

Dokumentvorlage, Version vom 16.03.2018

# Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

*Luspatercept (Reblozyl®)*

Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

**Modul 2 C**

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel,  
zugelassene Anwendungsgebiete

Stand: 23.03.2023

# 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 .....	8
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 bei Erwachsenen angewendet wird für die Behandlung von Anämie, die mit nicht-transfusionsabhängiger Beta-Thalassämie verbunden ist<sup>2</sup> [1].

Der Grunderkrankung der Beta-Thalassämie liegt eine ineffektive Erythropoese infolge eines Erythrozyten-Reifungs-Defekts zugrunde. Die aberrante Überexpression von bestimmten Liganden der *Transforming-Growth-Factor-β*-(TGF-β-)Superfamilie, welche die späte Phase der Erythropoese (Ausreifungsphase) über den Smad2/3-Signalweg inhibieren, tragen zu diesem Erythrozyten-Reifungsdefekt bei. Die Anämie d. h. ein Mangel an funktionsfähigen Erythrozyten infolge einer ineffektiven Erythropoese, ist das pathophysiologische Kernmerkmal moderater bis schwerer Formen der Beta-Thalassämie. Die ineffektive Erythropoese ist mit klinischer Morbidität, Eisenüberladung und vielfältigen Organschäden verbunden (vgl. auch Modul 3 C).

Die Therapie mit Luspatercept adressiert diesen Erythrozyten-Reifungs-Defekt und stimuliert die Erythropoese, wodurch die Anämie gelindert wird und Folgekomplikationen u. a. aufgrund der assoziierten Eisenüberladung vermieden werden können.

#### **Komplexes Zusammenspiel verschiedener Faktoren bei der gesunden Erythropoese**

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) [2].

---

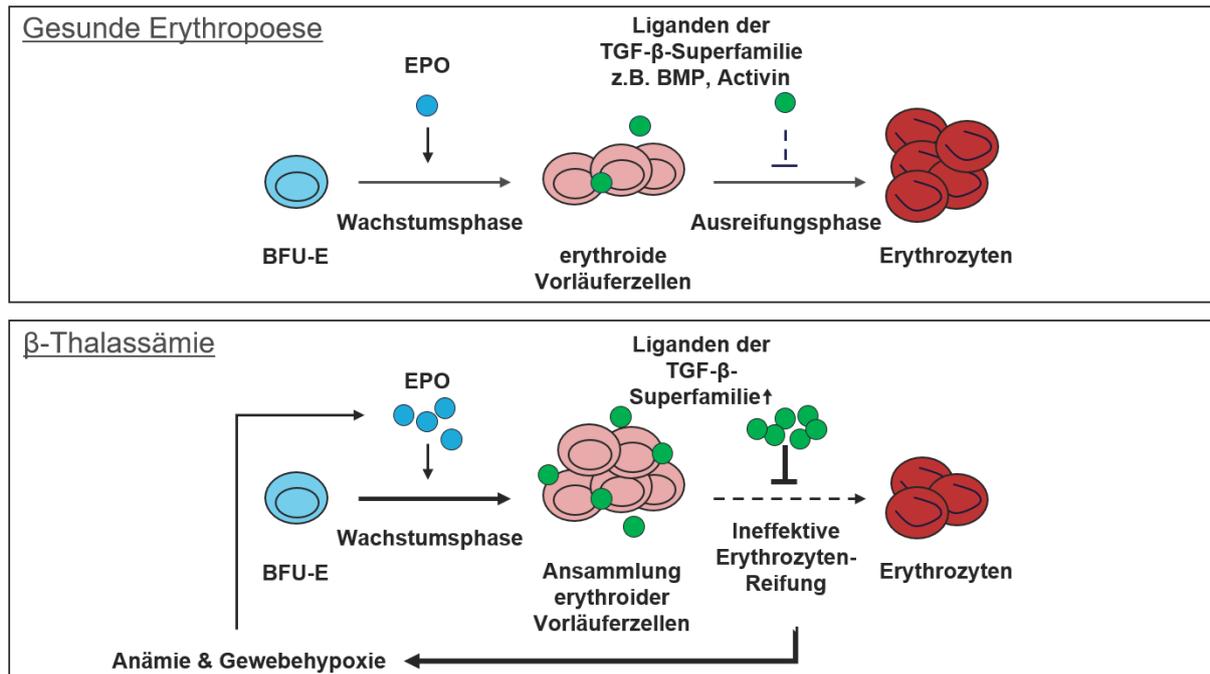
<sup>1</sup> im Englischen: *erythroid maturation agent* (EMA)

<sup>2</sup> Das vorliegende Dossier bezieht sich ausschließlich auf das Anwendungsgebiet der nicht-transfusionsabhängigen Beta-Thalassämie. Der vollständige Wortlaut dieses Anwendungsgebietes lautet: „Reblozyl wird bei Erwachsenen angewendet für die Behandlung von Anämie, die mit transfusionsabhängiger und nicht-transfusionsabhängiger Beta-Thalassämie verbunden ist (siehe Abschnitt 5.1).“

Hb ist ein Tetramer, das sich aus je zwei Alpha- und Beta-Globin-Ketten zusammensetzt. Im Inneren der Struktur befinden sich Häm-Gruppen, welche der Sauerstoff-bindenden Funktion des Hb dienen. Es sind mehrere Varianten humaner Beta-Globin-Proteine bekannt, deren Expression entwicklungsabhängig reguliert wird. Während der fetalen Entwicklung wird vorwiegend fetales Hb (HbF) gebildet, welches aus zwei Alpha- und Gamma-Globinen ein stabiles Tetramer bildet. Dieses weist eine deutlich höhere Sauerstoffaffinität im Vergleich zu adultem Hämoglobin (HbA) auf. In den ersten Lebensmonaten kommt es zu einem Wechsel in der Genexpression der Beta-Globin-Gene und anstelle des Gamma-Globins wird nun Beta-Globin als dominante Form exprimiert und bildet zusammen mit Alpha-Globin das adulte HbA. Bei gesunden Erwachsenen ist HbF nur noch zu sehr geringen Anteilen vorhanden, während in manchen Beta-Thalassämie-Patient:innen eine verstärkte endogene Expression von HbF als Kompensationsmechanismus für die defekte Beta-Globin-Synthese beobachtet werden kann [3, 4].

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. BMP (*bone morphogenetic proteins*) and Activin) eine entscheidende Rolle. Endogenes EPO wird unter hypoxischen Bedingungen induziert und ist maßgeblich am Überleben, der Proliferation und der Differenzierung erythroider Vorläuferzellen während der frühen Proliferationsphase der Erythropoese beteiligt [5]. Die Differenzierung und Ausreifung der Erythroblasten während der späten Phase der Erythropoese findet hingegen unabhängig von EPO statt. Entsprechend sind Anämien, die auf Defekte während der späten Ausreifungsphase zurückzuführen sind, trotz erhöhter endogener EPO-Level, durch eine ineffektive Erythropoese und den daraus resultierenden Mangel an vollständig ausgereiften Erythrozyten gekennzeichnet [5, 6].

Die Ausreifungsphase wird über verschiedene Liganden der TGF- $\beta$ -Superfamilie gesteuert. Die TGF- $\beta$ -Superfamilie besteht aus ca. 30 verschiedenen Liganden, die 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 die Konzentration 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; TGF- $\beta$  = *transforming growth factor- $\beta$*

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

### Beta-Thalassämie-Patient:innen leiden unter chronischer Anämie und einem gestörten Eisenmetabolismus aufgrund einer ineffektiven Erythropoese

Bei Patient:innen mit Beta-Thalassämie verursachen multiple pathogenetische Mechanismen eine Störung des Gleichgewichts der normalen Erythropoese (vgl. auch Modul 3 C). Zum einen führt der genetisch bedingte Mangel an Beta-Globin-Ketten zu einem Überschuss an freiem Alpha-Globin. Als Folge bilden sich Hämichrome, welche die Hämolyse von Erythrozyten und den frühzeitigen Zelltod ausreifender erythroider Zellen verursachen [2, 11, 12]. Zum anderen kann dieser genetisch bedingte Erythrozyten-Reifungs-Defekt 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 [5].

Der Mangel an funktionsfähigen Erythrozyten führt zur anämischen Hypoxie, 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 [5-9]. Vielmehr wird das Ungleichgewicht der Erythropoese durch die verstärkte Proliferation erythroider Vorläuferzellen bei verminderter Ausreifung zu Erythrozyten verstärkt (siehe auch Abbildung 2-1) [13]. Als Folge der ineffektiven Erythropoese kommt es zur Markraumerweiterung (erythroide Hyperplasie) und extramedullären Erythropoese (v. a. in der Milz und Leber).

Durch das Fehlen der Beta-Globin-Proteine bei Beta-Thalassämie-Patient:innen kommt es neben der Ausbildung von Hämichromen auch zu einem Mangel an adultem Hb. Dieser Mangel an HbA kann z. B. durch die verstärkte Synthese von HbF kompensiert werden. Wie beschrieben, setzt sich das HbF-Tetramer aus Alpha- und Gamma-Globin-Ketten zusammen und kann durch die Bindung freier Alpha-Globin-Ketten deren Überschuss zumindest teilweise puffern. Gleichzeitig kann dadurch der Bildung von Hämichromen vorgebeugt werden, wodurch deren toxische Wirkung auf erythroide Vorläuferzellen gemindert wird [3, 14]. Allerdings kann dieser Kompensationsmechanismus den Erythrozyten-Reifungs-Defekt nur teilweise mildern, da der gestörte TGF- $\beta$ -Haushalt dadurch nicht adressiert wird.

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. In Folge der Anämie ist die Produktion von Heparin, einem zentralen Hormon in der Regulation des Eisenhaushalts, reduziert. Die verminderte Heparin-Produktion führt dazu, dass dem Körper ein Eisenmangel signalisiert wird und die Eisenaufnahme aus dem Dünndarm nur unzureichend inhibiert wird. Folglich wird zusätzliches Eisen aufgenommen, welches sich – auch aufgrund der ineffektiven Erythropoese – im Körper ansammelt, und als Folge zu toxischen Ablagerungen in den Organen und schweren Organschäden führen kann (primäre Häm siderose) [3, 15].

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

### **Luspatercept aktiviert EPO-unabhängig die Erythrozyten-Ausreifung und fördert somit die Erythropoese**

Als erster Vertreter der neuen Wirkstoffklasse der ERA stellt Luspatercept eine wirksame Therapieoption für die Behandlung von Anämie, die mit einer nicht-transfusionsabhängigen Beta-Thalassämie verbunden ist, dar.

Luspatercept wirkt gezielt gegen den der Anämie zugrundeliegenden Erythrozyten-Reifungs-Defekt und kann damit die Anämie, die Kernsymptomatik der Beta-Thalassämie, lindern. Durch die Verstärkung der gesunden Erythropoese kann eine anhaltende Linderung der Anämie erreicht werden, die sich in einer Verbesserung der körperlichen Symptomatik und in einer langfristigen Vermeidung von Transfusionen widerspiegelt. Mit dem Vorliegen einer chronischen Erkrankung ist es grundsätzlich für Patient:innen ein relevantes Ziel, EK-Transfusionen zu vermeiden und damit die Transfusionsfreiheit langfristig zu erhalten. So können neben einem erheblichen Behandlungsaufwand, insbesondere ein zeitlicher Aufwand, auch Transfusionsrisiken (z. B. allergische und anaphylaktische Reaktionen, transfusionsassoziierte Volumenüberladung, Ausbildung von Alloantikörpern, Infektionen und die sekundäre Eisenüberladung) und eine Verschlimmerung des gestörten Eisenhaushalts für Patient:innen vermieden werden.

Bisherige Therapieoptionen für Patient:innen mit nicht-transfusionsabhängiger Beta-Thalassämie sind ausschließlich unregelmäßige EK-Transfusionen, ggf. gehäuft in bestimmten klinischen Situationen (Schwangerschaft, Infektionen oder Operationen) sowie bei Vorliegen

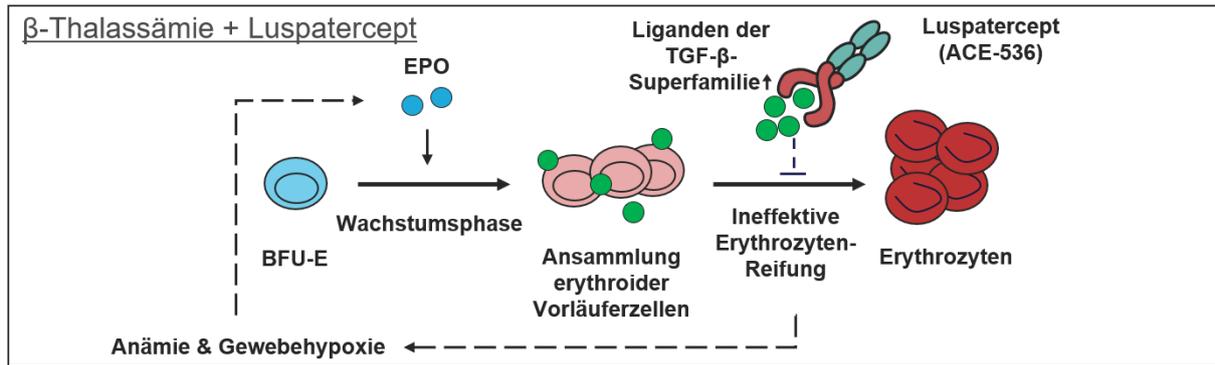
eines niedrigen Hb-Wertes und begleitender Symptomatik oder Folgekomplikationen. Außerdem kann eine Eisenchelattherapie zur Behandlung einer möglichen Eisenüberladung eingesetzt werden. Jedoch handelt es sich in beiden Fällen um eine Bedarfsbehandlung, die nicht in die grundlegenden Pathomechanismen der Beta-Thalassämie verbundenen Anämie eingreifen und damit die ineffektive Erythropoese und deren Folgekomplikationen nicht dauerhaft behandeln (vgl. auch Modul 3 C).

Luspatercept ist ein rekombinantes Fusionsprotein, das aus der modifizierten Extrazellulardomäne 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) [16-18]. 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 (Vermeidung einer Hypoxie) und der Anämie, kommen kann [7-9, 13].

Durch die gezielte Linderung der Anämie, ermöglicht Luspatercept die Aufrechterhaltung stabiler Hb-Spiegel und kann somit der primären und sekundären Hämosiderose vorbeugen.

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 gelindert werden [19].

Insgesamt wird durch den neuartigen Wirkmechanismus von Luspatercept der der Anämie zugrundeliegende Erythrozyten-Reifungs-Defekt in der Beta-Thalassämie korrigiert. Luspatercept deckt somit den hohen medizinischen Bedarf nach einem Arzneimittel, das die langfristige Kontrolle der Erkrankung ermöglichen kann. Dies wird insbesondere durch die Kontrolle der Erythropoese, der Linderung der Anämie und einem langfristigen Erhalt der Transfusionsfreiheit erreicht. Für Beta-Thalassämie-Patient:innen bedeutet dies eine spürbare Verbesserung in der Langzeitkontrolle der Erkrankung und dem Erhalt bzw. der Verbesserung der Lebensqualität und Autonomie.



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 bei Erwachsenen angewendet für die Behandlung von Anämie, die mit transfusionsabhängiger und nicht-transfusionsabhängiger Beta-Thalassämie verbunden ist (siehe Abschnitt 5.1). <sup>b</sup>	ja	27.02.2023	C
<p>a: Fortlaufende Angabe „A“ bis „Z“.  b: Das vorliegende Dossier bezieht sich ausschließlich auf das Anwendungsgebiet der nicht-transfusionsabhängigen Beta-Thalassämie (C). Für die Behandlung von Anämie, die mit transfusionsabhängiger Beta-Thalassämie verbunden ist, siehe Tabelle 2-4.</p>			

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

Die Angaben in Tabelle 2-3 beruhen auf den Angaben der Fachinformation zu Luspatercept (Reblozyl<sup>®</sup>) mit Stand Februar 2023.

## 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 bei Erwachsenen angewendet für die Behandlung von Anämie, die mit transfusionsabhängiger und nicht-transfusionsabhängiger Beta-Thalassämie verbunden ist (siehe Abschnitt 5.1). <sup>b</sup>	25.06.2020	A <sup>b</sup>
Reblozyl wird angewendet für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit transfusionsabhängiger Anämie aufgrund von myelodysplastischen Syndromen (MDS) mit Ringsideroblasten, mit sehr niedrigem, niedrigem oder intermediärem Risiko, die auf eine Erythropoetin-basierte Therapie nicht zufriedenstellend angesprochen haben oder dafür nicht geeignet sind (siehe Abschnitt 5.1).	25.06.2020	B
a: Fortlaufende Angabe „A“ bis „Z“. b: Das Anwendungsgebiet aus Dossier A bezieht sich ausschließlich auf die Behandlung von Anämie, die mit transfusionsabhängiger Beta-Thalassämie verbunden ist.		

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 Fachinformation zu Luspatercept (Reblozyl<sup>®</sup>) mit Stand Februar 2023 [1].

**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 Fachinformation von Luspatercept (Reblozyl®; Stand: Februar 2023) entnommen.

Die Beschreibung des Wirkmechanismus beruht auf Angaben der Fachinformation, 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. Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG (2020): Reblozyl 25 mg/75 mg Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung; Fachinformation. Stand: Februar 2023 [Zugriff: 14.03.2023]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
2. Zivot A, Lipton JM, Narla A, Blanc L (2018): Erythropoiesis: insights into pathophysiology and treatments in 2017. *Molecular medicine (Cambridge, Mass)*; 24(1):11.
3. Origa R (1993): Beta-Thalassemia. In: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, Wallace SE, Bean LJH, Gripp KW, et al.: *GeneReviews((R))*. Seattle (WA): University of Washington, Seattle.
4. Sankaran VG, Orkin SH (2013): The switch from fetal to adult hemoglobin. *Cold Spring Harb Perspect Med*; 3(1):a011643-a.
5. 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.
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. Oikonomidou PR, Rivella S (2018): What can we learn from ineffective erythropoiesis in thalassemia? *Blood Rev*; 32(2):130-43.
14. Sripichai O, Fucharoen S (2016): Fetal hemoglobin regulation in beta-thalassemia: heterogeneity, modifiers and therapeutic approaches. *Expert Rev Hematol*; 9(12):1129-37.
15. Rivella S (2019): Iron metabolism under conditions of ineffective erythropoiesis in beta-thalassemia. *Blood*; 133(1):51-8.

---

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

16. 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).
17. 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>.
18. Camaschella C (2019): GDF11 is not the target of luspatercept. *Blood*; 134(6):500-1.
19. 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: 14.03.2023]. 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).