

Dokumentvorlage, Version vom 16.03.2018

# Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

*Luspatercept (Reblozyl®)*

Celgene GmbH

**Modul 2 B**

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 .....	12
2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht.....	12
2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete .....	13
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 .....	12
Tabelle 2-4: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels .....	13

## 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 Niedrigrisiko-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> )
GDF11	<i>growth differentiation factor 11</i>
Hb	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 erwachsener Patienten 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, 2].

Im vorliegenden Anwendungsgebiet der Niedrigrisiko-MDS tritt bei ca. 70 – 80 % der Patienten als Erstmanifestation eine Anämie infolge eines Erythrozyten-Reifungs-Defekts auf, welche auch als Kernsymptom angesehen werden kann. 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 Anämie, d. h. ein Mangel an funktionstüchtigen Erythrozyten infolge einer ineffektiven Erythropoese, ist das pathophysiologische Kernmerkmal der Niedrigrisiko-MDS und stellt im vorliegenden Anwendungsgebiet die Indikation zur Behandlung dar. Die Therapie mit Luspatercept wirkt gezielt gegen den der Anämie zugrundeliegenden Erythrozyten-Reifungs-Defekt und verbessert damit die Anämie, die Kernsymptomatik bei Niedrigrisiko-MDS.

#### **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 Ausreifungsphase der erythroiden Zellen statt (siehe Abbildung 2-1) [3].

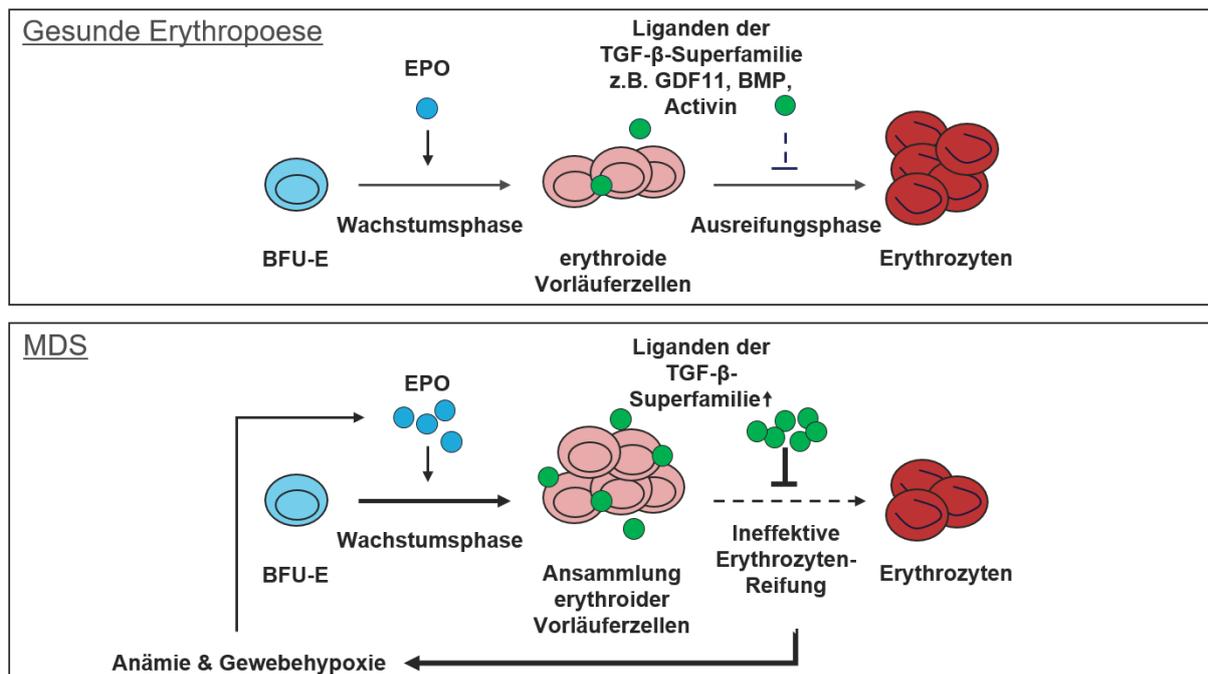
---

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

## Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Unter den vielen extrinsischen und intrinsischen Faktoren, welche die Erythropoese regulieren, spielen das Nierenhormon 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 [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 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 [5-7]. 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).

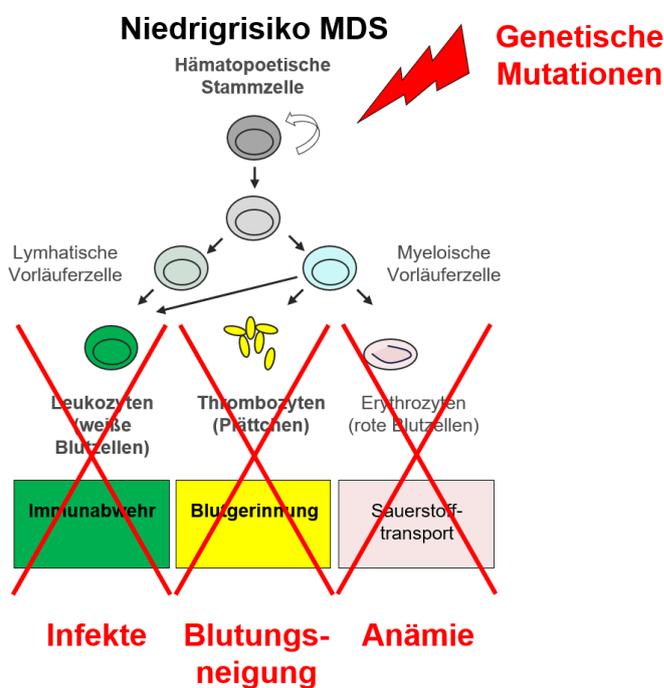


Eigene Abbildung in Anlehnung an Paulson et al. [6]. BFU-E = *burst forming unit-erythroid*; BMP = *bone morphogenetic proteins*; EPO = Erythropoetin; GDF11 = *growth differentiation factor 11*; MDS = Myelodysplastische Syndrome; TGF- $\beta$  = *transforming growth factor- $\beta$*

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

## Bei MDS-Patienten ist das Gleichgewicht der Erythropoese gestört – die ineffektive Erythropoese verursacht eine chronische Anämie und häufig einen erhöhten endogenen EPO Spiegel

Bei MDS kommt es durch molekular-, epi- und zytogenetische Mutationen in hämatopoetischen Stammzellen zu einer Störung der normalen Hämatopoese (vgl. auch Modul 3B). Diese Störung manifestiert sich zum einen in einer ineffektiven Differenzierung von gesunden hämatopoetischen Vorläuferzellen, die das Auftreten peripherer Zytopenien zur Folge hat (frühe Phasen von MDS/Niedrigrisiko-MDS), und kann andererseits zu einer Expansion maligner Zellklone führen (späte Phasen von MDS/Hochrisiko-MDS) bis hin zu einer Progression in eine akute myeloische Leukämie (AML) (siehe auch Abbildung 2-2) [8, 9].



Eigene Abbildung. MDS = Myelodysplastische Syndrome

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

Bei Niedrigrisiko-MDS, dem vorliegenden Anwendungsgebiet von Luspatercept, spielt vor allem der Aspekt der ineffektiven Differenzierung sowie des verfrühten Zelltods von gesunden erythroiden Zellen eine zentrale Rolle. Bei ca. 70 – 80 % der Patienten tritt als Erstmanifestation eine Anämie infolge einer ineffektiven Erythropoese auf, welche auch als Kernsymptom angesehen werden kann [10]. Der ineffektiven Erythropoese liegt ein Erythrozyten-Reifungsdefekt zugrunde, der unter Beteiligung bestimmter Liganden der TGF- $\beta$ -Superfamilie entstehen kann [5, 6, 11]. Bei MDS wurden aberrante Überexpressionen einiger Liganden der TGF- $\beta$ -Superfamilie nachgewiesen, die in der späten Phase der Erythropoese die Ausreifung der Erythrozyten hemmen und damit die chronische Anämie maßgeblich mitverursachen

können [5, 6, 12, 13]. Als Folge des Mangels an funktionsfähigen Erythrozyten entwickelt sich eine Anämie mit hypoxischen Verhältnissen, wodurch eine vermehrte EPO-Produktion induziert wird. EPO stimuliert die Bildung erythroider Vorläuferzellen in der Wachstumsphase der Erythropoese, kann aber den Defekt in der Reifungsphase der Erythropoese nicht überwinden [4-6]. 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 Patienten mit Niedrigrisiko-MDS, insbesondere wenn zusätzlich Ringsideroblasten vorliegen, und verschlechtern ihre Chancen auf ein Therapieansprechen mit Erythropoese-stimulierenden Agenzien (*erythropoiesis-stimulating agents*; ESA) [10, 14].

**Die derzeitige einzige Therapieoption zur Behandlung der chronischen Anämie im vorliegenden Anwendungsgebiet ist die Transfusionstherapie mit Erythrozytenkonzentraten, ggf. in Kombination mit Eisenchelatoren**

Bei Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet, 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 Erythrozytenkonzentraten (EK) die einzige therapeutische Intervention dar.

Durch die Verabreichung von fremden funktionstüchtigen Erythrozyten kann der Mangel an körpereigenen reifen Erythrozyten temporär kompensiert, der Hb-Wert transient erhöht und die Symptomatik der Anämie vorübergehend gemildert werden. Die Transfusionstherapie mit EK vermag jedoch nicht eine 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 [15, 16]. Aufgrund des progredienten Charakters der Erkrankung nimmt der Transfusionsbedarf mit der Zeit zu. Zudem sind Transfusionen mit akuten und langfristigen auftretenden Risiken und unvermeidlichen Komplikationen (z. B. allergische und anaphylaktische Reaktionen, transfusionsassoziierte Volumenüberladung, Ausbildung von Alloantikörpern, Infektionen und die sekundäre Eisenüberladung) verbunden [17-21].

Die Transfusionstherapie ist somit notwendig, um die Anämie-Symptome temporär zu vermeiden, birgt aber das Risiko teils schwerwiegender Folgekomplikationen, wie 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.

Ein Therapieansatz, um die Behandlung mit EK-Transfusionen zu reduzieren, ist die Therapie mit ESA. Diese wirken auf die frühe Phase (Proliferationsphase) der Erythropoese, d. h. sie unterstützen die Proliferation von erythroiden Vorläuferzellen. ESA haben jedoch keinen Einfluss auf die späte Phase der Erythropoese (Ausreifungsphase), d. h. sie können die terminale Differenzierung zu funktionsfähigen Erythrozyten nicht verstärken. Bei Patienten mit hohem endogenen EPO-Spiegel ( $> 200$  U/l) ist der Effekt auf die Proliferationsphase der Erythropoese bereits ausgeschöpft, die zusätzliche Verabreichung von ESA führt zu keiner Verbesserung der Erythropoese, da der Erythrozyten-Reifungs-Defekt nicht behoben werden kann. Bei diesen Patienten ist eine ESA-Therapie somit nicht indiziert und EK-Transfusionen stellen weiterhin die einzige therapeutische Option dar [10, 22, 23]. Auch bei Patienten, die initial für eine ESA-Therapie in Frage kommen, kommt es beim Großteil im Verlauf der Behandlung zu einem Verlust des Ansprechens [24]. Auch hier steht dann nur noch die Transfusionstherapie zur symptomatischen Behandlung der Anämie zur Verfügung [10].

### **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 erwachsener Patienten mit transfusionsabhängiger Anämie aufgrund von Niedrigrisiko-MDS mit Ringsideroblasten, die auf eine 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 korrigiert damit die Anämie, die Kernsymptomatik bei Niedrigrisiko-MDS. Durch die Verstärkung der gesunden Erythropoese kann eine anhaltende Verbesserung der Anämie erreicht werden, die sich in einer Transfusionsfreiheit bzw. klinisch relevanten Reduktion der Transfusionslast widerspiegelt.

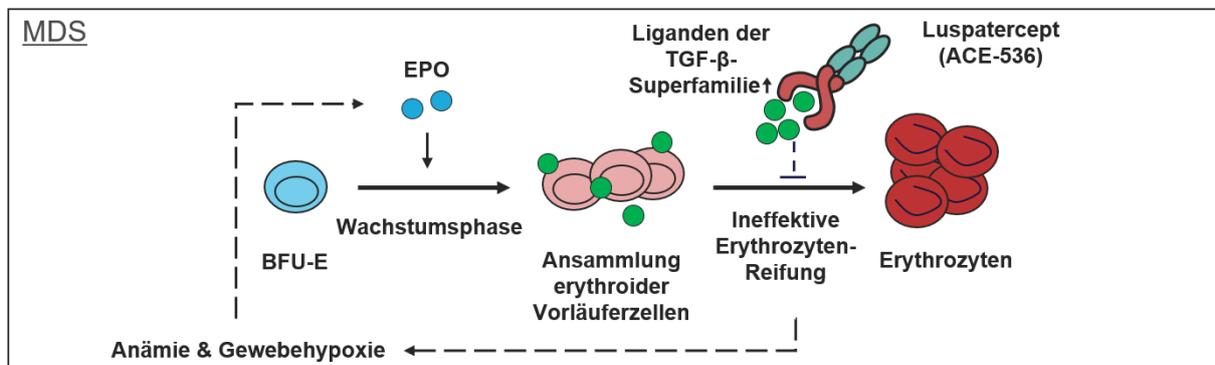
Luspatercept ist ein rekombinantes Fusionsprotein, das aus der modifizierten Extrazellulardomäne des humanen ActRIIB und der humanen Immunglobulin-G1-Fragment (IgG1 FC)-Domäne gebildet ist. Durch selektive Bindung bestimmter Liganden der TGF- $\beta$ -Superfamilie unterdrückt Luspatercept deren inhibierenden, Smad2/3-vermittelten Effekt auf die späte Phase der Erythropoese (Ausreifungsphase). Luspatercept wirkt dem der ineffektiven Erythropoese zugrundeliegenden 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 Abbildung 2-3) [5, 6, 25].

Durch die Wirkung in der späten Phase der Erythropoese (Ausreifungsphase) grenzt sich Luspatercept grundlegend von der Wirkweise von ESA ab, deren Hauptwirkung die Stimulation der Proliferation von frühen erythroiden Vorläuferzellen in der Wachstumsphase der Erythropoese ist [24]. Der Defekt in der Ausreifungsphase der Erythropoese kann durch ESA

somit nicht korrigiert werden. Luspatercept kann hingegen unabhängig vom endogenen EPO-Spiegel und bei Patienten die auf ESA nicht (mehr) ansprechen wirken [13, 24, 25].

Neben einem direkten Effekt von Luspatercept auf den Erythrozyten-Reifungs-Defekt weist aktuelle Evidenz aus präklinischen Untersuchungen darauf hin, dass Luspatercept auch 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 Verbesserung der Anämie beizutragen [26-28].

Insgesamt wird durch den neuartigen Wirkmechanismus von Luspatercept der der Anämie zugrundeliegende Erythrozyten-Reifungs-Defekt bei MDS korrigiert. Luspatercept deckt somit den hohen medizinischen Bedarf nach einem Arzneimittel, das die Erythropoese fördert, den Erythrozyten-Reifungs-Defekt gezielt korrigiert, und somit eine Reduktion bis hin zur vollständigen Vermeidung von EK-Transfusionen ermöglichen kann. Für die Patienten bedeutet dies eine spürbare Erleichterung und eine bessere Kontrolle ihrer Erkrankung.



Eigene Abbildung in Anlehnung an Paulson et al. [6]. BFU-E = *burst forming unit-erythroid*; BMP = *bone morphogenetic proteins*; EPO = Erythropoetin; GDF11 = *growth differentiation factor 11*; MDS = Myelodysplastische Syndrome; 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 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	ja	25.06.2020	B
a: Fortlaufende Angabe „A“ bis „Z“. EPO = Erythropoetin; MDS = Myelodysplastische Syndrome			

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, die mit einer Beta-Thalassämie verbunden ist	25.06.2020	A
a: Fortlaufende Angabe „A“ bis „Z“.		

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. 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>.
2. 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).
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. 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. 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. Paulson RF (2014): Targeting a new regulator of erythropoiesis to alleviate anemia. *Nature Medicine*; 20(4):334-5.
7. Akhurst RJ, Hata A (2012): Targeting the TGFbeta signalling pathway in disease. *Nature reviews Drug discovery*; 11(10):790-811.
8. Greenberg PL (2012): Molecular and genetic features of myelodysplastic syndromes. *International Journal of Laboratory Hematology*; 34(3):215-22.
9. Zahid MF, Patnaik MM, Gangat N, Hashmi SK, Rizzieri DA (2016): Insight into the molecular pathophysiology of myelodysplastic syndromes: targets for novel therapy. *European Journal of Haematology*; 97(4):313-20.
10. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V. (DGHO) (2020): Myelodysplastische Syndrome (MDS). [Zugriff: 10.01.2020]. URL: [https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/myelodysplastische-syndrome-mds/@\\_@guideline/html/index.html](https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/myelodysplastische-syndrome-mds/@_@guideline/html/index.html).
11. 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.
12. 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.
13. Fenaux P, Kiladjian JJ, Platzbecker U (2019): Luspatercept for the treatment of anemia in myelodysplastic syndromes (MDS) and primary myelofibrosis (PMF). *Blood*; 133(8):790-4.
14. 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.

15. Agberemi R, MDS UK Patient Support Group (2018): Impact of myelodysplastic syndrome and its treatment on quality of life in patients. [Zugriff: 23.01.2020]. 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).
16. Germing U, Oliva EN, Hiwase D, Almeida A (2019): Treatment of Anemia in Transfusion-Dependent and Non-Transfusion-Dependent Lower-Risk MDS: Current and Emerging Strategies. *HemaSphere*; 3(6):e314.
17. Platzbecker U, Hofbauer LC, Ehninger G, Hölig K (2012): The clinical, quality of life, and economic consequences of chronic anemia and transfusion support in patients with myelodysplastic syndromes. *Leuk Res*; 36(5):525-36.
18. Malcovati L, Germing U, Kuendgen A, Della Porta MG, Pascutto C, Invernizzi R, et al. (2007): Time-dependent prognostic scoring system for predicting survival and leukemic evolution in myelodysplastic syndromes. *J Clin Oncol*; 25(23):3503-10.
19. Malcovati L, Porta MGD, Pascutto C, Invernizzi R, Boni M, Travaglini E, et al. (2005): Prognostic Factors and Life Expectancy in Myelodysplastic Syndromes Classified According to WHO Criteria: A Basis for Clinical Decision Making. *Journal of Clinical Oncology*; 23(30):7594-603.
20. 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 haematologica*; 136(1):23-42.
21. Balducci L (2006): Transfusion independence in patients with myelodysplastic syndromes: impact on outcomes and quality of life. *Cancer*; 106(10):2087-94.
22. Pfizer (2007): Retacrit™ Injektionslösung in Fertigspritze; Fachinformation. Stand: August 2019 [Zugriff: 06.05.2020]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
23. Janssen (2008): Erypo® FS 1000 I.E./0,5 ml/ 2000 I.E./0,5 ml/ 3000 I.E./0,3 ml/ 4000 I.E./0,4 ml/ 10 000 I.E./ml/ 40 000 I.E./ml; Fachinformation. Stand: März 2019 [Zugriff: 06.05.2020]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
24. Kubasch AS, Platzbecker U (2019): Setting Fire to ESA and EMA Resistance: New Targeted Treatment Options in Lower Risk Myelodysplastic Syndromes. *Int J Mol Sci*; 20(16)
25. Fenaux P, Platzbecker U, Mufti GJ, Garcia-Manero G, Buckstein R, Santini V, et al. (2020): Luspatercept in Patients with Lower-Risk Myelodysplastic Syndromes. *New England Journal of Medicine*; 382(2):140-51.
26. 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.
27. 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.
28. 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.