

Dokumentvorlage, Version vom 16.03.2018

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Letermovir (PREVYMIS®)

MSD Sharp & Dohme GmbH

Modul 2

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel,
zugelassene Anwendungsgebiete

Stand:12.12.2023

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	8
2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht.....	8
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: 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
D+	Donor+ (seropositiver Spender/seropositive Spenderin)
DNA	Deoxyribonucleic Acid (Desoxyribonukleinsäure)
EMA	European Medicines Agency (Europäische Arzneimittel-Agentur)
HSCT	Hematopoietic Stem Cell Transplantation (hämatopoetische Stammzelltransplantation)
mg	Milligramm
ml	Milliliter
pUL	Protein Unique long
PZN	Pharmazentralnummer
R+	Recipient+ (seropositiver Empfänger/seropositive Empfängerin)
R-	Recipient- (seronegativer Empfänger/seronegative Empfängerin)
SGB	Sozialgesetzbuch
VTK	Viraler Terminase-Komplex

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:	Letermovir
Handelsname:	PREVYMIS® [PREVYMIS® 240 mg Filmtabletten, PREVYMIS® 480 mg Filmtabletten, PREVYMIS® 240 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung, PREVYMIS® 480 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung]
ATC-Code:	J05AX18
ATC-Code: Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code; mg: Milligramm	

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
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.

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 (Protein Unique long [pUL]89 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 und
- 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).

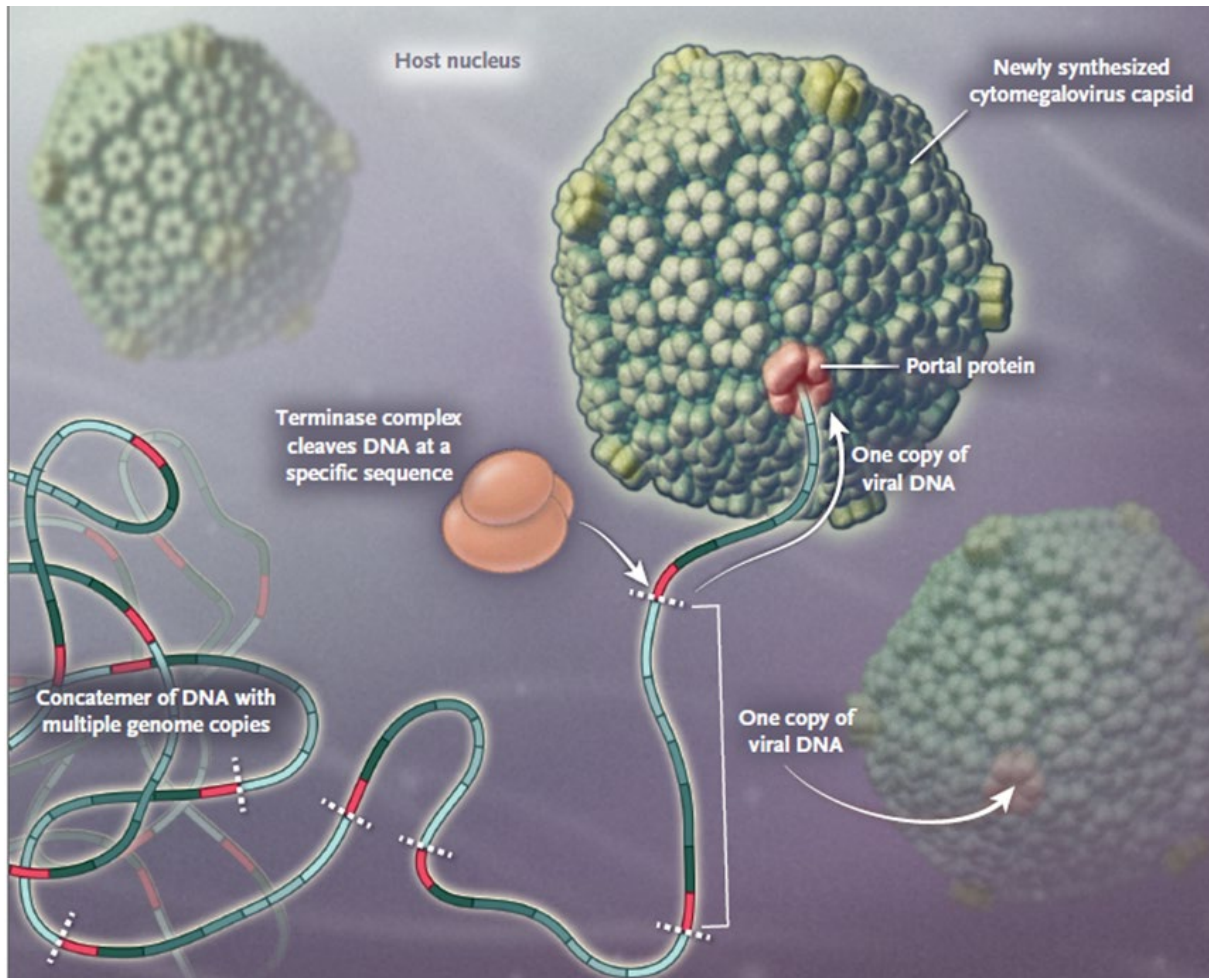


Abbildung 1: Schematische Darstellung der enzymatischen Aktivitäten des CMV-DNA-Terminase-Komplexes innerhalb der infizierten Wirtszelle

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.

CMV: Cytomegalievirus; DNA: Desoxyribonukleinsäure

Quelle: (2)

Wirkmechanismus von PREVYMIS® (Letermovir)

„Letermovir hemmt den CMV-DNA-Terminase-Komplex, welcher für die Spaltung und Verpacken viraler Nachkommen-DNA erforderlich ist. Letermovir beeinflusst die Bildung von Genomen einheitlicher Länge und beeinträchtigt die Virion Reifung.“ (3, 4).

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Letermovir ist ein Vertreter einer neuen Substanzklasse von nicht-nukleosidischen humanen CMV-Inhibitoren, der sog. 3,4-Dihydro-Quinazoline, und besitzt einen neuartigen Wirkmechanismus (5).

Letermovir zählt zu den wirksamsten und spezifischsten Anti-CMV Wirkstoffen, die bisher beschrieben wurden. In vitro konnte eine exzellente antivirale Aktivität gegenüber humanen CMV-Laborstämmen sowie eine starke antivirale Aktivität gegenüber klinischen Isolaten gezeigt werden. Außerdem konnte auch bei Virusstämmen, die resistent gegenüber aktuell verfügbaren Virostatika sind, eine anhaltende Aktivität festgestellt werden (5).

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) (5).

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 Schneiden und Verpacken der viralen Genome durch den VTK 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 (5, 6).

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, 4). Hieraus resultieren zwei bedeutende Vorteile von Letermovir gegenüber den bislang verfügbaren Virostatika: Zum einen ist ein frühzeitiger Einsatz von Letermovir nach der hämatopoetischen Stammzelltransplantation (Hematopoietic Stem Cell Transplantation, 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, 4).

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
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. Offizielle Leitlinien zur fachgerechten Anwendung von antiviralen Wirkstoffen sollten beachtet werden.	ja	08. Januar 2018	A
a: Fortlaufende Angabe „A“ bis „Z“ CMV: Cytomegalievirus; HSCT: hämatopoetische Stammzelltransplantation; R: Empfänger:in			

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

Fachinformation PREVYMIS[®] (3, 4).

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.

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

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

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung
PREVYMIS® ist angezeigt zur Prophylaxe einer Cytomegalievirus (CMV)-Erkrankung bei CMV-seronegativen Empfängern [R-] eines Nierentransplantats von CMV-seropositiven Spendern [D+].	15. November 2023
CMV: Cytomegalievirus; D: Spender:in; R: Empfänger:in	

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.

Administrative Angaben und Angaben zum Zulassungsstatus beruhen auf internen Datenbanken des pharmazeutischen Unternehmers sowie Veröffentlichungen der Europäische Arzneimittel-Agentur (European Medicines Agency, EMA) bzw. im Community-Register.

Die Informationen zur Differenzierung der Anwendungsgebiete und zum Wirkmechanismus von Letermovir wurden der Fachinformation, 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. Letermovir 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. Fachinformation: PREVYMIS® (Letermovir) Filmtabletten. Stand: November 2023.

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

4. MSD Sharp & Dohme GmbH. Fachinformation: PREVYMIS® (Letermovir) Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand: November 2023.
5. Goldner T, Hewlett G, Ettischer N, Ruebsamen-Schaeff H, Zimmermann H, Lischka P. The novel anticytomegalovirus compound AIC246 (Letermovir) inhibits human cytomegalovirus replication through a specific antiviral mechanism that involves the viral terminase. J Virol. 2011;85(20):10884-93.
6. Lischka P, Hewlett G, Wunberg T, Baumeister J, Paulsen D, Goldner T, et al. In vitro and in vivo activities of the novel anticytomegalovirus compound AIC246. Antimicrob Agents Chemother. 2010;54(3):1290-7.