

Dokumentvorlage, Version vom 16.03.2018

# Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

*Luspatercept (Reblozyl®)*

Celgene GmbH

**Modul 2 A**

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel,  
zugelassene Anwendungsgebiete

Stand: 27.07.2020

# Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>Tabellenverzeichnis .....</b>	<b>2</b>
<b>Abbildungsverzeichnis .....</b>	<b>3</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis.....</b>	<b>4</b>
<b>2 Modul 2 – allgemeine Informationen .....</b>	<b>5</b>
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 .....	13
2.4 Referenzliste für Modul 2 .....	14

**Tabellenverzeichnis**

	<b>Seite</b>
Tabelle 2-1: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel .....	5
Tabelle 2-2: Pharmazentralnummern und Zulassungsnummern für das zu bewertende Arzneimittel.....	5
Tabelle 2-3: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht .....	11
Tabelle 2-4: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels .....	12

## Abbildungsverzeichnis

	<b>Seite</b>
Abbildung 2-1: Schematische Darstellung der normalen und ineffektiven Erythropoese bei Beta-Thalassämie .....	7
Abbildung 2-2: Schematische Darstellung der Korrektur des Erythrozyten-Reifungs-Defekts und Förderung der Erythropoese durch Luspatercept.....	11

**Abkürzungsverzeichnis**

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
ActRIIB	Activin-Rezeptor IIB
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
BFU-E	<i>burst forming unit-erythroid</i>
BMP	<i>bone morphogenetic proteins</i>
EK	Erythrozytenkonzentrat
EPO	Erythropoetin
ERA	Erythrozyten-Reifungs-Aktivator
GDF11	<i>growth differentiation factor 11</i>
Hb	Hämoglobin
HbF	fetales Hämoglobin
IgG1-FC	Immunglobulin-G1-Fragment
MDS	Myelodysplastische Syndrome
PZN	Pharmazentralnummer
TGF- $\beta$	<i>transforming growth factor-<math>\beta</math></i>

## 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

<b>Wirkstoff:</b>	Luspatercept
<b>Handelsname:</b>	Reblozyl®
<b>ATC-Code:</b>	B03XA06

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
16166990	EU/1/20/1452/001	25 mg	1 Durchstechflasche
16167009	EU/1/20/1452/002	75 mg	1 Durchstechflasche

### 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.*

Luspatercept ist der erste Vertreter der neuen Wirkstoffklasse der Erythrozyten-Reifungs-Aktivatoren (ERA)<sup>1</sup>, der für die Behandlung der transfusionsabhängigen Anämie, die mit einer Beta-Thalassämie verbunden ist, indiziert ist [1, 2].

Der Grunderkrankung der Beta-Thalassämie liegt eine ineffektive Erythropoese infolge eines Erythrozyten-Reifungs-Defekts zugrunde. Verschärft wird der Erythrozyten-Reifungs-Defekt durch die gleichzeitige aberrante Überexpression von bestimmten Liganden der *Transforming-Growth-Factor-β* (TGF β)-Superfamilie, die die späte Phase der Erythropoese (Ausreifungsphase) über den Smad2/3-Signalweg inhibieren. Die chronische Anämie d. h. ein Mangel an funktionsfähigen Erythrozyten infolge einer ineffektiven Erythropoese, ist das pathophysiologische Kernmerkmal schwerer Formen der Beta-Thalassämie. Infolge der ineffektiven Erythropoese und Anämie ist der Eisenstoffwechsel gestört und führt zu einer primären Hämosiderose (Eisenüberladung). Diese Eisenüberladung wird durch regelmäßige Transfusionen mit Erythrozytenkonzentraten (EK) als therapeutische Maßnahme gegen die Anämie, trotz begleitender Eisenchelatherapie, verstärkt (sekundäre Eisenüberladung). Die Therapie mit Luspatercept adressiert den Erythrozyten-Reifungs-Defekt, einen Aspekt der ineffektiven Erythropoese, und verbessert damit die Anämie, das Kernmerkmal der Beta-Thalassämie.

### **Die gesunde Erythropoese wird durch ein filigranes Zusammenspiel verschiedener Faktoren im Gleichgewicht gehalten**

Die Erythropoese ist ein mehrstufiger Prozess, bei dem multipotente hämatopoetische Stammzellen im Knochenmark zu funktionstüchtigen Erythrozyten heranreifen. Dieser komplexe Prozess wird durch diverse extrinsische und intrinsische Faktoren eng reguliert. Konzeptionell lässt sich die Erythropoese in eine frühe (Proliferations-/Wachstumsphase) und späte (Ausreifungsphase) Phase unterteilen. In der frühen Phase der Erythropoese kommt es zur Proliferation erythroider Vorläuferzellen, während in der späten Phase der Erythropoese die Ausreifung der Vorläuferzellen in funktionstüchtige Erythrozyten im Vordergrund steht. Die Produktion von Hämoglobin (Hb), welches essenziell für den Transport von Sauerstoff ist, findet erst in der späten Ausreifungsphase der erythroiden Zellen statt (siehe Abbildung 2-1) [3].

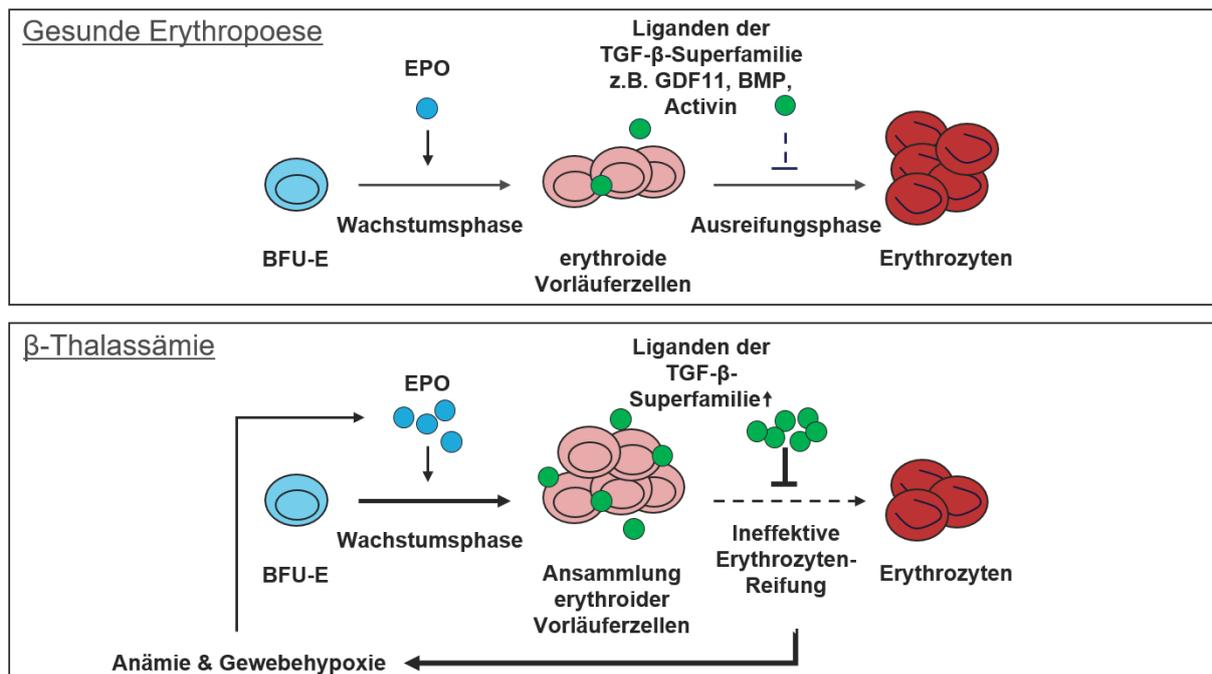
Hb setzt sich grundsätzlich aus vier Globin-Ketten zusammen. Bei Erwachsenen dominiert adultes HbA<sub>1</sub>, welches aus je zwei Alpha- und Beta-Globinen besteht. Fetales Hb (HbF; je zwei Alpha- und Gamma-Globine), welches eine höhere Sauerstoffaffinität hat als adultes Hb, ist bei gesunden Erwachsenen nur noch zu sehr kleinen Anteilen vorhanden [4, 5].

---

<sup>1</sup> im Englischen: *erythroid maturation agent* (EMA)

Unter den vielen extrinsischen und intrinsischen Faktoren, welche die Erythropoese regulieren, spielen das Nierenhormon Erythropoietin (EPO) und bestimmte Liganden der TGF- $\beta$ -Superfamilie (z. B. GDF11 (*growth differentiation factor 11*), BMP (*bone morphogenetic proteins*) and Activin) eine entscheidende Rolle. EPO wird unter hypoxischen Bedingungen induziert und stimuliert die Proliferation erythroider Vorläuferzellen in der frühen (Proliferationsphase), nicht jedoch in der späten Phase (Ausreifungsphase) der Erythropoese [6].

Die Ausreifungsphase wird über verschiedene Liganden der TGF- $\beta$ -Superfamilie gesteuert. Die TGF- $\beta$ -Superfamilie besteht aus ca. 30 verschiedenen Liganden, welche über spezifische Bindung an Typ-I- oder Typ-II-Kinase-Rezeptoren intrazelluläre Smad-abhängige oder -unabhängige Signalwege aktivieren und somit die Genexpression regulieren. In der späten Phase der Erythropoese haben bestimmte Liganden dieser Superfamilie inhibitorischen Einfluss auf die Erythrozyten-Reifung, welcher über eine Activin-Rezeptor-IIB (ActRIIB)-vermittelte Smad2/3-Aktivierung in ausreifenden erythroiden Zellen bewirkt wird [7-10]. Unter normalen physiologischen Bedingungen nimmt der Spiegel dieser Liganden der TGF- $\beta$ -Superfamilie in der Reifungsphase der Erythropoese sukzessive ab, sodass die Reifung vollständig ablaufen kann und sich funktionstüchtige Erythrozyten, die Sauerstoff-bindendes Hb enthalten, entwickeln können (siehe auch Abbildung 2-1).



Eigene Abbildung in Anlehnung an Paulson et al. [9]. BFU-E = *burst forming unit-erythroid*; BMP = *bone morphogenetic proteins*; EPO = Erythropoetin; GDF11 = *growth differentiation factor 11*; TGF- $\beta$  = *transforming growth factor- $\beta$*

Abbildung 2-1: Schematische Darstellung der normalen und ineffektiven Erythropoese bei Beta-Thalassämie

**Bei Beta-Thalassämie-Patienten ist das Gleichgewicht der Erythropoese gestört – die ineffektive Erythropoese verursacht eine chronische Anämie, einen gestörten Eisenmetabolismus und schlussendlich eine Multiorgankrankheit**

Bei Patienten mit Beta-Thalassämie verursachen multiple pathogenetische Mechanismen eine Störung des Gleichgewichts der normalen Erythropoese (vgl. auch Modul 3 A). Der genetisch bedingte Mangel oder das Fehlen an Beta-Globin-Ketten führt zu einem Überschuss an freiem Alpha-Globin. Es bilden sich Hämichrome, welche die Hämolyse von Erythrozyten und den frühzeitigen Zelltod ausreifender erythroider Zellen verursachen [3, 11, 12]. Dieser Erythrozyten-Reifungs-Defekt kann weiter verstärkt werden, indem eine anormale Überexpression bestimmter Liganden der TGF- $\beta$ -Superfamilie die Ausreifung von erythroiden Vorläuferzellen in der späten Phase der Erythropoese inhibiert [13].

Als Folge des Mangels funktionsfähiger Erythrozyten entwickelt sich eine Anämie mit hypoxischen Verhältnissen, wodurch eine vermehrte EPO-Produktion induziert wird. EPO stimuliert die massive Bildung erythroider Vorläuferzellen in der Wachstumsphase der Erythropoese, kann aber den Defekt in der Reifungsphase der Erythropoese nicht überwinden [6-9, 13, 14]. Vielmehr wird das Ungleichgewicht der Erythropoese durch die verstärkte Proliferation erythroider Vorläuferzellen bei verminderter Ausreifung zu Erythrozyten verstärkt (siehe auch Abbildung 2-1) [15]. Als Folge der ineffektiven Erythropoese kommt es zur Markraumerweiterung (erythroide Hyperplasie) und extramedullären Erythropoese (v. a. in der Milz und Leber).

Ein Kompensationsmechanismus gegen Mangel an adultem Hämoglobin (HbA<sub>2</sub>) ist die erhöhte Synthese von HbF. HbF bildet sich aus Alpha- und Gamma-Globin – Beta-Globin ist nicht erforderlich. HbF kann somit einen Teil des Alpha-Globin-Überschusses abfangen und dessen toxische Wirkung auf erythroide Vorläuferzellen mindern [4, 16]. Dieser Mechanismus reicht jedoch nicht aus, um den Erythrozyten-Reifungs-Defekt zu beheben.

Im Zentrum der Komplikationen der Beta-Thalassämie steht die Anämie infolge der ineffektiven Erythropoese. Jedoch kommt auch dem durch die ineffektive Erythropoese gestörten Eisenmetabolismus eine Bedeutung zu. Als Folge der ineffektiven Erythropoese ist die Produktion von Hcpidin, einem zentralen Hormon in der Regulation des Eisenhaushalts, vermindert. Die verminderte Hcpidin-Produktion hat zur Folge, dass die Eisenaufnahme aus dem Dünndarm nur unzureichend inhibiert, d. h. zusätzliches Eisen aufgenommen wird. Dieses kann durch die ineffektive Hämatopoese nicht ausreichend verwertet werden, sammelt sich im Körper an und kann als Folge zu toxischen Ablagerungen in den Organen und schweren Organschäden führen (primäre Hämosiderose) [4, 17].

Schlussendlich entwickelt sich aus den Folgen der ineffektiven Erythropoese und der Dysregulation des Eisenhaushalts eine Multiorganerkrankung.

**Die derzeitige einzige Therapieoption zur Behandlung der chronischen Anämie ist die Transfusionstherapie mit Erythrozytenkonzentraten in Kombination mit Eisenchelatoren**

Bei Patienten mit Anämie aufgrund von schwerer Beta-Thalassämie, die nicht für eine potentiell kurative Therapie mittels Stammzelltransplantation oder daraus abgeleiteten Verfahren infrage kommen, stellt die lebenslange Transfusionstherapie mit EK die einzige therapeutische Intervention dar.

Ziel der Transfusionstherapie ist die Kompensation des Erythrozyten-Mangels, um die Anämie und ihre symptomatischen Folgen zu vermeiden. Transfusionsabhängige Beta-Thalassämie-Patienten versterben ohne regelmäßige EK-Transfusionen früh [18]. Die EK-Transfusionen ermöglichen eine gute Entwicklung von jungen Beta-Thalassämie Patienten und überführen die Erkrankung in einen chronischen Zustand [18, 19]. Um die Gefahr einer transfusionsbedingten sekundären Eisenüberladung (sekundäre Häm siderose) zu minimieren, wird die Therapie zumeist in Kombination mit Eisenchelatoren durchgeführt [14, 18, 20]. Dennoch kann eine Eisenchelatherapie die sekundäre Hämochromatose infolge der Transfusionstherapie langfristig nicht verhindern. Die verschiedenen Organmanifestationen (v. a. in Herz, Leber und endokrinen Organen) einer Eisenüberladung tragen wesentlich zur Morbidität, und Mortalität von erwachsenen Patienten mit transfusionsabhängiger Beta-Thalassämie bei.

Die lebenslange Transfusionstherapie überführt die ansonsten akut tödlich verlaufende Erkrankung zwar in einen chronischen Zustand, jedoch geht sie im Verlauf mit teils schwerwiegenden Komplikationen einher, insbesondere der sekundären Eisenüberladung, die trotz Eisenchelatherapie oftmals nur unzureichend kontrolliert werden kann und maßgeblich zur Morbidität und Mortalität beiträgt. Die Transfusionstherapie mit EK vermag zudem keine anhaltende, stabile Korrektur des Hb-Spiegels und somit andauernde Vermeidung der Anämie-Symptomatik zu erreichen. Nach Verabreichung der EK-Transfusion fühlen sich die Patienten aufgrund hoher Hb-Werte initial zwar gut, jedoch fallen die Hb-Werte schnell wieder ab, sodass Anämie-Symptome wieder auftreten können. Das regelmäßige Absinken des Hb-Werts ist mit dem Risiko von Anämie-Symptomen (z. B. Fatigue) und Anämie-bedingten Schäden (bspw. Verschlechterung von Komorbiditäten und des Gesundheitszustands) verbunden. Diese Schwankungen des Hb-Werts sind für den Patienten in entsprechenden Energieniveaus spürbar, welche sich negativ auf den Allgemeinzustand und die Lebensqualität auswirken. Zudem sind Transfusionen mit akuten und langfristigen auftretenden Risiken und unvermeidlichen Komplikationen (z. B. allergische und anaphylaktische Reaktionen, transfusionsassoziierte Volumenüberladung, Ausbildung von Alloantikörpern und Infektionen), insbesondere auch die sekundäre Eisenüberladung, verbunden [14, 18].

Die Transfusionstherapie ist somit lebensnotwendig und ermöglicht den Patienten eine weitestgehend normale Entwicklung, birgt aber das Risiko teils schwerwiegender Folgekomplikationen, insbesondere die Eisenüberladung, und vermag keine stabile Verbesserung der Anämie zu erreichen. Aufgrund dieser Limitationen geht die Transfusionstherapie mit erheblichen psychosozialen und zeitlichen Belastungen für den Patienten einher und stellt nur eine unzureichende therapeutische Maßnahme dar [14].

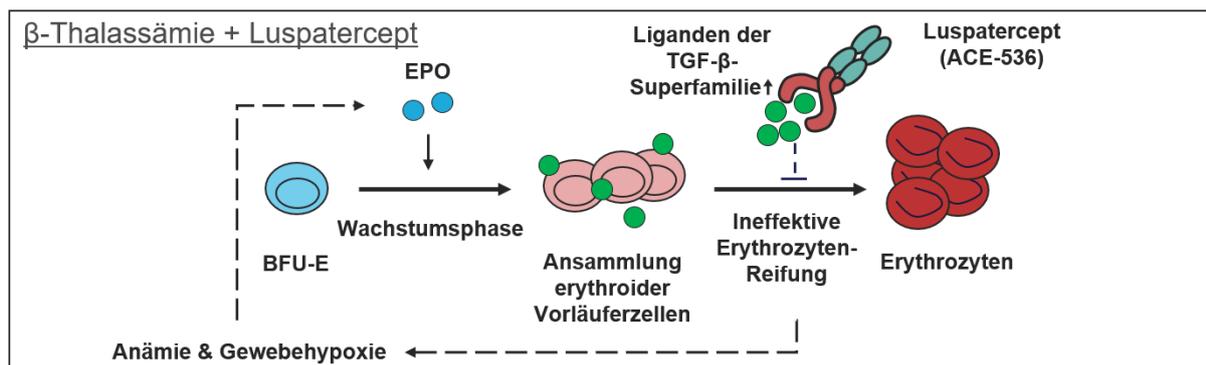
**Durch den neuartigen Wirkmechanismus aktiviert Luspatercept EPO-unabhängig die Erythrozyten-Ausreifung und fördert somit die ineffektive Erythropoese**

Als erster Vertreter der neuen Wirkstoffklasse der ERA stellt Luspatercept eine wirksame Therapieoption für die Behandlung der transfusionsabhängigen Anämie, die mit einer Beta-Thalassämie verbunden ist, dar. Die Therapie mit Luspatercept adressiert einen Aspekt des der Anämie zugrundeliegenden Erythrozyten-Reifungs-Defekt und verbessert damit die Anämie, das Kernmerkmal der Beta-Thalassämie. Durch die Verstärkung der gesunden Erythropoese kann eine anhaltende Verbesserung der Anämie erreicht werden, die sich in einer klinisch relevanten Reduktion der Transfusionslast, teilweise sogar in einer Transfusionsfreiheit, widerspiegelt.

Luspatercept ist ein rekombinantes Fusionsprotein, das aus der modifizierten Extrazellulärdomäne des humanen ActRIIB und der humanen Immunglobulin-G1-Fragment (IgG1 FC)-Domäne gebildet ist. Durch selektive Bindung bestimmter Liganden der TGF- $\beta$ -Superfamilie unterdrückt Luspatercept deren inhibierenden, Smad2/3-vermittelten Effekt auf die späte Phase der Erythropoese (Ausreifungsphase). Luspatercept wirkt einem Aspekt der ineffektiven Erythropoese, dem Erythrozyten-Reifungs-Defekt, entgegen und fördert somit die Ausreifung funktionsfähiger Erythrozyten. Luspatercept wirkt demnach als TGF- $\beta$ -Ligandenfalle und Erythrozyten-Reifungs-Aktivator in der späten Phase der Erythropoese (siehe auch Abbildung 2-2) [21-23]. Die verstärkte Ausreifung erythroider Zellen kann sich positiv auf das Gleichgewicht zwischen Vorläuferzellen und reifen Erythrozyten auswirken, sodass die erythroide Hyperplasie reduziert werden kann und es zu einer Verbesserung der Sauerstoffversorgung, d. h. Vermeidung von Hypoxie und Anämie, kommen kann [7-9, 15].

Weitere Untersuchungen weisen darauf hin, dass Luspatercept die HbF-Synthese verstärken kann. Durch Unterstützung dieses körpereigenen Kompensationsmechanismus kann die ineffektive Erythropoese zusätzlich korrigiert und die Anämie verbessert werden [24].

Insgesamt wird durch den neuartigen Wirkmechanismus von Luspatercept der Erythrozyten-Reifungs-Defekt, d. h. ein Aspekt der der Anämie zugrundeliegenden ineffektiven Erythropoese, adressiert. Luspatercept deckt somit den hohen medizinischen Bedarf nach einem Arzneimittel, das die langfristige Kontrolle der Erkrankung, insbesondere der Erythropoese durch Korrektur des Erythrozyten-Reifungs-Defekts, unter Reduktion bis hin zur vollständigen Vermeidung von EK-Transfusionen ermöglichen kann. Für die Patienten bedeutet dies eine spürbare Erleichterung der Kontrolle der Erkrankung.



Eigene Abbildung in Anlehnung an Paulson et al. [9]. BFU-E = *burst forming unit-erythroid*; BMP = *bone morphogenetic proteins*; EPO = Erythropoetin; GDF11 = *growth differentiation factor 11*; TGF- $\beta$  = *transforming growth factor- $\beta$*

Abbildung 2-2: Schematische Darstellung der Korrektur des Erythrozyten-Reifungs-Defekts und Förderung der Erythropoese durch Luspatercept

## 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 <sup>a</sup>
Reblozyl wird angewendet für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit transfusionsabhängiger Anämie, die mit einer Beta-Thalassämie verbunden ist	ja	25.06.2020	A
a: Fortlaufende Angabe „A“ bis „Z“.			

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

Die Angaben in Tabelle 2-3 beruhen auf den Angaben der Produktinformation mit Stand Juni 2020.

## Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

**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.

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

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung	Kodierung im Dossier <sup>a</sup>
Reblozyl wird angewendet für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit transfusionsabhängiger Anämie aufgrund von MDS mit Ringsideroblasten, mit sehr niedrigem, niedrigem oder intermediärem Risiko, die auf eine EPO-basierte Therapie nicht zufriedenstellend angesprochen haben oder dafür nicht geeignet sind	25.06.2020	B
a: Fortlaufende Angabe „A“ bis „Z“. EPO = Erythropoetin; MDS = Myelodysplastische Syndrome		

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.

Die Angaben in Tabelle 2-4 beruhen auf den Angaben der Produktinformation mit Stand Juni 2020.

**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.*

Angaben zum Zulassungsstatus und Wortlaut zugelassener Anwendungsgebiete wurden der aktuellen Produktinformation von Luspatercept (Reblozyl®; Stand: Juni 2020) entnommen.

Die Beschreibung des Wirkmechanismus beruht auf Angaben der Produktinformation, internen Informationen des Zulassungsinhabers sowie publizierten Fachartikeln, die in einer orientierenden Recherche identifiziert wurden.

## 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. European Medicines Agency (EMA) (2020): Reblozyl: EPAR - Product information. [Zugriff: 09.07.2020]. URL: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/reblozyl-epar-product-information\\_de.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/reblozyl-epar-product-information_de.pdf).
2. Celgene (2020): Reblozyl 25 mg/75 mg Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung; Fachinformation. Stand: Juni 2020 [Zugriff: 09.07.2020]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
3. Zivot A, Lipton JM, Narla A, Blanc L (2018): Erythropoiesis: insights into pathophysiology and treatments in 2017. *Molecular medicine (Cambridge, Mass)*; 24(1):11.
4. Origa R (2018): Beta-Thalassemia. In: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, Wallace SE, Bean LJH, Stephens K, et al.: *GeneReviews®*. Seattle (WA): University of Washington, Seattle.
5. Sankaran VG, Orkin SH (2013): The switch from fetal to adult hemoglobin. *Cold Spring Harb Perspect Med*; 3(1):a011643-a.
6. Hattangadi SM, Wong P, Zhang L, Flygare J, Lodish HF (2011): From stem cell to red cell: regulation of erythropoiesis at multiple levels by multiple proteins, RNAs, and chromatin modifications. *Blood*; 118(24):6258-68.
7. Suragani RN, Cawley SM, Li R, Wallner S, Alexander MJ, Mulivor AW, et al. (2014): Modified activin receptor IIB ligand trap mitigates ineffective erythropoiesis and disease complications in murine beta-thalassemia. *Blood*; 123(25):3864-72.
8. Dussiot M, Maciel TT, Fricot A, Chartier C, Negre O, Veiga J, et al. (2014): An activin receptor IIA ligand trap corrects ineffective erythropoiesis in  $\beta$ -thalassemia. *Nature Medicine*; 20(4):398-407.
9. Paulson RF (2014): Targeting a new regulator of erythropoiesis to alleviate anemia. *Nature Medicine*; 20(4):334-5.
10. Akhurst RJ, Hata A (2012): Targeting the TGFbeta signalling pathway in disease. *Nature reviews Drug discovery*; 11(10):790-811.
11. Mettananda S, Gibbons R, Higgs D (2015):  $\alpha$ -Globin as a molecular target in the treatment of  $\beta$ -thalassemia. *Blood*; 125(24):3694-701.
12. Khandros E, Thom CS, D'Souza J, Weiss MJ (2012): Integrated protein quality-control pathways regulate free  $\alpha$ -globin in murine  $\beta$ -thalassemia. *Blood*; 119(22):5265-75.
13. Suragani RNVS, Cadena SM, Cawley SM, Sako D, Mitchell D, Li R, et al. (2014): Transforming growth factor- $\beta$  superfamily ligand trap ACE-536 corrects anemia by promoting late-stage erythropoiesis. *Nature Medicine*; 20(4):408-14.
14. Cappellini MD, Cohen A, Porter J, Taher A, Viprakasit V (2014): Guidelines for the management of transfusion dependent thalassaemia (TDT). 3rd Edition. [Zugriff: 31.05.2019]. URL: <https://thalassaemia.org.cy/download/guidelines-for-the-management-of-transfusion-dependent-thalassaemia-3rd-edition-2014-english/?wpdmdl=3243&refresh=5cf14a0223b5d1559316994>.
15. Oikonomidou PR, Rivella S (2018): What can we learn from ineffective erythropoiesis in thalassemia? *Blood Rev*; 32(2):130-43.

## Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

16. Sripichai O, Fucharoen S (2016): Fetal hemoglobin regulation in  $\beta$ -thalassemia: heterogeneity, modifiers and therapeutic approaches. *Expert Review of Hematology*; 9(12):1129-37.
17. Rivella S (2019): Iron metabolism under conditions of ineffective erythropoiesis in beta-thalassemia. *Blood*; 133(1):51-8.
18. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V. (DGHO) (2019): Beta Thalassämie Leitlinie. [Zugriff: 31.05.2019]. URL: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/beta-thalassaemie/@@view/pdf/20180918-051944.pdf>.
19. Shah FT, Sayani F, Trompeter S, Drasar E, Piga A (2019): Challenges of blood transfusions in  $\beta$ -thalassemia. *Blood Reviews*; 37:100588.
20. Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie (GPOH) (2015): Leitlinie zur Diagnostik und Therapie der sekundären Eisenüberladung bei Patienten mit angeborenen Anämien. [Zugriff: 31.05.2019]. URL: [https://www.awmf.org/uploads/tx\\_szleitlinien/025-0291\\_S2k\\_sekund%C3%A4re\\_Eisen%C3%BCberladung\\_bei\\_angeborenen\\_An%C3%A4mien\\_2015-07.pdf](https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/025-0291_S2k_sekund%C3%A4re_Eisen%C3%BCberladung_bei_angeborenen_An%C3%A4mien_2015-07.pdf).
21. Martinez P, Bhasin M, Li R, Pearsall S, Kumar R, Suragani R (2018): Luspatercept inhibits PSMAD2/3 signaling and promotes erythroid maturation through a GATA1 dependent mechanism. [Zugriff: 24.01.2020]. URL: [https://library.ehaweb.org/eha/2018/stockholm/214542/pedro.martinez.luspatercept.inhibits.psmad2.3.signaling.and.promotes.erythroid.html?f=menu=14\\*media=3\\*speaker=532949](https://library.ehaweb.org/eha/2018/stockholm/214542/pedro.martinez.luspatercept.inhibits.psmad2.3.signaling.and.promotes.erythroid.html?f=menu=14*media=3*speaker=532949).
22. Martinez P, Bhasin M, Li R, Pearsall S, Kumar R, Suragani R (2016): RAP-536 (murine analog of ACE-536/luspatercept) inhibits SMAD2/3 signaling and promotes erythroid differentiation by restoring GATA-1 function in a murine model of beta-thalassemia. [Zugriff: 24.01.2020]. URL: <https://library.ehaweb.org/eha/2016/21st/135169/pedro.martinez.rap-536.28murine.analog.of.ace-536.luspatercept29.inhibits.smad2.html?f=listing%3D0%2Abrowseby%3D8%2Asortby%3D1%2Asearch%3Dluspatercept>.
23. Camaschella C (2019): GDF11 is not the target of luspatercept. *Blood*; 134(6):500-1.
24. Cappellini MD, Schwickart M, Hermine O, Piga A, Risueno A, Acar M, et al. (2019): Luspatercept increases fetal hemoglobin (HbF) levels in adult beta-thalassemia patients who require red blood cell (RBC) transfusions. [Zugriff: 24.01.2020]. URL: [https://library.ehaweb.org/eha/2019/24th/267344/maria-domenica.cappellini.luspatercept.increases.fetal.hemoglobin.28hbf29.levels.html?f=listing=0\\*browseby=8\\*sortby=1\\*search=LUSPATERCEPT+INCREASES+FETAL+HEMOGLOBIN+\(HBF\)+LEVELS+IN+ADULT+%CE%92-THALASSEMIA+P](https://library.ehaweb.org/eha/2019/24th/267344/maria-domenica.cappellini.luspatercept.increases.fetal.hemoglobin.28hbf29.levels.html?f=listing=0*browseby=8*sortby=1*search=LUSPATERCEPT+INCREASES+FETAL+HEMOGLOBIN+(HBF)+LEVELS+IN+ADULT+%CE%92-THALASSEMIA+P).