

Dokumentvorlage, Version vom 16.03.2018

# Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

*Luspatercept (Reblozyl®)*

Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

**Modul 2 B**

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel,  
zugelassene Anwendungsgebiete

Stand: 11.05.2023

# 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 MDS .....	7
Abbildung 2-2: Schematische Darstellung der gestörten Hämatopoese und deren Folgen bei MDS .....	8
Abbildung 2-3: 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
AML	akute myeloische Leukämie
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
ESA	Erythropoese-stimulierende Agenzien ( <i>Erythropoiesis-Stimulating Agents</i> )
Hb	Hämoglobin
IgG1-FC	Immunglobulin-G1-Fragment
MDS	Myelodysplastische Syndrome; seit 2022: Myelodysplastische Neoplasien (gemäß WHO-Kriterien)
PZN	Pharmazentralnummer
Smad2/3	<i>Suppressor of Mothers against Decapentaplegic 2/3</i>
TFG	Transfusionsgesetz
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 erwachsener Patient:innen mit transfusionsabhängiger Anämie aufgrund von myelodysplastischen Syndromen (MDS) mit Ringsideroblasten, mit sehr niedrigem, niedrigem oder intermediärem Risiko, die auf eine Erythropoetin (EPO)-basierte Therapie nicht zufriedenstellend angesprochen haben oder dafür nicht geeignet sind, indiziert ist [1].

Im vorliegenden Anwendungsgebiet der Niedrigrisiko-MDS tritt bei ca. 70–80 % der MDS-Patient:innen als Erstmanifestation eine Anämie infolge eines Erythrozyten-Reifungs-Defekts auf. 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 der Niedrigrisiko-MDS und stellt die primäre Indikation zur Behandlung dar.

Die Therapie mit Luspatercept adressiert diesen Erythrozyten-Reifungs-Defekt und stimuliert die Erythropoese, wodurch die Anämie gelindert wird und Folgekomplikationen 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 Ausreifungsphase der erythroiden Zellen statt (siehe Abbildung 2-1) [2].

Unter den vielen extrinsischen und intrinsischen Faktoren, welche die Erythropoese regulieren, spielen das Nierenhormon EPO und bestimmte Liganden der TGF-β-Superfamilie (z. B. BMP (*Bone Morphogenetic Proteins*) und Activin) eine entscheidende Rolle. Endogenes EPO wird unter hypoxischen Bedingungen induziert und ist maßgeblich am Überleben, der Proliferation sowie der Differenzierung erythroider Vorläuferzellen während der frühen Proliferationsphase der Erythropoese beteiligt [3]. Die Differenzierung und Ausreifung der Erythroblasten während der späten Phase der Erythropoese findet hingegen unabhängig von EPO statt.

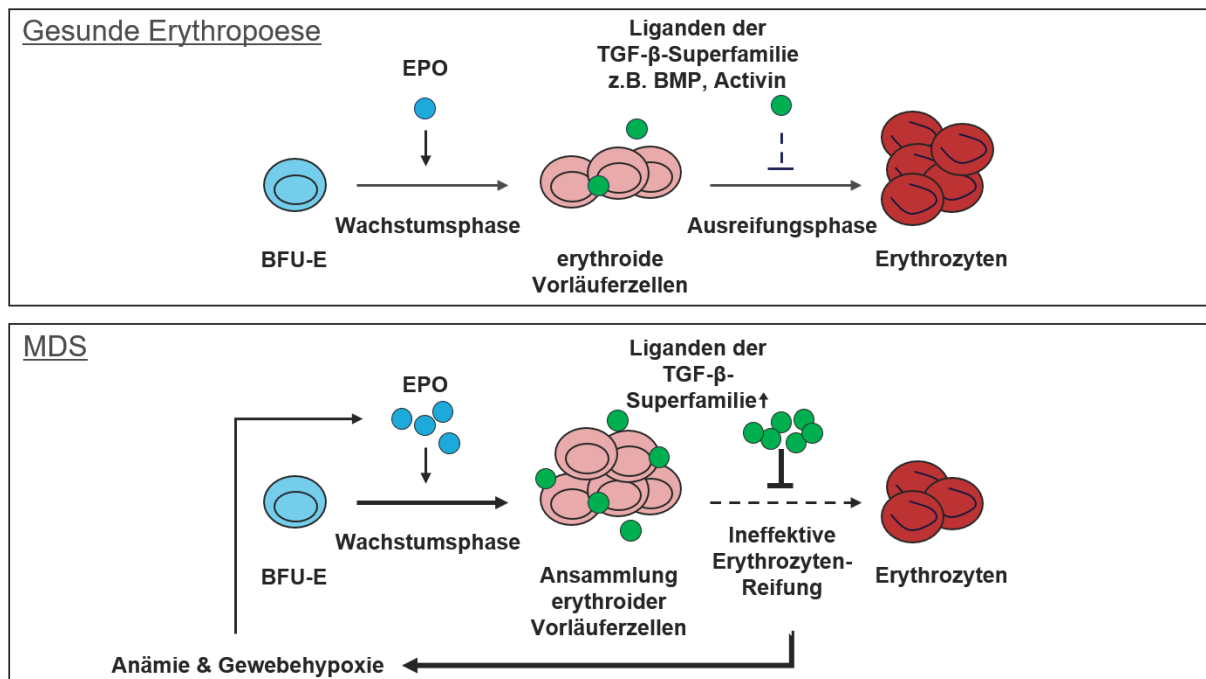
---

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

## Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Trotz erhöhter EPO-Level sind Anämien, die auf Erythrozyten-Reifungs-Defekte der späten Ausreifungsphase zurückzuführen sind, durch eine ineffektive Erythropoese und den daraus resultierenden Mangel an vollständig ausgereiften Erythrozyten gekennzeichnet [3, 4].

Die Ausreifungsphase wird über verschiedene Liganden der TGF- $\beta$ -Superfamilie gesteuert. Die TGF- $\beta$ -Superfamilie besteht aus ca. 30 verschiedenen Liganden, welche über spezifische Bindungen 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, welche über eine Activin-Rezeptor-IIB (ActRIIB)-vermittelte Smad2/3-Aktivierung in ausreifenden erythroiden Zellen bewirkt wird [3, 5, 6]. Unter normalen physiologischen Bedingungen nimmt die Konzentration dieser Liganden der TGF- $\beta$ -Superfamilie in der Ausreifungsphase 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).



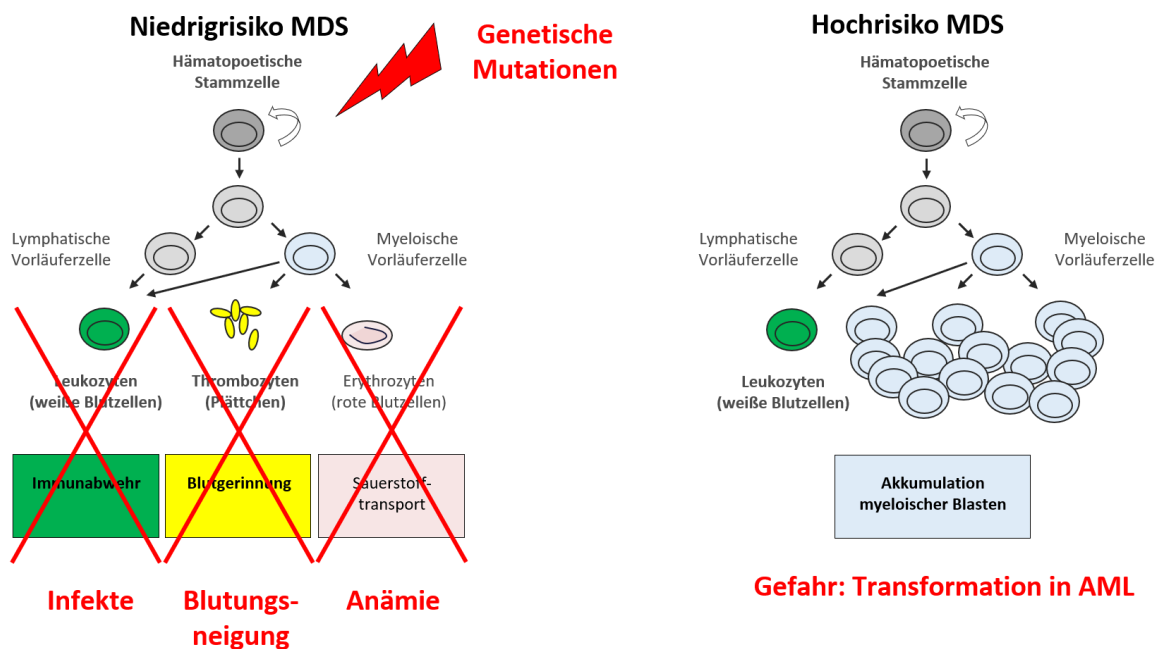
Eigene Abbildung in Anlehnung an Paulson et al. [5]. BFU-E: *Burst Forming Unit-Erythroid*; BMP: *Bone Morphogenetic Proteins*; EPO: Erythropoetin; MDS: Myelodysplastische Syndrome; seit 2022: Myelodysplastische Neoplasien (gemäß WHO-Kriterien); TGF- $\beta$ : *Transforming Growth Factor- $\beta$*

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



## MDS-Patient:innen leiden unter Anämie und häufig unter einem erhöhten endogenen EPO Spiegel aufgrund einer ineffektiven Erythropoese

Bei MDS kommt es durch molekular-, epi- und zytogenetische Mutationen in hämatopoetischen Stammzellen zu einer Störung der normalen Erythropoese (vgl. auch Modul 3 B). Diese Störung manifestiert sich in frühen Phasen der MDS zum einen in einer ineffektiven Differenzierung von gesunden hämatopoetischen Vorläuferzellen, die das Auftreten peripherer Zytopenien zur Folge hat (Niedrigrisiko-MDS), und kann andererseits in späteren Phasen der MDS zu einer Expansion maligner Zellklone (Hochrisiko-MDS) bis hin zu einer Progression in eine akute myeloische Leukämie (AML) führen (siehe auch Abbildung 2-2) [7, 8].



Eigene Abbildung. AML: akute myeloische Leukämie; MDS: Myelodysplastische Syndrome; seit 2022: Myelodysplastische Neoplasien (gemäß WHO-Kriterien).

Abbildung 2-2: Schematische Darstellung der gestörten Hämatopoese und deren Folgen bei MDS

Bei Niedrigrisiko-MDS, dem vorliegenden Anwendungsgebiet von Luspatercept, spielen insbesondere die ineffektive Differenzierung erythroider Vorläuferzellen sowie der verfrühte Zelltod gesunder erythroider Zellen eine zentrale Rolle. Der ineffektiven Erythropoese liegt ein Erythrozyten-Reifungs-Defekt zugrunde, der unter Beteiligung bestimmter Liganden der TGF- $\beta$ -Superfamilie entstehen kann [3, 5, 9]. Bei MDS wurden aberrante Überexpressionen einiger Liganden der TGF- $\beta$ -Superfamilie nachgewiesen, die in der späten Phase der Erythropoese die Ausreifung der Erythrozyten hemmen [3, 5, 10, 11]. Dementsprechend sind 70–80 % der MDS-Patient:innen von einer Anämie als Erstmanifestation betroffen [12]. Der Mangel an funktionsfähigen Erythrozyten führt zur anämischen Hypoxie, wodurch eine vermehrte EPO-Produktion induziert wird. EPO stimuliert zwar die Bildung erythroider Vorläuferzellen während der frühen Proliferationsphase der Erythropoese, kann aber den Defekt in der

Reifungsphase der Erythropoese nicht korrigieren [3-5]. Vielmehr wird das Ungleichgewicht der Erythropoese durch die verstärkte Proliferation erythroider Vorläuferzellen bei verminderter Ausreifung zu funktionsfähigen Erythrozyten verstärkt (siehe auch Abbildung 2-1). Erhöhte endogene EPO-Spiegel sind charakteristisch für viele Patient:innen mit Niedrigrisiko-MDS und verschlechtern ihre Chancen auf ein Therapieansprechen mit Erythropoese-stimulierenden Agenzien (*Erythropoiesis-Stimulating Agents* [ESA]) [12, 13].

### **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 erwachsener Patient:innen mit transfusionsabhängiger Anämie aufgrund von myelodysplastischen Syndromen (MDS) mit Ringsideroblasten, mit sehr niedrigem, niedrigem oder intermediärem Risiko, die auf eine Erythropoetin (EPO)-basierte Therapie nicht zufriedenstellend angesprochen haben oder dafür nicht geeignet sind, dar.

Luspatercept wirkt gezielt gegen den der Anämie zugrundeliegenden Erythrozyten-Reifungs-Defekt und kann damit die Anämie, die Kernsymptomatik bei Niedrigrisiko-MDS, lindern. Durch die Verstärkung der gesunden Erythropoese kann eine anhaltende Linderung der Anämie erreicht werden, die sich in einer klinisch relevanten Reduktion der Transfusionslast bis hin zu einer langfristigen Transfusionsfreiheit widerspiegeln kann. Mit dem Vorliegen einer chronischen Erkrankung ist es grundsätzlich für MDS-Patient:innen ein relevantes Ziel, Erythrozytenkonzentrat (EK)-Transfusionen langfristig zu reduzieren oder diese ganz zu vermeiden, um eine Transfusionsfreiheit zu erreichen. So können neben einem erheblichen, vor allem zeitlichen Behandlungsaufwand, Transfusionsrisiken (z. B. allergische und anaphylaktische Reaktionen, transfusionsassoziierte Volumenüberladung, Ausbildung von Alloantikörpern, Infektionen und die sekundäre Eisenüberladung) vermieden werden.

Für MDS-Patient:innen im vorliegenden Anwendungsgebiet der Niedrigrisiko-MDS, bei denen eine potentiell kurative Therapie (allogene Stammzelltransplantation) nicht in Frage kommt und die auf eine EPO-basierte Therapie nicht zufriedenstellend angesprochen haben oder dafür nicht geeignet sind, stellt die Transfusionstherapie mit EKs die einzige therapeutische Intervention dar. Die Transfusionstherapie ist jedoch lediglich eine Supportivbehandlung, die nicht in die grundlegenden Pathomechanismen der MDS-assoziierten Anämie eingreift. Die mit der Anämie einhergehende ineffektive Erythropoese und deren Folgekomplikationen können durch eine EK-Transfusionstherapie nicht dauerhaft behandelt werden. Zudem kommt es durch die EK-Transfusionen zu schwankenden Hb-Leveln, die von MDS-Patient:innen als wechselnde Energieniveaus wahrgenommen werden und sich negativ auf den Allgemeinzustand und die Lebensqualität auswirken können [14]. Darüber hinaus ist die Transfusionstherapie selbst mit Risiken und Folgekomplikationen (z. B. sekundäre Häm siderose) verbunden und die Abhängigkeit von EK-Transfusionen gilt als unabhängiger Faktor für das Gesamtüberleben von MDS-Patient:innen [15, 16]. Insgesamt stellt die EK-Transfusionstherapie somit eine nur unzureichende Therapieoption dar (vgl. auch Modul 3 B).

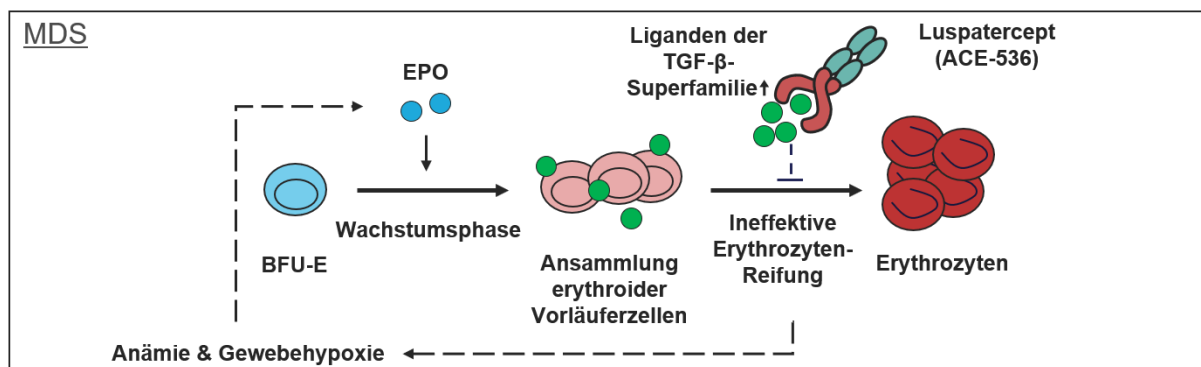
Luspatercept ist ein rekombinantes Fusionsprotein, das aus der modifizierten extrazellulären Domäne des humanen ActRIIB und der humanen Immunglobulin-G1-Fragment (IgG1 FC)-Domäne gebildet ist. Durch selektive Bindung bestimmter Liganden der TGF- $\beta$ -Superfamilie unterdrückt Luspatercept deren inhibierenden, Smad2/3-vermittelten Effekt auf die späte Phase der Erythropoese (Ausreifungsphase). Luspatercept wirkt dem der ineffektiven Erythropoese zugrundeliegenden Erythrozyten-Reifungs-Defekt entgegen und fördert somit gezielt die Ausreifung funktionsfähiger Erythrozyten. Luspatercept wirkt demnach als TGF- $\beta$ -Ligandenfalle und Erythrozyten-Reifungs-Aktivator in der späten Phase der Erythropoese (siehe Abbildung 2-3) [3, 5, 17]. Die verstärkte Ausreifung erythroider Zellen kann sich positiv auf das Gleichgewicht zwischen Vorläuferzellen und reifen Erythrozyten auswirken. Dadurch kann die erythroide Hyperplasie reduziert werden, sodass es zu einer Verbesserung der Sauerstoffversorgung (Vermeidung einer Hypoxie) und der Anämie kommen kann [10-12, 17].

Durch die gezielte Linderung der Anämie und klinisch relevanten Förderung der Erythropoese ermöglicht Luspatercept die Aufrechterhaltung stabiler Hb-Spiegel und kann somit der durch Anämie und Eisenüberladung bedingten Morbidität bei MDS-Patient:innen vorbeugen, indem eine bessere Kontrolle der Erkrankung ermöglicht wird.

Weitere präklinische Untersuchungen weisen darauf hin, dass Luspatercept darüber hinaus einen indirekten Effekt auf die Erythropoese hat. Über die Modulation der Knochenmarksnische scheint Luspatercept die gesunde gegenüber der malignen Erythropoese zu fördern und somit zusätzlich zu einer Linderung der Anämie beizutragen [18-20].

Der Einsatz von Luspatercept zur Behandlung von Anämien kann darüber hinaus dazu beitragen Blutprodukte, insbesondere Erythrozytenkonzentrate, einzusparen. EK sind stark limitierte Arzneimittel, deren Verfügbarkeit bedeutend von der Spendenbereitschaft der Bevölkerung abhängt. Demgemäß wird in den auf dem Transfusionsgesetz (TFG) basierenden Handlungsdokumenten zur Hämotherapie (Richtlinie Hämotherapie [21]; Querschnittsleitlinie Hämotherapie [22]) der Bundesärztekammer empfohlen, die Indikation zur EK-Transfusion bei Anämien generell restriktiv zu stellen. Im Rahmen der patientenindividuellen Hämotherapie sollen andere Maßnahmen zum Ausgleich anämischer Mangelzustände bevorzugt zur Transfusionstherapie eingesetzt werden. Luspatercept bietet als erstes Arzneimittel eine echte und dauerhafte Alternative zur Transfusionstherapie bei Niedrigrisiko-MDS-Patient:innen, indem es dazu beiträgt, die krankhaft reduzierte Erythrozytenzahl zu optimieren und damit den Hb-Wert zu steigern. Durch die so entstehenden Einsparungen an EK bietet Luspatercept somit auch einen gesamtgesellschaftlichen Nutzen.

Insgesamt wird durch den neuartigen Wirkmechanismus von Luspatercept der der Anämie zugrundeliegende Erythrozyten-Reifungs-Defekt bei Niedrigrisiko-MDS korrigiert. Luspatercept deckt somit den hohen medizinischen Bedarf nach einem Arzneimittel, das die Erythropoese fördert, die Anämie gezielt korrigiert, und somit eine Reduktion bis hin zur langfristigen, vollständigen Vermeidung von EK-Transfusionen und potentiellen Vermeidung von Folgekomplikationen ermöglichen kann. Für MDS-Patient:innen bedeutet dies eine spürbare Verbesserung in der Langzeitkontrolle der Erkrankung sowie den Erhalt der Lebensqualität und Autonomie.



Eigene Abbildung in Anlehnung an Paulson et al. [5]. BFU-E: *Burst Forming Unit-Erythroid*; EPO: Erythropoetin; MDS: Myelodysplastische Syndrome; seit 2022: Myelodysplastische Neoplasien (gemäß WHO-Kriterien); TGF- $\beta$ : *Transforming Growth Factor- $\beta$*

Abbildung 2-3: 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 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).	ja	25.06.2020	B
a: Fortlaufende Angabe „A“ bis „Z“.			

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

## Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Die Angaben in Tabelle 2-3 beruhen auf den Angaben der Fachinformation zu Luspatercept (Reblozyl®) mit Stand Februar 2023 [1].

### 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).	25.06.2020	A <sup>b</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)	27.02.2023	C <sup>c</sup>
a: Fortlaufende Angabe „A“ bis „Z“. b: Das Dossier mit der Kodierung A bezieht sich ausschließlich auf das Anwendungsgebiet der transfusionsabhängigen Beta-Thalassämie. c: Das Dossier mit der Kodierung C bezieht sich ausschließlich auf das Anwendungsgebiet der nicht-transfusionsabhängigen Beta-Thalassämie.		

*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®) mit Stand Februar 2023 [23].

**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 [1].

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: 19.03.2023]. 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. Suragani RN, 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. *Nat Med*; 20(4):408-14.
4. 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.
5. Paulson RF (2014): Targeting a new regulator of erythropoiesis to alleviate anemia. *Nat Med*; 20(4):334-5.
6. Akhurst RJ, Hata A (2012): Targeting the TGFbeta signalling pathway in disease. *Nature reviews Drug discovery*; 11(10):790-811.
7. Greenberg PL (2012): Molecular and genetic features of myelodysplastic syndromes. *Int J Lab Hematol*; 34(3):215-22.
8. Zahid MF, Patnaik MM, Gangat N, Hashmi SK, Rizzieri DA (2016): Insight into the molecular pathophysiology of myelodysplastic syndromes: targets for novel therapy. *Eur J Haematol*; 97(4):313-20.
9. 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.
10. Han Y, Zhang G, Wang H, Fu R, Xing L, Li L, et al. (2016): GDF11 is increased in patients with myelodysplastic syndrome. *Int J Clin Exp Pathol*; 9(6):6031-8.
11. Fenaux P, Kiladjan JJ, Platzbecker U (2019): Luspatercept for the treatment of anemia in myelodysplastic syndromes and primary myelofibrosis. *Blood*; 133(8):790-4.
12. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e. V. (DGHO) (2023): Myelodysplastische Neoplasien (Myelodysplastische Syndrome). [Zugriff: 16.04.2023]. URL: [https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/myelodysplastische-neoplasien-myelodysplastische-syndrome-mds/@\\_@guideline/html/index.html](https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/myelodysplastische-neoplasien-myelodysplastische-syndrome-mds/@_@guideline/html/index.html).
13. Hellström-Lindberg E, Negrin R, Stein R, Krantz S, Lindberg G, Vardiman J, et al. (1997): Erythroid response to treatment with G-CSF plus erythropoietin for the anaemia of patients with myelodysplastic syndromes: proposal for a predictive model. *British Journal of Haematology*; 99(2):344-51.
14. Agberemi R, MDS UK Patient Support Group (2018): Impact of myelodysplastic syndrome and its treatment on quality of life in patients. [Zugriff: 31.01.2023]. URL: [https://mdspatientsupport.org.uk/wp-content/uploads/2018/11/1111\\_MDS\\_Newsletter\\_Nov2018\\_FINAL.pdf](https://mdspatientsupport.org.uk/wp-content/uploads/2018/11/1111_MDS_Newsletter_Nov2018_FINAL.pdf).

---

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

15. Balducci L (2006): Transfusion independence in patients with myelodysplastic syndromes: impact on outcomes and quality of life. *Cancer*; 106(10):2087-94.
16. Harnan S, Ren S, Gomersall T, Everson-Hock ES, Sutton A, Dhanasiri S, et al. (2016): Association between Transfusion Status and Overall Survival in Patients with Myelodysplastic Syndromes: A Systematic Literature Review and Meta-Analysis. *Acta Haematol*; 136(1):23-42.
17. Fenaux P, Platzbecker U, Mufti GJ, Garcia-Manero G, Buckstein R, Santini V, et al. (2020): Luspatercept in Patients with Lower-Risk Myelodysplastic Syndromes. *N Engl J Med*; 382(2):140-51.
18. Ghobrial IM, Detappe A, Anderson KC, Steensma DP (2018): The bone-marrow niche in MDS and MGUS: implications for AML and MM. *Nature reviews Clinical oncology*; 15(4):219-33.
19. Wobus M, Mies A, Asokan N, Oelschlaegel U, Winter S, Rauner M, et al. (2018): Impairment of the Stromal SDF-1-Mediated Hematopoietic Support By GDF-11 in MDS Is Rescued By Luspatercept. *Blood*; 132(Supplement 1):939-.
20. Wobus M, Mies A, Magno V, Welzel C, Winter S, Stoelzel F, et al. (2019): Altered Structure and Function of Mesenchymal Stromal Cell-Derived Extracellular Matrix in MDS Can be Restored By Luspatercept. *Blood*; 134(Supplement\_1):1699-.
21. Bundesärztekammer (BÄK) (2021): Richtlinie zur Gewinnung von Blut und Blutbestandteilen und zur Anwendung von Blutprodukten (Richtlinie Hämotherapie). Gesamtnovelle 2017, umschriebene Fortschreibung 2021. [Zugriff: 12.12.2022]. URL: [https://www.bundesaerztekammer.de/fileadmin/user\\_upload/downloads/pdf-Ordner/RL/RiliH\\_Lese.pdf](https://www.bundesaerztekammer.de/fileadmin/user_upload/downloads/pdf-Ordner/RL/RiliH_Lese.pdf).
22. Bundesärztekammer (BÄK) (2020): Querschnitts-Leitlinien zur Therapie mit Blutkomponenten und Plasmaderivaten Gesamtnovelle 2020. [Zugriff: 12.12.2022]. URL: [https://www.bundesaerztekammer.de/fileadmin/user\\_upload/downloads/pdf-Ordner/MuE/Querschnitts-Leitlinien\\_BAEK\\_zur\\_Therapie\\_mit\\_Blutkomponenten\\_und\\_Plasmaderivaten-Gesamtnovelle\\_2020.pdf](https://www.bundesaerztekammer.de/fileadmin/user_upload/downloads/pdf-Ordner/MuE/Querschnitts-Leitlinien_BAEK_zur_Therapie_mit_Blutkomponenten_und_Plasmaderivaten-Gesamtnovelle_2020.pdf).
23. Stanworth SJ, New HV, Apelseth TO, Brunskill S, Cardigan R, Doree C, et al. (2020): Effects of the COVID-19 pandemic on supply and use of blood for transfusion. *Lancet Haematol*; 7(10):e756-e64.