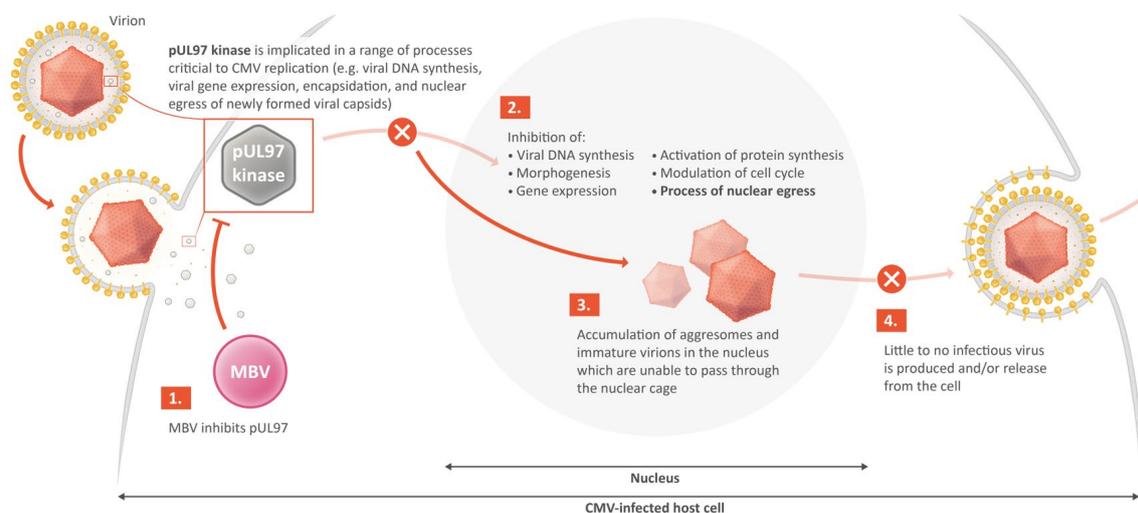


Abbildung 2: Schematische Darstellung des Anti-CMV Wirkmechanismus von Maribavir.

(1) Inhibition der UL97 Kinase durch Maribavir führt zu Inhibition unter anderem von, (2) der Synthese viraler DNA, der Kapsid-Morphogenese und dem Austritt der Kapside aus dem Zellkern. Dies führt wiederum zu (3) einer Akkumulation von unreifen Kapsiden im Zellkern und (4) einer deutlichen Reduktion der Freisetzung infektiöser Cytomegalieviren.

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

Tabelle 2-3: 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
LIVTENCITY wird zur Behandlung einer Cytomegalievirus(CMV)-Infektion und/oder -Erkrankung angewendet, die refraktär ist (mit oder ohne Resistenz) gegenüber einer oder mehreren vorhergehenden Therapien, einschließlich mit Ganciclovir, Valganciclovir, Cidofovir oder Foscarnet, bei erwachsenen Patientinnen und Patienten, die sich einer hämatopoetischen Stammzelltransplantation (HSCT) oder einer Transplantation solider Organe (SOT) unterzogen haben. Offizielle Leitlinien zur fachgerechten Anwendung von antiviralen Wirkstoffen sollten beachtet werden.	ja	09.11.2022	A
a: Fortlaufende Angabe „A“ bis „Z“.			

Benennen Sie die den Angaben in Tabelle 2-3 zugrunde gelegten Quellen.

Die in Tabelle 2-3 genannten Informationen wurden der Fachinformation von Maribavir (7) sowie dem Orphan Maintenance Assessment Report für Maribavir entnommen (8).

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.

2.3 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.

Zur Informationsbeschaffung wurde eine orientierende Literaturrecherche und eine Freihandsuche durchgeführt. Die dabei identifizierten Publikationen wurden zur Beschreibung des Wirkmechanismus von Maribavir herangezogen. Zudem wurden die Informationen aus dem Studienprotokoll und der Fachinformation von Maribavir verwendet, sowie die der europäischen Zulassung zugrunde liegenden Dokumente.

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. Crough T, Khanna R. Immunobiology of human cytomegalovirus: from bench to bedside. *Clinical microbiology reviews*. 2009;22(1):76-98.
2. Prichard MN. Function of human cytomegalovirus UL97 kinase in viral infection and its inhibition by maribavir. *Reviews in medical virology*. 2009;19(4):215-29.

3. El Chaer F, Shah DP, Chemaly RF. How I treat resistant cytomegalovirus infection in hematopoietic cell transplantation recipients. *Blood, The Journal of the American Society of Hematology*. 2016;128(23):2624-36.
4. Piret J, Boivin G. Clinical development of letermovir and maribavir: overview of human cytomegalovirus drug resistance. *Antiviral research*. 2019;163:91-105.
5. Drew WL, Miner RC, Marousek GI, Chou S. Maribavir sensitivity of cytomegalovirus isolates resistant to ganciclovir, cidofovir or foscarnet. *Journal of clinical virology*. 2006;37(2):124-7.
6. Strasfeld L, Lee I, Tatarowicz W, Villano S, Chou S. Virologic characterization of multidrug-resistant cytomegalovirus infection in 2 transplant recipients treated with maribavir. *The Journal of infectious diseases*. 2010;202(1):104-8.
7. Takeda GmbH. Fachinformation Livtency®. Stand: November 2022. 2022.
8. European Medicines Agency. Orphan Maintenance Assessment Report - Livtency (maribavir). 2022.