

Dokumentvorlage, Version vom 16.03.2018

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Luspatercept (Reblozyl®)

Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Modul 2

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel,
zugelassene Anwendungsgebiete

Stand: 29.04.2024

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis	4
2 Modul 2 – allgemeine Informationen	5
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	14
2.4 Referenzliste für Modul 2	15

Tabellenverzeichnis

	Seite
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	14

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 2-1: Schematische Darstellung der normalen und der ineffektiven Erythropoese bei MDS	8
Abbildung 2-2: Schematische Darstellung der gestörten Hämatopoese und deren Folgen bei MDS	9
Abbildung 2-3: Schematische Darstellung der Korrektur des Erythrozyten-Reifungsdefekts und Förderung der Erythropoese durch Luspatercept	12

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ActRIIB	Activin-Rezeptor IIB
AML	Akute myeloische Leukämie
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
AWG	Anwendungsgebiet
BFU-E	Burst Forming Unit Erythroid
BMP	Bone Morphogenetic Proteins
EK	Erythrozytenkonzentrat
EPO	Erythropoetin
ERA	Erythrozyten-Reifungs-Aktivator
ESA	Erythropoese-stimulierende Agenzien
Hb	Hämoglobin
IPSS-R	International Prognostic Scoring System-revised
MDS	Myelodysplastische Syndrome; seit 2022: Myelodysplastische Neoplasien (gemäß WHO-Kriterien)
PZN	Pharmazentralnummer
RS	Ringsideroblasten
sEPO	Serum-Erythropoetin
Smad2/3	Suppressor of Mothers against Decapentaplegic 2/3
TGF- β	Transforming Growth Factor β

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 ein Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens und wird u. a. bei Erwachsenen für die Behandlung von transfusionsabhängiger Anämie aufgrund von myelodysplastischen Syndromen (MDS) mit sehr niedrigem, niedrigem oder intermediärem Risiko (Niedrigrisiko-MDS gemäß International Prognostic Scoring System-revised [IPSS-R]) angewendet [1, 2]. Das am 25.06.2020 zugelassene Anwendungsgebiet (AWG) von Luspatercept zur Behandlung von erwachsenen Patient:innen mit transfusionsabhängiger Anämie aufgrund von Niedrigrisiko-MDS mit Ringsideroblasten (RS), die auf eine Erythropoetin (EPO)-basierte Therapie nicht zufriedenstellend angesprochen haben oder dafür nicht geeignet sind, wurde vom G-BA bereits bewertet (AWG B) und wird daher in diesem Dossier nicht betrachtet [3, 4].

Das vorliegende Dossier befasst sich somit ausschließlich mit den folgenden neu hinzugekommenen AWG D und E von Luspatercept (siehe Tabelle 2-3):

- Erwachsene Patient:innen mit transfusionsabhängiger Anämie aufgrund von Niedrigrisiko-MDS, die keine vorausgegangene EPO-basierte Therapie erhalten haben und dafür geeignet sind (AWG D)
- Erwachsene Patient:innen mit transfusionsabhängiger Anämie aufgrund von Niedrigrisiko-MDS ohne RS, die auf eine EPO-basierte Therapie nicht zufriedenstellend angesprochen haben oder dafür nicht geeignet sind (AWG E)

Bei ca. 70-80 % der Niedrigrisiko-MDS-Patient:innen tritt als Erstmanifestation eine Anämie infolge eines Erythrozyten-Reifungsdefekts auf [5]. Die aberrante Überexpression von bestimmten Liganden der Transforming Growth Factor β (TGF- β)-Superfamilie, welche die späte Phase der Erythropoese (Ausreifungsphase) über den Suppressor of Mothers against Decapentaplegic 2/3 (Smad2/3)-Signalweg inhibieren, tragen zu diesem Erythrozyten-Reifungsdefekt bei [6]. 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-Reifungsdefekt und stimuliert die Erythropoese, wodurch die Anämie gelindert werden kann und die möglichen Folgekomplikationen der erforderlichen Behandlungen, insbesondere der EK-Transfusionen, frühzeitig vermieden werden können [7].

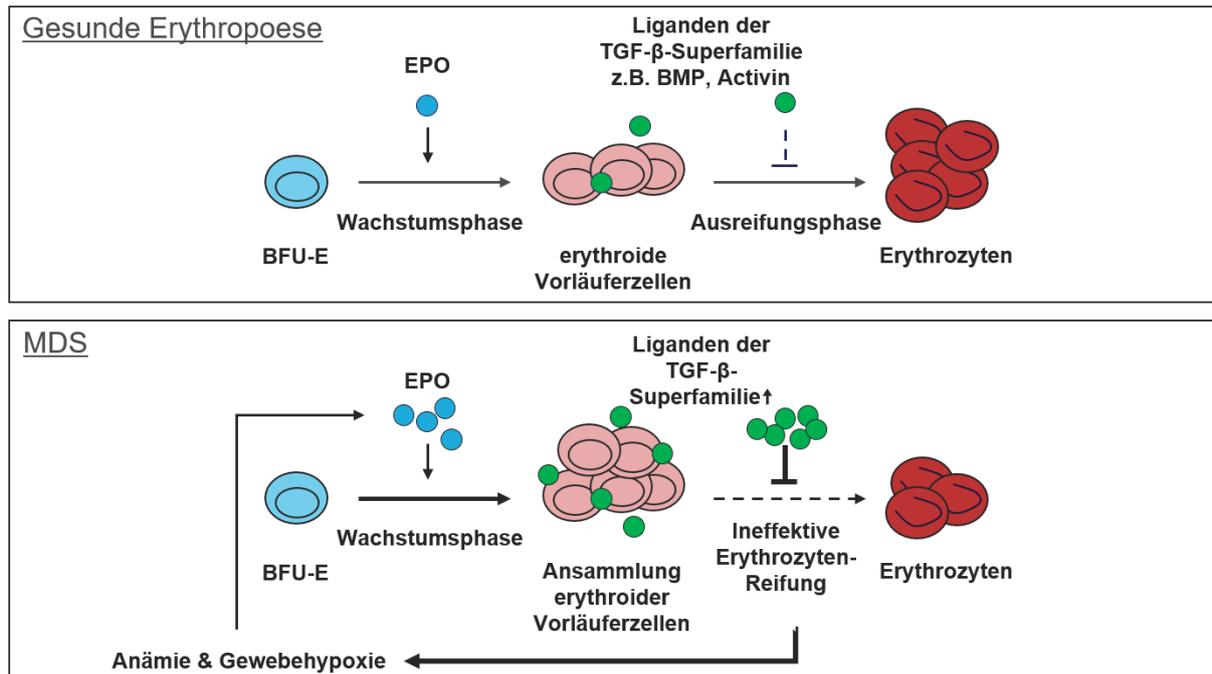
Komplexes Zusammenspiel verschiedener Faktoren bei der gesunden Erythropoese

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 [8]. 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) [9].

Unter den vielen extrinsischen und intrinsischen Faktoren, welche die Erythropoese regulieren, spielen das Nierenhormon EPO und bestimmte Liganden der TGF- β -Superfamilie (z. B. Bone Morphogenetic Proteins und Activin) eine entscheidende Rolle. Die Expression des endogenen 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 [10]. Die Differenzierung und Ausreifung der Erythroblasten während der späten Phase der Erythropoese findet hingegen unabhängig von EPO statt. Trotz erhöhter Serum-EPO (sEPO)-Spiegel sind Anämien, die auf Erythrozyten-Reifungsdefekte der späten Ausreifungsphase zurückzuführen sind, durch eine ineffektive Erythropoese und den daraus resultierenden Mangel an vollständig ausgereiften Erythrozyten gekennzeichnet [10, 11].

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, welcher über eine Activin-Rezeptor-IIB (ActRIIB)-vermittelte Smad2/3-Aktivierung in ausreifenden erythroiden Zellen bewirkt wird [10, 12, 13]. Unter normalen physiologischen Bedingungen nimmt die Konzentration dieser Liganden der TGF- β -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).

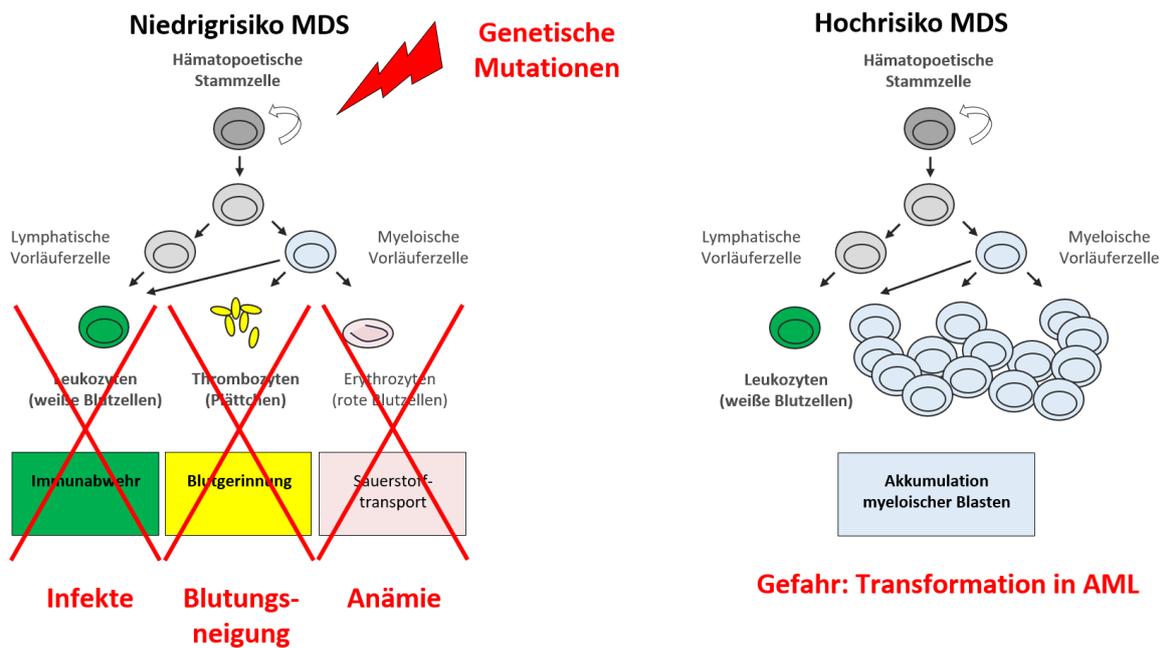


Eigene Abbildung in Anlehnung an Paulson et al. [12]. BFU-E: Burst Forming Unit-Erythroid; BMP: Bone Morphogenetic Proteins; EPO: Erythropoetin; MDS: Myelodysplastische Syndrome; seit 2022: Myelodysplastische Neoplasien (gemäß WHO-Kriterien); TGF- β : Transforming Growth Factor- β

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

MDS-Patient:innen leiden unter Anämie und häufig unter einem erhöhten endogenen sEPO-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 D bzw. Modul 3 E). 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) [14, 15].



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 spielen insbesondere die ineffektive Differenzierung erythroider Vorläuferzellen sowie der verfrühte Zelltod gesunder erythroider Zellen eine zentrale Rolle. Der ineffektiven Erythropoese liegt ein Erythrozyten-Reifungsdefekt zugrunde, der unter Beteiligung bestimmter Liganden der TGF- β -Superfamilie entstehen kann [10, 12, 16]. Bei MDS wurden aberrante Überexpressionen einiger Liganden der TGF- β -Superfamilie nachgewiesen, die in der späten Phase der Erythropoese die Ausreifung der Erythrozyten hemmen [10, 12, 17]. Dementsprechend sind 70-80 % der MDS-Patient:innen von einer Anämie als Erstmanifestation betroffen [5]. 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 [10-12]. 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 sEPO-Spiegel sind charakteristisch für viele Patient:innen mit Niedrigrisiko-MDS und verschlechtern ihre Chancen auf ein Therapieansprechen mit Erythropoese-stimulierenden Agenzien (ESA) [5, 18].

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

Luspatercept wirkt gezielt gegen den der Anämie zugrundeliegenden Erythrozyten-Reifungsdefekt und ermöglicht es den Patient:innen somit eine langfristige Transfusionsfreiheit, eines der zentralen, patientenrelevanten Therapieziele im AWG, zu erreichen. Mit dem Vorliegen einer chronischen Erkrankung ist es grundsätzlich für MDS-Patient:innen ein relevantes Therapieziel, bereits früh nach Eintritt der Transfusionsabhängigkeit die erforderlichen Transfusionen mit Erythrozytenkonzentraten (EK) langfristig zu reduzieren oder diese ganz zu vermeiden, um so früh wie möglich im Krankheitsverlauf eine Transfusionsfreiheit zu erreichen und langfristig zu erhalten. 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 [19-21].

Für Patient:innen mit Niedrigrisiko-MDS, die weder für den Ansatz des abwartenden Beobachtens (watch and wait) noch zum jetzigen Zeitpunkt für eine potenziell kurative Therapie (allogene Stammzelltransplantation) infrage kommen, sowie keine vorausgegangene EPO-basierte Therapie erhalten haben und dafür geeignet sind (AWG D), stellen Epoetin alfa bzw. Epoetin zeta mit einer bedarfsgerechten Transfusionstherapie mit EK in Kombination mit einer Chelattherapie die einzigen Therapieoptionen dar. Gemäß den aktuellen medizinischen Leitlinien entspricht die Therapie mit ESA dem bisherigen Behandlungsstandard in der Niedrigrisiko-MDS [5]. Dennoch ist die Behandlung mit ESA stark von patientenindividuellen Faktoren wie dem sEPO-Spiegel und der Transfusionslast abhängig und führt daher nicht bei allen Niedrigrisiko-MDS-Patient:innen zu einem Ansprechen [22]. Die Transfusionstherapie mit EK in Kombination mit einer Chelattherapie kann mit teils schwerwiegenden Nebenwirkungen und langfristigen Folgekomplikationen verbunden sein, wirkt nur transient, ist sehr zeitaufwändig und kann daher das Sozialleben der Patient:innen beeinträchtigen [23].

Für Niedrigrisiko-MDS-Patient:innen ohne RS, die nicht zufriedenstellend auf eine EPO-basierte Therapie angesprochen haben oder dafür nicht geeignet sind (AWG E), steht lediglich die supportive Transfusionstherapie mit EK in Kombination mit einer Chelattherapie zur Verfügung, die jedoch die oben beschriebenen Einschränkungen aufweist und zudem nicht in die grundlegenden Pathomechanismen der MDS-assoziierten Anämie eingreift [23].

Insgesamt besteht somit im Bereich der Niedrigrisiko-MDS ein hoher, ungedeckter therapeutischer Bedarf nach einer wirksamen und sicheren Therapieoption, die sich von der Wirkweise der ESA unterscheidet und den der Anämie zugrundeliegenden Erythrozyten-Reifungsdefekt gezielt korrigiert (vgl. Modul 3 D bzw. Modul 3 E).

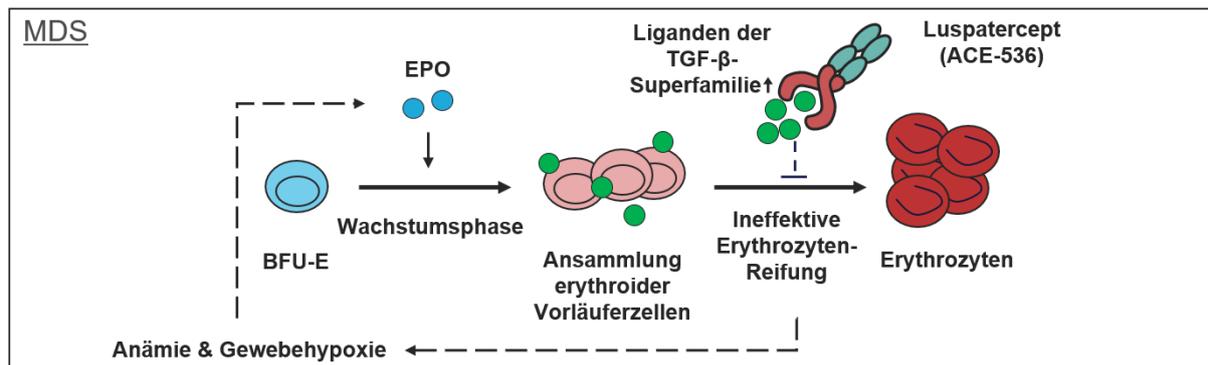
Luspatercept ist ein rekombinantes Fusionsprotein, das aus der modifizierten extrazellulären Domäne des humanen ActRIIB und der humanen Immunglobulin-G1-Fragment-Domäne gebildet wird. Durch selektive Bindung bestimmter Liganden der TGF- β -Superfamilie unterdrückt Luspatercept deren inhibierenden, Smad2/3-vermittelten Effekt auf die späte Phase der

Erythropoese (Ausreifungsphase). Luspatercept wirkt dem der ineffektiven Erythropoese zugrundeliegenden Erythrozyten-Reifungsdefekt 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 Abbildung 2-3) [10, 12, 24]. 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 [5, 17, 24, 25]. Neben einem Effekt auf die späte Phase der Erythropoese zeigt Luspatercept auch einen positiven Effekt auf die erythroiden Vorläuferzellen in der frühen Phase der Erythropoese, sodass sich Luspatercept durch die Wirkung in beiden Phasen der Erythropoese vom Wirkmechanismus der ESA abgrenzt. Luspatercept wirkt selbst nachdem eine EPO-basierte Therapie nicht zufriedenstellend angesprochen hat (AWG B) und stellt somit eine geeignete Therapieoption zur langfristigen Behandlung der chronisch kranken Niedrigrisiko-MDS-Patient:innen dar (vgl. Nutzenbewertung von Luspatercept zur Behandlung eines seltenen Leidens D-561 und D-946) [3, 4].

Luspatercept führt zur körpereigenen, kontinuierlichen Bildung von Erythrozyten, indem es u. a. die Ausdifferenzierung der Erythrozyten stimuliert, und so zu einem Anstieg des Hämoglobins (Hb) beiträgt. Die dadurch verbesserte Erythropoese und infolgedessen der stabil gehaltene Hb-Spiegel sind Resultate der Luspatercept-Behandlung und grenzen sich von der eingeschränkten Wirkung der EK-Transfusionen ab, deren Anwendung sich durch schwankende Hb-Spiegel äußert und infolgedessen durch wiederauftretende Symptome gekennzeichnet ist. EK-Transfusionen sind dabei nur in der Lage die Symptome temporär zu lindern, ohne direkt den der Anämie zugrunde liegenden Erythrozyten-Reifungsdefekt zu korrigieren. Luspatercept sorgt somit für eine adäquate Behandlung der Erkrankung, die sich durch eine Reduktion von Transfusionen, sowie der damit verbundenen Risiken und Komplikationen, bis zum möglichen Erreichen einer Transfusionsfreiheit auszeichnet.

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 [26-28].

Insgesamt kann sich Luspatercept durch seine Wirkung in beiden Phasen der Erythropoese und durch die gezielte Korrektur des der Anämie zugrundeliegenden Erythrozyten-Reifungsdefekts von den bisher verfügbaren Therapieoptionen abgrenzen und damit zur Deckung des therapeutischen Bedarfs in der Niedrigrisiko-MDS beitragen.



Eigene Abbildung in Anlehnung an Paulson et al. [12]. BFU-E: Burst Forming Unit-Erythroid; EPO: Erythropoetin; MDS: Myelodysplastische Syndrome; seit 2022: Myelodysplastische Neoplasien (gemäß WHO-Kriterien); TGF-β: Transforming Growth Factor β

Abbildung 2-3: Schematische Darstellung der Korrektur des Erythrozyten-Reifungsdefekts 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 ^a
<u>Anwendungsgebiet gemäß aktueller Fachinformation:</u> Reblozyl wird angewendet bei Erwachsenen für die Behandlung von transfusionsabhängiger Anämie aufgrund von myelodysplastischen Syndromen (MDS) mit sehr niedrigem, niedrigem oder intermediärem Risiko (siehe Abschnitt 5.1 [der Fachinformation]).			
<u>Anwendungsgebiet, auf das sich das Dossier bezieht:</u> ^b Reblozyl wird angewendet bei Erwachsenen für die Behandlung von transfusionsabhängiger Anämie aufgrund von myelodysplastischen Syndromen (MDS) mit sehr niedrigem, niedrigem oder intermediärem Risiko, <u>die keine vorausgegangene Erythropoetin (EPO)-basierte Therapie erhalten haben und dafür geeignet sind.</u>	ja	27.03.2024	D

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	orphan (ja / nein)	Datum der Zulassungserteilung	Kodierung im Dossier ^a
<u>Anwendungsgebiet, auf das sich das Dossier bezieht:</u> ^b Reblozyl wird angewendet bei Erwachsenen für die Behandlung von transfusionsabhängiger Anämie aufgrund von myelodysplastischen Syndromen (MDS) <u>ohne Ringsideroblasten</u> , mit sehr niedrigem, niedrigem oder intermediärem Risiko, <u>die auf eine Erythropoetin (EPO)-basierte Therapie nicht zufriedenstellend angesprochen haben oder dafür nicht geeignet sind.</u>	ja	27.03.2024	E
<p>a: Fortlaufende Angabe „A“ bis „Z“.</p> <p>b: Das Anwendungsgebiet (AWG) der Erstzulassung von Luspatercept vom 25.06.2020 zur Behandlung von erwachsenen Patient:innen mit transfusionsabhängiger Anämie aufgrund von myelodysplastischen Syndromen (MDS) <u>mit Ringsideroblasten</u> (RS), mit sehr niedrigem, niedrigem oder intermediärem Risiko, <u>die auf eine EPO-basierte Therapie nicht zufriedenstellend angesprochen haben oder dafür nicht geeignet sind</u>, wurde bereits vom G-BA bewertet (AWG B) und wird daher in diesem Dossier nicht betrachtet.[3, 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®) mit Stand März 2024 [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.

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

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 bei Erwachsenen für die Behandlung von Anämie, die mit transfusionsabhängiger Beta-Thalassämie verbunden ist (siehe Abschnitt 5.1 [der Fachinformation]) ^b	25.06.2020	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 EPO-basierte Therapie nicht zufriedenstellend angesprochen haben oder dafür nicht geeignet sind (siehe Abschnitt 5.1) ^c	25.06.2020	B
Reblozyl wird angewendet bei Erwachsenen für die Behandlung von Anämie, die mit nicht-transfusionsabhängiger Beta-Thalassämie verbunden ist (siehe Abschnitt 5.1 [der Fachinformation]) ^b	27.02.2023	C
<p>a: Fortlaufende Angabe „A“ bis „Z“.</p> <p>b: Gemäß aktueller Fachinformation lautet das vollständige AWG: „Reblozyl wird angewendet bei Erwachsenen für die Behandlung von Anämie, die mit transfusionsabhängiger und nicht-transfusionsabhängiger Beta-Thalassämie verbunden ist (siehe Abschnitt 5.1 [der Fachinformation]).“</p> <p>c: Gemäß aktueller Fachinformation lautet das vollständige AWG: „Reblozyl wird angewendet für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit transfusionsabhängiger Anämie aufgrund von myelodysplastischen Syndromen (MDS) mit sehr niedrigem, niedrigem oder intermediärem Risiko.“</p>		

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 März 2024 [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 AWGs wurden der aktuellen Fachinformation von Luspatercept (Reblozyl[®]; Stand: März 2024) 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: März 2024 [Zugriff: 03.04.2024]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
2. Greenberg PL, Tuechler H, Schanz J, Sanz G, Garcia-Manero G, Sole F, et al. (2012): Revised international prognostic scoring system for myelodysplastic syndromes. *Blood*; 120(12):2454-65.
3. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2023): Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII - Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) Luspatercept (Neubewertung eines Orphan Drugs nach Überschreitung der 30-Mio.-Euro-Grenze: Myelodysplastische Syndrome mit transfusionsabhängiger Anämie, vorbehandelt). [Zugriff: 26.01.2024]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-6259/2023-11-02_AM-RL-XII_Luspatercept_D-946_BAnz.pdf.
4. Gemeinsamer Bundesausschuss (2021): Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII - Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Luspatercept (Myelodysplastische Syndrome (MDS)). [Zugriff: 03.04.2024]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-4666/2021-01-21_AM-RL-XII_Luspatercept_MDS_D-561_BAnz.pdf.
5. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e. V. (DGHO) (2024): Myelodysplastische Neoplasien (Myelodysplastische Syndrome, MDS). [Zugriff: 18.03.2024]. URL: https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/myelodysplastische-neoplasien-myelodysplastische-syndrome-mds/@_@guideline/html/index.html.
6. Parisi S, Finelli C, Fazio A, De Stefano A, Mongiorgi S, Ratti S, et al. (2021): Clinical and Molecular Insights in Erythropoiesis Regulation of Signal Transduction Pathways in Myelodysplastic Syndromes and β -Thalassemia. *Int J Mol Sci*; 22(2):827.
7. Kubasch AS, Fenaux P, Platzbecker U (2021): Development of luspatercept to treat ineffective erythropoiesis. *Blood Adv*; 5(5):1565-75.
8. Tsiftoglou AS, Vizirianakis IS, Strouboulis J (2009): Erythropoiesis: Model Systems, Molecular Regulators, and Developmental Programs. *IUBMB Life*; 61(8):800-30.
9. Zivot A, Lipton JM, Narla A, Blanc L (2018): Erythropoiesis: insights into pathophysiology and treatments in 2017. *Molecular Medicine*; 24(1):11.
10. 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.
11. 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.

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

12. Paulson RF (2014): Targeting a new regulator of erythropoiesis to alleviate anemia. *Nat Med*; 20(4):334-5.
13. Akhurst RJ, Hata A (2012): Targeting the TGFbeta signalling pathway in disease. *Nature reviews Drug discovery*; 11(10):790-811.
14. Greenberg PL (2012): Molecular and genetic features of myelodysplastic syndromes. *Int J Lab Hematol*; 34(3):215-22.
15. 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.
16. 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.
17. 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.
18. 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.
19. Gattermann N (2018): Iron overload in myelodysplastic syndromes (MDS). *Int J Hematol*; 107(1):55-63.
20. Ackfeld T, Schmutz T, Guechi Y, Le Terrier C (2022): Blood Transfusion Reactions-A Comprehensive Review of the Literature including a Swiss Perspective. *J Clin Med*; 11(10):2859.
21. Koutsavlis I (2016): Transfusion Thresholds, Quality of Life, and Current Approaches in Myelodysplastic Syndromes. *Anemia*; 2016:8494738.
22. Park S, Hamel J-F, Toma A, Kelaidi C, Thépot S, Campelo MD, et al. (2017): Outcome of Lower-Risk Patients With Myelodysplastic Syndromes Without 5q Deletion After Failure of Erythropoiesis-Stimulating Agents. *Journal of Clinical Oncology*; 35(14):1591-7.
23. 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.
24. 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.
25. Fenaux P, Kiladjian JJ, Platzbecker U (2019): Luspatercept for the treatment of anemia in myelodysplastic syndromes and primary myelofibrosis. *Blood*; 133(8):790-4.
26. 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.
27. 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.
28. 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.