

Dokumentvorlage, Version vom 16.03.2018

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Luspatercept (Reblozyl®)

Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Modul 2 A

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel,
zugelassene Anwendungsgebiete

Stand: 11.05.2023

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	3
Abbildungsverzeichnis	4
Abkürzungsverzeichnis.....	5
2 Modul 2 – allgemeine Informationen	6
2.1 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel	6
2.1.1 Administrative Angaben zum Arzneimittel	6
2.1.2 Angaben zum Wirkmechanismus des Arzneimittels.....	7
2.2 Zugelassene Anwendungsgebiete	13
2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht.....	13
2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete	14
2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2	15
2.4 Referenzliste für Modul 2	16

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 2-1: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel	6
Tabelle 2-2: Pharmazentralnummern und Zulassungsnummern für das zu bewertende Arzneimittel.....	6
Tabelle 2-3: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht	13
Tabelle 2-4: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	14

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 2-1: Schematische Darstellung der normalen und ineffektiven Erythropoese bei Beta-Thalassämie	9
Abbildung 2-2: Schematische Darstellung der Korrektur des Erythrozyten-Reifungs-Defekts und Förderung der Erythropoese durch Luspatercept.....	12

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
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
Hb	Hämoglobin
HbA	adultes Hämoglobin
HbF	fetales 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>
TGF- β	<i>Transforming Growth Factor-β</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

Wirkstoff:	Luspatercept
Handelsname:	Reblozyl®
ATC-Code:	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)¹, der bei Erwachsenen angewendet wird für die Behandlung von Anämie, die mit transfusionsabhängiger Beta-Thalassämie verbunden ist² [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. 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 Hämosiderose) (vgl. auch Modul 3 A).

Die Therapie mit Luspatercept adressiert diesen Erythrozyten-Reifungs-Defekt und stimuliert die Erythropoese, wodurch die Anämie kontrolliert 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].

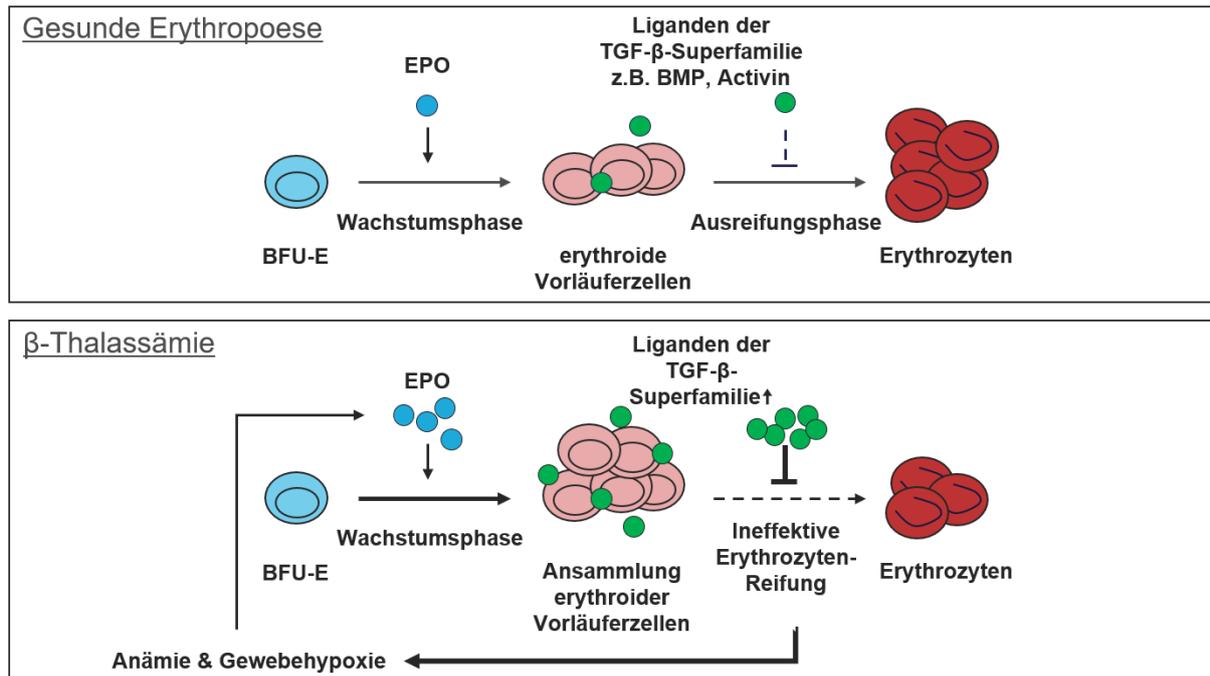
¹ im Englischen: *erythroid maturation agent* (EMA)

² Das vorliegende Dossier bezieht sich ausschließlich auf das Anwendungsgebiet der 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 Hb (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 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 Erythropoetin (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 [5]. Die Differenzierung und Ausreifung der Erythroblasten während der späten Phase der Erythropoese findet hingegen unabhängig von EPO statt. Trotz erhöhter endogener 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 [5, 6].

Die Ausreifungsphase wird über verschiedene Liganden der TGF- β -Superfamilie gesteuert. Die TGF- β -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 [7-10]. Unter normalen physiologischen Bedingungen nimmt die Konzentration dieser Liganden der TGF- β -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. [8]. BFU-E: *Burst Forming Unit-Erythroid*; BMP: *Bone Morphogenetic Proteins*; EPO: Erythropoetin; TGF- β : *Transforming Growth Factor- β*

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 Beta-Thalassämie-Patient:innen verursachen multiple pathogenetische Mechanismen eine Störung des Gleichgewichts der normalen Erythropoese (vgl. auch Modul 3 A). 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 aberrante Überexpression bestimmter Liganden der TGF- β -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 korrigieren [5-9, 13]. Vielmehr wird das Ungleichgewicht der Erythropoese durch die verstärkte Proliferation erythroider Vorläuferzellen bei verminderter Ausreifung zu Erythrozyten verstärkt (siehe auch Abbildung 2-1) [14]. 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 HbA. 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. Dadurch kann die Bildung von Hämichromen vorgebeugt und gleichzeitig ein Sauerstofftransport gewährleistet werden, wodurch deren toxische Wirkung auf erythroide Vorläuferzellen gemindert wird [3, 15]. Allerdings kann dieser Kompensationsmechanismus den Erythrozyten-Reifungs-Defekt nur teilweise mildern, da der gestörte TGF- β -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 Hämosiderose) [3, 16].

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 der Anämie, die mit einer 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, kontrollieren. Durch die Verstärkung der gesunden Erythropoese kann eine anhaltende Kontrolle der Anämie erreicht werden, die sich in einer klinisch relevanten Reduktion der Transfusionslast, teilweise sogar in einer Transfusionsfreiheit widerspiegeln kann. Mit dem Vorliegen einer lebenslangen, chronischen Erkrankung ist es grundsätzlich für Beta-Thalassämie-Patient:innen ein relevantes Therapieziel, EK-Transfusionen langfristig zu reduzieren oder diese ganz zu vermeiden. 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) und eine Verschlimmerung des gestörten Eisenhaushaltes für Beta-Thalassämie-Patient:innen vermieden werden.

Bei Beta-Thalassämie-Patient:innen 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. Die Transfusionstherapie ist lebensnotwendig und ermöglicht Beta-Thalassämie-Patient:innen eine weitestgehend normale Entwicklung, birgt aber das Risiko teils schwerwiegender Folgekomplikationen, insbesondere die Eisenüberladung. Zur Behandlung der Eisenüberladung kann eine Eisenchelatherapie eingesetzt werden. Sowohl bei der Transfusionstherapie als auch der Eisenchelatherapie handelt es sich jedoch lediglich um Supportivbehandlungen, die nicht in die grundlegenden Pathomechanismen der Beta-Thalassämie-assoziierten Anämie eingreifen. Die mit der Anämie einhergehende ineffektive Erythropoese und deren Folgekomplikationen können durch eine EK-Transfusionstherapie und Eisenchelatoren nicht dauerhaft behandelt werden. Darüber hinaus ist die Transfusionstherapie selbst mit Risiken und Folgekomplikationen (z. B. sekundäre Hämosiderose) verbunden. Insgesamt stellt die EK-Transfusionstherapie somit eine nur unzureichende Therapieoption dar (vgl. auch Modul 3A) [13].

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- β -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- β -Ligandenfalle und Erythrozyten-Reifungs-Aktivator in der späten Phase der Erythropoese (siehe auch Abbildung 2-2) [17-19]. 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 [7-9, 14].

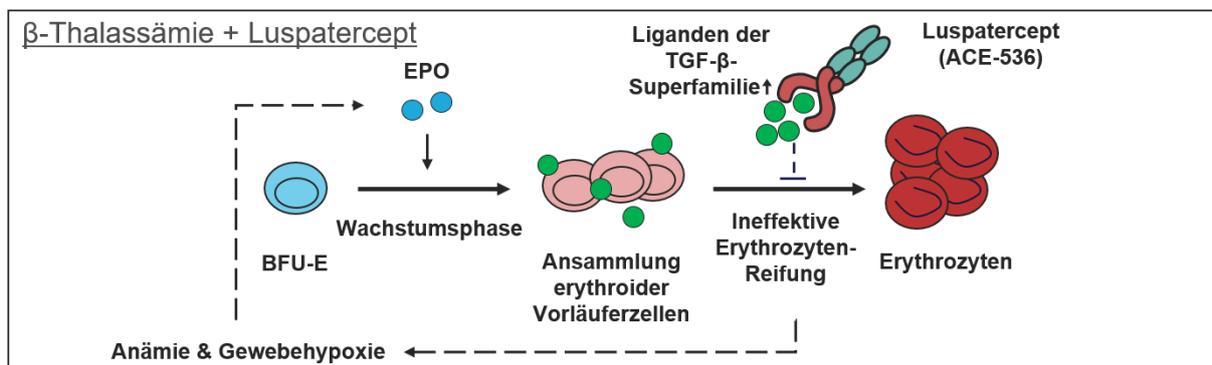
Durch die gezielte Kontrolle der Anämie ermöglicht Luspatercept die Aufrechterhaltung stabiler Hb-Spiegel und kann somit der primären und sekundären Hämosiderose vorbeugen.

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 kontrolliert werden [20].

Der Einsatz von Luspatercept zur Behandlung chronischer 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 Beta-Thalassämie-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 in der Beta-Thalassämie korrigiert. Luspatercept deckt somit den hohen medizinischen Bedarf nach einem Arzneimittel, das die Erythropoese fördert, die Anämie gezielt korrigiert, und somit eine langfristige Reduktion der Transfusionslast, teilweise bis hin zu einer Transfusionsfreiheit und potentiellen Vermeidung von Folgekomplikationen ermöglichen kann. Für Beta-Thalassämie-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. [8]. BFU-E: *Burst Forming Unit-Erythroid*; EPO: Erythropoetin; TGF- β : *Transforming Growth Factor- β*

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

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

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 Dossiers 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
Reblozyl wird bei Erwachsenen angewendet für die Behandlung von Anämie, die mit transfusionsabhängiger und nicht-transfusionsabhängiger Beta-Thalassämie verbunden ist (siehe Abschnitt 5.1).	ja	25.06.2020	A ^b
a: Fortlaufende Angabe „A“ bis „Z“. b: Das vorliegende Dossier bezieht sich ausschließlich auf das Anwendungsgebiet der transfusionsabhängigen Beta-Thalassämie (A).			

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[®]) mit Stand Februar 2023 [1].

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 ^a
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
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 ^b
a: Fortlaufende Angabe „A“ bis „Z“. b: Das Anwendungsgebiet aus Dossier C bezieht sich ausschließlich auf die nicht-transfusionsabhängige 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 2-3 beruhen auf den Angaben der Fachinformation zu Luspatercept (Reblozyl[®]) 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 [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. Origa R (1993): Beta-Thalassemia. In: Adam MP, Mirzaa GM, 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.
5. 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.
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. 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. *Nat Med*; 20(4):398-407.
8. Paulson RF (2014): Targeting a new regulator of erythropoiesis to alleviate anemia. *Nat Med*; 20(4):334-5.
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. Akhurst RJ, Hata A (2012): Targeting the TGFbeta signalling pathway in disease. *Nature reviews Drug discovery*; 11(10):790-811.
11. Mettananda S, Gibbons RJ, Higgs DR (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. Cappellini MD, Farmakis D, Porter J, Taher A (2021): 2021 Guidelines for the management of transfusion dependent thalassaemia (TDT). 4rd Edition - Version 2.0. [Zugriff: 13.12.2022]. URL: <https://thalassaemia.org.cy/publications/tif-publications/guidelines-for-the-management-of-transfusion-dependent-thalassaemia-4th-edition-2021-v2/>.
14. Oikonomidou PR, Rivella S (2018): What can we learn from ineffective erythropoiesis in thalassemia? *Blood Rev*; 32(2):130-43.
15. Sripichai O, Fucharoen S (2016): Fetal hemoglobin regulation in beta-thalassemia: heterogeneity, modifiers and therapeutic approaches. *Expert Rev Hematol*; 9(12):1129-37.

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

16. Rivella S (2019): Iron metabolism under conditions of ineffective erythropoiesis in beta-thalassemia. *Blood*; 133(1):51-8.
17. Camaschella C (2019): GDF11 is not the target of luspatercept. *Blood*; 134(6):500-1.
18. 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: 31.01.2023]. 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>.
19. 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: 31.01.2023]. 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.
20. 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: 31.01.2023]. 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).
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.
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.