Dokumentvorlage, Version vom 16.12.2021

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Modul 4 B

Erwachsene Patient:innen mit transfusionsabhängiger Anämie aufgrund von Niedrigrisiko-MDS mit Ringsideroblasten, die auf eine EPO-basierte Therapie nicht zufriedenstellend angesprochen haben oder dafür nicht geeignet sind

Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Stand: 11.05.2023

Inhaltsverzeichnis

Seite

Inhaltsverzeichnis ... **1**
Tabellenverzeichnis ... **4**
Abbildungsverzeichnis ... **8**
Abkürzungsverzeichnis ... **10**
4 Modul 4 – allgemeine Informationen ... **14**
4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4 ... 15
4.2 Methodik ... 27
4.2.1 Fragestellung ... 27
4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung ... 28
4.2.3 Informationsbeschaffung ... 30
4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers ... 30
4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche ... 30
4.2.3.3 Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken ... 32
4.2.3.4 Suche auf der Internetseite des G-BA ... 33
4.2.3.5 Selektion relevanter Studien ... 34
4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise ... 35
4.2.5 Informationssynthese und -analyse ... 37
4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien ... 37
4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien ... 38
4.2.5.2.1 Patientencharakteristika ... 38
4.2.5.2.2 Patientenrelevante Endpunkte ... 40
4.2.5.2.3 Verwendete statistische Methodik ... 50
4.2.5.3 Meta-Analysen ... 52
4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen ... 53
4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren ... 60
4.2.5.6 Indirekte Vergleiche ... 63
4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen ... 65
4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 65
4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 65
4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers ... 65
4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche ... 67
4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken ... 69
4.3.1.1.4 Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA ... 70
4.3.1.1.5 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 71
4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 73
4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen ... 73
4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene ... 92

4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien ... 93
4.3.1.3.1 Endpunkte – RCT ... 94
4.3.1.3.1.1 Mortalität ... 97
4.3.1.3.1.2 Morbidität – Transfusionsfreiheit ... 102
4.3.1.3.1.3 Morbidität – Kontrolle der Eisenüberladung (ergänzend dargestellt) ... 123
4.3.1.3.1.4 Morbidität – Symptomatik gemäß EORTC QLQ-C30 ... 129
4.3.1.3.1.5 Lebensqualität gemäß EORTC QLQ-C30 ... 145
4.3.1.3.1.6 Sicherheit ... 158
4.3.1.3.2 Subgruppenanalysen – RCT ... 171
4.3.1.4 Liste der eingeschlossenen Studien - RCT ... 186
4.3.2 Weitere Unterlagen ... 186
4.3.2.1 Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien ... 186
4.3.2.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche ... 186
4.3.2.1.2 Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche ... 187
4.3.2.1.3 Ergebnisse aus indirekten Vergleichen ... 187
4.3.2.1.3.1 <Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT ... 187
4.3.2.1.3.2 Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT ... 190
4.3.2.1.4 Liste der eingeschlossenen Studien – indirekte Vergleiche aus RCT ... 190
4.3.2.2 Nicht randomisierte vergleichende Studien ... 190
4.3.2.2.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien ... 190
4.3.2.2.2 Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien ... 191
4.3.2.2.3 Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien ... 192
4.3.2.2.3.1 <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien ... 192
4.3.2.2.3.2 Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien ... 193
4.3.2.2.4 Liste der eingeschlossenen Studien – nicht randomisierte vergleichende Studien ... 193
4.3.2.3 Weitere Untersuchungen ... 194
4.3.2.3.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen ... 194
4.3.2.3.2 Charakteristika der weiteren Untersuchungen ... 194
4.3.2.3.3 Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen ... 195
4.3.2.3.3.1 <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen ... 195
4.3.2.3.3.2 Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen ... 196
4.3.2.3.4 Liste der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen ... 196
4.4 Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens ... 196
4.4.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise ... 196
4.4.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß ... 197
4.4.3 Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht ... 206
4.5 Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte ... 207
4.5.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche ... 207
4.5.2 Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen ... 207

4.5.3 Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen 207
4.5.4 Verwendung von Surrogatendpunkten 207
4.6 Referenzliste 209
Anhang 4-A : Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche 215
Anhang 4-B : Suchstrategien – Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken 218
Anhang 4-C : Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche) 220
Anhang 4-D : Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken) 221
Anhang 4-E : Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT 232
Anhang 4-F : Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten 246
Anhang 4-G : Ergänzende Informationen 265

Tabellenverzeichnis

Seite

Tabelle 4-1: Zusammenfassung der Therapieeffekte von Luspatercept 18
Tabelle 4-2: Kriterien für den Ein- und Ausschluss von Studien in die Nutzenbewertung 28
Tabelle 4-3: Subgruppenanalysen der Studie MEDALIST 61
Tabelle 4-4: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 66
Tabelle 4-5: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 67
Tabelle 4-6: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 70
Tabelle 4-7: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 71
Tabelle 4-8: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 72
Tabelle 4-9: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 74
Tabelle 4-10: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 76
Tabelle 4-11: Charakterisierung der Studienpopulationen in der Studie MEDALIST 77
Tabelle 4-12: Analysepopulationen auf Studienebene in der Studie MEDALIST 87
Tabelle 4-13: Therapie- und Studienabbrüche in der Studie MEDALIST 89
Tabelle 4-14: Behandlungsdauer in der Studie MEDALIST 90
Tabelle 4-15: Therapie: Gesamtbeobachtungsdauer in der Studie MEDALIST 91
Tabelle 4-16: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 92
Tabelle 4-17: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 93
Tabelle 4-18: Operationalisierung des Endpunkts „Mortalität“ 97
Tabelle 4-19: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Mortalität“ in der Studie MEDALIST 98
Tabelle 4-20: Ergebnisse für den Endpunkt „Mortalität“ – Anteil der Todesfälle in Woche 1–24 aus der Studie MEDALIST (Hauptanalyse) 99
Tabelle 4-21: Ergebnisse für den Endpunkt „Mortalität“ – Gesamtüberleben aus der Studie MEDALIST (Zusatzanalyse) 100
Tabelle 4-22: Operationalisierung des Endpunkts „Morbidität – Transfusionsfreiheit“ 102
Tabelle 4-23: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Morbidität – Transfusionsfreiheit“ in der Studie MEDALIST 105

Tabelle 4-24: Ergebnisse für den Endpunkt „Morbidität – Transfusionsfreiheit“ – Anteil der Patient:innen mit einer Transfusionsfreiheit über 24 Wochen in Woche 1–24 aus der Studie MEDALIST (Hauptanalyse) 106

Tabelle 4-25: Ergebnisse für den Endpunkt „Morbidität – Transfusionsfreiheit“ – Anteil der Patient:innen mit einer Transfusionsfreiheit über mindestens 24, 36 und 48 Wochen in Woche 1–48 und bis zum Studienende aus der Studie MEDALIST (Zusatzanalyse) 107

Tabelle 4-26: Ergebnisse für den Endpunkt „Morbidität – Transfusionsfreiheit“ – Längste Dauer eines transfusionsfreien Zeitraums aus der Studie MEDALIST (Zusatzanalyse) 109

Tabelle 4-27: Ergebnisse für den Endpunkt „Morbidität – Transfusionsfreiheit“ – Änderung der Transfusionslast gegenüber Baseline aus der Studie MEDALIST (Zusatzanalyse) 116

Tabelle 4-28: Ergebnisse für den Endpunkt „Morbidität – Transfusionsfreiheit“ – Änderung der Hb-Werte gegenüber Baseline aus der Studie MEDALIST (Zusatzanalyse) . 117

Tabelle 4-29: Ergebnisse für den Endpunkt „Morbidität – Transfusionsfreiheit“ – Anteil der Patient:innen mit einem mHI-E in Woche 1–24 aus der Studie MEDALIST (Zusatzanalyse) 120

Tabelle 4-30: Operationalisierung des Endpunkts „Morbidität – Kontrolle der Eisenüberladung“ (ergänzend dargestellt) 123

Tabelle 4-31: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Morbidität – Kontrolle der Eisenüberladung“ in der Studie MEDALIST (ergänzend dargestellt) 124

Tabelle 4-32: Ergebnisse für den Endpunkt „Morbidität – Kontrolle der Eisenüberladung“ – Mittlere Änderung des sFerritin-Spiegels gegenüber Baseline aus der Studie MEDALIST (ergänzend dargestellt) 125

Tabelle 4-33: Operationalisierung des Endpunkts „Morbidität – Symptomatik gemäß EORTC QLQ-C30“ 129

Tabelle 4-34: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Morbidität – Symptomatik gemäß EORTC QLQ-C30“ in der Studie MEDALIST 131

Tabelle 4-35: Ergebnisse für den Endpunkt „Morbidität – Symptomatik gemäß EORTC QLQ-C30“– Anteil der Patient:innen mit einer bewertungsrelevanten Verbesserung oder Verschlechterung der Symptomatik zu Woche 25 aus der Studie MEDALIST (Hauptanalyse) 132

Tabelle 4-36: Operationalisierung des Endpunkts „Lebensqualität gemäß EORTC QLQ-C30“ 145

Tabelle 4-37: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Lebensqualität gemäß EORTC QLQ-C30“ in der Studie MEDALIST 148

Tabelle 4-38: Ergebnisse für den Endpunkt „Lebensqualität gemäß EORTC QLQ-C30“ – Anteil der Patient:innen mit einer bewertungsrelevanten Verbesserung oder Verschlechterung der Lebensqualität zu Woche 25 aus der Studie MEDALIST (Hauptanalyse) 149

Tabelle 4-39: Operationalisierung des Endpunkts „Sicherheit“ 158

Tabelle 4-40: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Sicherheit“ in der Studie MEDALIST 161

Tabelle 4-41: Ergebnisse für den Endpunkt „Sicherheit“ – Gesamtraten UE in Woche 1–24 aus der Studie MEDALIST (Hauptanalyse) ... 162

Tabelle 4-42: Ergebnisse für den Endpunkt „Sicherheit“ – Anteil der Patient:innen mit UE von besonderem Interesse in Woche 1–24 aus der Studie MEDALIST (Zusatzanalyse) 163

Tabelle 4-43: Ergebnisse für den Endpunkt „Sicherheit“ – UE auf Ebene der SOC und PT in Woche 1–24, die bei mindestens 10 Patient:innen oder 10 % bzw. 5 % aller Patient:innen pro Studienarm auftraten, und bei denen sich ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen ergab, aus der Studie MEDALIST (Zusatzanalyse) ... 166

Tabelle 4-44: Ergebnisse für den Endpunkt „Sicherheit“ – Anteil der Patient:innen mit Hospitalisierungen in Woche 1–24 aus der Studie MEDALIST (Zusatzanalyse) ... 168

Tabelle 4-45: Ergebnisse für den Endpunkt „Sicherheit“ – Gründe für Hospitalisierungen aus der Studie MEDALIST (Zusatzanalyse) ... 169

Tabelle 4-46: Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen ... 172

Tabelle 4-47: Ergebnisse des Interaktionstests bzw. Heterogenitätstests der Subgruppenanalysen je Endpunkt ... 174

Tabelle 4-48: Subgruppenanalysen für den Endpunkt „Morbidität – Symptomatik gemäß EORTC QLQ-C30“ – Anteil der Patient:innen mit einer bewertungsrelevanten Verbesserung zu Woche 25 aus der Studie MEDALIST ... 180

Tabelle 4-49: Subgruppenanalysen für den Endpunkt „Morbidität – Symptomatik gemäß EORTC QLQ-C30“ – Anteil der Patient:innen mit einer bewertungsrelevanten Verschlechterung zu Woche 25 aus der Studie MEDALIST ... 181

Tabelle 4-50: Subgruppenanalysen für den Endpunkt „Lebensqualität gemäß EORTC QLQ-C30“ – Anteil der Patient:innen mit einer bewertungsrelevanten Verschlechterung zu Woche 25 aus der Studie MEDALIST ... 182

Tabelle 4-51: Subgruppenanalysen für den Endpunkt „Sicherheit“ – Anteil der Patient:innen mit UE aus der Studie MEDALIST ... 183

Tabelle 4-52: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche ... 187

Tabelle 4-53: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden ... 188

Tabelle 4-54: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> ... 188

Tabelle 4-55: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche ... 189

Tabelle 4-56: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche ... 189

Tabelle 4-57: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien ... 191

Tabelle 4-58: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen nicht randomisierten vergleichenden Studien ... 192

Tabelle 4-59: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> ... 192

Tabelle 4-60: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien ... 193

Tabelle 4-61: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen 195
Tabelle 4-62: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen..... 195
Tabelle 4-63: Zusammenfassung der Therapieeffekte von Luspatercept 198
Tabelle 4-64: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens..... 207
Tabelle 4-65 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie MEDALIST..... 233
Tabelle 4-66 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für die Studie MEDALIST..... 247

Abbildungsverzeichnis

Seite

Abbildung 4-1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel 68
Abbildung 4-2: Übersicht des Studiendesigns der Studie MEDALIST [63] 85
Abbildung 4-3: Kaplan-Meier-Kurven zum Gesamtüberleben 101
Abbildung 4-4: Kaplan-Meier-Kurven zum längsten transfusionsfreien Zeitraum 110
Abbildung 4-5: Swimmer-Plot der Transfusionszeitpunkte mit Darstellung der Intervalle einer Transfusionsfreiheit ≥ 24 Wochen 114
Abbildung 4-6: Line-Plot des mittleren Verlaufs der Hb-Werte 118
Abbildung 4-7: Line-Plot des mittleren Verlaufs der sFerritin-Werte 126
Abbildung 4-8: Line Plot der mittleren Änderung der Symptomatik gemäß EORTC QLQ-C30 – Fatigue 135
Abbildung 4-9: Line Plot der mittleren Änderung der Symptomatik gemäß EORTC QLQ-C30 – Übelkeit und Erbrechen 136
Abbildung 4-10: Line Plot der mittleren Änderung der Symptomatik gemäß EORTC QLQ-C30 – Schmerz 137
Abbildung 4-11: Line Plot der mittleren Änderung der Symptomatik gemäß EORTC QLQ-C30 – Dyspnoe 138
Abbildung 4-12: Line Plot der mittleren Änderung der Symptomatik gemäß EORTC QLQ-C30 – Schlaflosigkeit 139
Abbildung 4-13: Line Plot der mittleren Änderung der Symptomatik gemäß EORTC QLQ-C30 – Appetitminderung 140
Abbildung 4-14: Line Plot der mittleren Änderung der Symptomatik gemäß EORTC QLQ-C30 – Obstipation 141
Abbildung 4-15: Line Plot der mittleren Änderung der Symptomatik gemäß EORTC QLQ-C30 – Durchfall 142
Abbildung 4-16: Line Plot der mittleren Änderung der Symptomatik gemäß EORTC QLQ-C30 – Finanzielle Schwierigkeiten 143
Abbildung 4-17: Line Plot der mittleren Änderung der Lebensqualität gemäß EORTC QLQ-C30 – Körperliche Funktion 151
Abbildung 4-18: Line Plot der mittleren Änderung der Lebensqualität gemäß EORTC QLQ-C30 – Rollenfunktion 152
Abbildung 4-19: Line Plot der mittleren Änderung der Lebensqualität gemäß EORTC QLQ-C30 – Emotionale Funktion 153
Abbildung 4-20: Line Plot der mittleren Änderung der Lebensqualität gemäß EORTC QLQ-C30 – Kognitive Funktion 154
Abbildung 4-21: Line Plot der mittleren Änderung der Lebensqualität gemäß EORTC QLQ-C30 – Soziale Funktion 155

Abbildung 4-22: Line Plot der mittleren Änderung der Lebensqualität gemäß EORTC QLQ-C30 – Globaler Gesundheitsstatus 156
Abbildung 4-23 (Anhang): Patientenfluss in der Studie MEDALIST. 245

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AE	*Adverse Event*
AMIce	Arzneimittel-Informationssystem
AML	Akute myeloische Leukämie
ANC	absolute Neutrophilenzahl (*absolute neutrophil count*)
ANCOVA	*Analysis of Covariance*
ATC	*Anatomical Therapeutic Chemical;*
BÄK	Bundesärztekammer
BMI	Body-Mass-Index
BSC	*Best Supportive Care*
CMH	Cochran-Mantel-Haenszel
CONSORT	*Consolidated Standards of Reporting Trials*
CrCl	*Creatinine Clearance*
CTCAE	*Common Terminology Criteria for Adverse Events*
DGHO	Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation
DMC	*Data Monitoring Committee*
ECOG	*Eastern Cooperative Oncology Group*
eCRF	*Electronic Case Report Form*
EG	Europäische Gemeinschaft
EK	Erythrozytenkonzentrat
EMA	*European Medicines Agency*
EORTC QLQ-C30	*European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality-of-Life Questionnaire Core Module*
EOT	*End of Treatment*
EPO	Erythropoetin
ESA	Erythropoese-stimulierende Agenzien (*Erythropoiesis-Stimulating Agents*)
EU-CTR	*EU Clinical Trials Register*
EUMDS	*European LeukaemiaNet MDS*
FACT(-G)	*Functional Assessment of Cancer Therapy (- General)*

Abkürzung	Bedeutung
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
G-CSF	*Granulocyte-Colony-Stimulating Factor* (Granulozyten-Kolonie-stimulierender Faktor)
GM-CSF	*Granulocyte-Macrophage-Colony-Stimulating Factor* (Granulozyten-Makrophagen-Kolonie-stimulierender Faktor)
Hb	Hämoglobin
HI-E	*Hematologic Improvement-Erythroid* (Erythroides Ansprechen)
HMA	Hypomethylierende Agenzien
HR	*Hazard Ratio*
HRQoL	*Health-Related Quality of Life* (gesundheitsbezogene Lebens-qualität)
HTB	*High Transfusion Burden*
ICTRP	*International Clinical Trials Registry Platform*
IMiD	Immunmodulierende Arzneimittel
IP	*Investigational Product*
IPSS-R	*International Prognostic Scoring System-revised*
IQWiG	Institut für Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
IRT	*Interactive Response Technology*
ITT	*Intention to Treat*
IWG	*International Working Group*
KI	Konfidenzintervall
KM	Knochenmark
LS	*Least Square* (Methode der kleinsten Quadrate)
LTB	*Low Transfusion Burden*
MACE	*Major Adverse Cardiac Events*
Max	Maximum
MDS	Myelodysplastische Syndrome; seit 2022: Myelodysplastische Neoplasien (gemäß WHO-Kriterien)
MedDRA	*Medical Dictionary for Regulatory Activities*
mHI-E	*Modified Hematologic Improvement-Erythroid*
Min	Minimum
MMRM	*Mixed Model for Repeated Measures* (gemischtes Modell für wiederholte Messungen)

Abkürzung	Bedeutung
MTC	*Mixed Treatment Comparison*
MW	Mittelwert
MWD	Mittelwertdifferenz
n. d.	nicht durchgeführt
N.A.	Nicht angegeben, nicht erreicht oder nicht berechnet
N.E.	nicht erreicht oder nicht berechnet
NCI	*National Cancer Institute*
OR	Odds Ratio
OS	*Overall Survival* (Gesamtüberleben)
PT	*Preferred Term* (Bevorzugter Begriff)
QoL-E	*Quality of Life-E*
RARS	*Refractory Anemia With Ring Sideroblasts* (Refraktäre Anämie mit Ringsideroblasten)
RCMD	*Refractory Cytopenia With Multi-Lineage Dysplasia* (Refraktäre Zytopenie mit multilineären Dysplasien)
RCT	*Randomized Controlled Trial*
RD	Risikodifferenz
RR	Relatives Risiko
s. c.	subkutan
SAP	statistischer Analyseplan
SD	*Standard Deviation* (Standardabweichung)
SE	*Standard Error* (Standardfehler)
SF3B1	*Splicing factor 3B subunit 1*
SGB	Sozialgesetzbuch
SMQ	*Standardised MedDRA Query*
SOC	*System Organ Class* (Systemorganklasse)
STE	*Surrogate Threshold Effects*
STROBE	*Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology*
SUE	Schwerwiegendes UE
TOI	*Treatment Outcome Index* (Behandlungseffekt)
TREND	*Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Design*

Abkürzung	**Bedeutung**
UE	Unerwünschtes Ereignis
USA	*United States of America*
VerfO	Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses
WHO	*World Health Organization*
zVT	zweckmäßige Vergleichstherapie

4 Modul 4 – allgemeine Informationen

Modul 4 enthält folgende Angaben:

– Zusammenfassung (Abschnitt 4.1)

– Angaben zur Methodik der im Dossier präsentierten Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens (Abschnitt 4.2)

– Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen (Abschnitt 4.3)

– eine abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens, einschließlich der Angabe von Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht (Abschnitt 4.4)

– ergänzende Informationen zur Begründung der vorgelegten Unterlagen (Abschnitt 4.5)

Für jedes zu bewertende Anwendungsgebiet ist eine separate Version des vorliegenden Dokuments zu erstellen. Die Kodierung der Anwendungsgebiete ist in Modul 2 hinterlegt. Sie ist je Anwendungsgebiet einheitlich für die Module 3, 4 und 5 zu verwenden.

Im Dokument verwendete Abkürzungen sind in das Abkürzungsverzeichnis aufzunehmen. Sofern Sie für Ihre Ausführungen Tabellen und Abbildungen verwenden, sind diese im Tabellen- bzw. Abbildungsverzeichnis aufzuführen.

4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4

Stellen Sie eine strukturierte Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4 zur Verfügung.

Fragestellung

Ziel der vorliegenden Nutzenbewertung ist die Bestimmung des Zusatznutzens von Luspatercept (Reblozyl®) bei erwachsenen Patient:innen mit transfusionsabhängiger Anämie aufgrund von MDS (Myelodysplastische Syndrome[1]) 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 [3]. Die Bewertung erfolgt auf Basis von Ergebnissen aus randomisiert kontrollierten Studien (Evidenzstufe 1b gemäß § 5 Absatz 6 VerfO) hinsichtlich patientenrelevanter Endpunkte aus den Kategorien Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und Sicherheit gegenüber der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT), einer bedarfsgerechten Transfusionstherapie mit Erythrozytenkonzentraten (EK) in Kombination mit einer Chelattherapie gemäß der Zulassung.

Luspatercept ist ein Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens gemäß § 35a Absatz 1 Satz 11 SGB V (Orphan Drug). Der Orphan-Drug-Status wurde am 20. Mai 2020 durch den Ausschuss für Arzneimittel für seltene Leiden (COMP) bestätigt [4] Das vorliegende Dossier bezieht sich auf eine erneute Nutzenbewertung von Luspatercept nach Überschreitung der 30 Millionen Euro Umsatzgrenze.

Datenquellen

Zur Beantwortung der Fragestellung wurde eine systematische Suche nach relevanten Studien in den Datenbanken MEDLINE, EMBASE und The Cochrane Library, sowie den Studienregistern clinicaltrials.gov, *EU Clinical Trials Register* (EU-CTR) und dem Suchportal der *International Clinical Trials Registry Platform* (ICTRP) vorgenommen. Im Rahmen dieser Suche wurde die Zulassungsstudie MEDALIST als einzige relevante randomisierte, kontrollierte Studie (RCT) identifiziert. Als Datenquellen dienen in erster Linie das Protokoll und der Studienbericht der Studie MEDALIST, sowie für die Nutzenbewertung durchgeführte Zusatzanalysen.

Ein-/Ausschlusskriterien für Studien

Um geeignete Studien zur Beantwortung der Fragestellung zu identifizieren, wurden Ein- und Ausschlusskriterien hinsichtlich der Patientenpopulation, der Intervention, der Vergleichstherapie, der erhobenen Endpunkte und des Studiendesigns definiert. Eine Übersicht der Ein- und Ausschlusskriterien ist in Abschnitt 4.2.2 dargestellt. Es erfolgte darauf basierend eine

[1] In der aktualisierten Klassifikation der WHO aus dem Jahr 2022 wurden myelodysplastische Syndrome zu myelodysplastischen Neoplasien umbenannt, um zu verdeutlichen, dass es sich bei MDS um Neoplasien handelt und um eine Harmonisierung mit der Terminologie der myeloproliferativen Neoplasien zu schaffen (die gängige Abkürzung MDS wurde dabei unverändert beibehalten) [1]. Entsprechend wurde auch die Leitlinie der DGHO aktualisiert [2]. Im vorliegenden Dossier wird analog zum genannten Anwendungsgebiet in der Fachinformation von Luspatercept weiterhin die Bezeichnung „myelodysplastische Syndrome“ mit der Abkürzung MDS verwendet.

systematische Literaturrecherche und Studienregistersuche für Luspatercept, um relevante Studien für die Nutzenbewertung zu identifizieren.

Methoden zur Bewertung der Aussagekraft der Nachweise und zur Synthese von Ergebnissen

Für die vorliegende Nutzenbewertung steht mit der Zulassungsstudie MEDALIST eine relevante RCT für einen direkten Vergleich von Luspatercept mit der zVT zur Verfügung.

Die Bewertung der Aussagekraft der Studie erfolgt unter Berücksichtigung des Studiendesigns und des Verzerrungspotentials der betrachteten Ergebnisse anhand der Kriterien der Modulvorlage. Die Gesamteinschätzung zum Zusatznutzen wird unter Abwägung der Ergebnisse aller patientenrelevanten Endpunkte der Kategorien Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und Sicherheit der Studie MEDALIST getroffen.

Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen

Die vorliegende Nutzenbewertung erfolgt auf Basis der Ergebnisse der randomisierten, kontrollierten Doppelblindstudie MEDALIST, in der die Wirksamkeit und Sicherheit von Luspatercept im Vergleich zu Placebo, jeweils ergänzt durch eine bestmöglich unterstützende Therapie (*Best Supportive Care* [BSC]), bei erwachsenen Patient:innen 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, untersucht wurde.

Die Patient:innen mussten entsprechend den Einschlusskriterien unter MDS mit Ringsideroblasten entsprechend der WHO-Klassifikation 2016 und sehr niedrigem, niedrigem oder intermediärem Risiko gemäß *International Prognostic Scoring System-revised* (IPSS-R) leiden. Darüber hinaus mussten Patient:innen auf eine Vortherapie mit Erythropoese-stimulierende Agenzien (ESA) bereits versagt haben oder für diese nicht geeignet sein und eine regelmäßige Transfusionsbedürftigkeit (entsprechend ≥ 2 EK-Einheiten pro 8 Wochen in den 16 Wochen vor Randomisierung) aufweisen.

Insgesamt wurden 229 Patient:innen in die Studie eingeschlossen und im Verhältnis 2:1 auf die beiden Behandlungsarme Luspatercept + BSC (N = 153) – im Folgenden als „Luspatercept“ bezeichnet – und Placebo + BSC (N = 76) – im Folgenden als „Placebo“ bezeichnet – randomisiert.

Luspatercept wurde entsprechend der Fachinformation in einer Dosierung von 0,80 mg/kg bis maximal 1,75 mg/kg Körpergewicht alle 3 Wochen subkutan verabreicht. Die Placebo-Gabe erfolgte analog zur Luspatercept-Gabe, um die Verblindung aufrecht zu erhalten. Unter BSC wurde insbesondere die regelmäßige, bedarfsgerechte Transfusionstherapie mit EK ggf. in Kombination mit Eisenchelatoren verstanden, die den derzeitigen Behandlungsstandard im vorliegenden Anwendungsgebiet abbildet.

Die Studie MEDALIST umfasst eine doppelblinde primäre Behandlungsphase von 24 Wochen, die von allen Patient:innen durchlaufen werden sollte, sowie eine anschließende Extensions-

phase, in der jedoch nur Patient:innen weiterbehandelt werden konnten, die gemäß einer Bewertung der MDS-Erkrankung durch die Prüfärztin bzw. den Prüfarzt zu Woche 25 von der Therapie profitiert hatten. Die Behandlung in der Extensionsphase erfolgte dabei über mindestens 24 Wochen bis zur primären Analyse weiterhin verblindet und konnte im Anschluss an die nachfolgende Entblindung der Studie von den verbliebenen Patient:innen im Luspatercept-Arm offen weitergeführt werden.

Die Studie begann im Februar 2016 und wurde im November 2020 beendet, nachdem alle verbliebenen Patient:innen zur weiteren Behandlung oder Beobachtung in eine Rollover-Studie mit Luspatercept überführt worden waren.

Die Auswertungen im vorliegenden Dossier beruhen auf dem finalen Datenschnitt der Studie MEDALIST (entsprechend der finalen Datenbank nach Studienende). Aufgrund der Selektion der Patient:innen, die in der Extensionsphase weiterbehandelt wurden, und einer deutlichen Reduktion der Anzahl verbliebener Patient:innen nach Woche 25, werden im vorliegenden Dossier für die Bewertung des Zusatznutzens in erster Linie Analysen zum primären Behandlungszeitraum in Woche 1–24 herangezogen (Auswertungen zum Zeitraum bis Woche 48 und auf Basis des gesamten Studienzeitraums einschließlich der offenen Extensionsphase werden im Ergebnisteil ergänzend berichtet).

Die maßgeblichen Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und Zusatznutzen sind in der nachfolgenden Tabelle 4-1 zusammengefasst.

Tabelle 4-1: Zusammenfassung der Therapieeffekte von Luspatercept

Studie MEDALIST **Endpunkt**	**Luspatercept + BSC vs. Placebo + BSC[1]**			**Ausmaß des Zusatznutzens**
	Effektschätzer [95-%-KI]		**p-Wert**	
Mortalität				
Todesfälle (Woche 1–24)	RR = 1,52 [0,32; 7,23]	↔	0,597	Nicht belegt
Morbidität				
Transfusionsfreiheit				**Beträchtlicher Zusatznutzen**
Transfusionsfreiheit über ≥ 24 Wochen (Woche 1–24)	RR = 9,84 [1,36; 71,31]	↑	**0,024**	
Regulation der Erythropoese (ergänzend dargestellt)				
Änderung der Hb-Werte (g/dl) bis Woche 24	MWD = 0,53 [0,34; 0,72]	↑	**< 0,001**	
Erreichen eines mHI-E (Woche 1–24)	RR = 4,44 [2,38; 8,30]	↑	**< 0,001**	
Kontrolle der Eisenüberladung (ergänzend dargestellt)				
Änderung des sFerritin-Spiegels (µg/l) bis Woche 24	MWD = -179,94 [-315,89; -44,00]	↑	**0,010**	
Symptomatik gemäß EORTC QLQ-C30[2]				Nicht belegt
Bewertungsrelevante Verbesserung zu Woche 25[3]				
Fatigue	RR = 0,59 [0,33; 1,04]	↔	0,070	
Übelkeit und Erbrechen	RR = 1,71 [0,67; 4,38]	↔	0,263	
Schmerz	RR = 0,86 [0,49; 1,50]	↔	0,591	
Dyspnoe	RR = 0,77 [0,45; 1,31]	↔	0,335	
Schlaflosigkeit	RR = 0,77 [0,47; 1,25]	↔	0,290	
Appetitminderung	RR = 1,21 [0,59; 2,46]	↔	0,602	
Obstipation	RR = 1,16 [0,67; 2,01]	↔	0,601	
Durchfall	RR = 0,84 [0,33; 2,15]	↔	0,718	
Finanzielle Schwierigkeiten	RR = 0,70 [0,32; 1,54]	↔	0,380	

Studie MEDALIST **Endpunkt**	**Luspatercept + BSC vs. Placebo + BSC[1]**			**Ausmaß des Zusatz-nutzens**
	Effektschätzer [95-%-KI]		**p-Wert**	
Bewertungsrelevante Verschlechterung zu Woche 25[3]				
Fatigue	RR = 1,47 [0,74; 2,90]	↔	0,271	
Übelkeit und Erbrechen	RR = 1,19 [0,51; 2,74]	↔	0,690	
Schmerz	RR = 0,99 [0,56; 1,73]	↔	0,962	
Dyspnoe	RR = 1,56 [0,81; 3,01]	↔	0,186	
Schlaflosigkeit	RR = 0,53 [0,30; 0,93]	↑	**0,028**	
Appetitminderung	RR = 1,06 [0,53; 2,14]	↔	0,860	
Obstipation	RR = 1,42 [0,54; 3,76]	↔	0,477	
Durchfall	RR = 1,59 [0,57; 4,40]	↔	0,376	
Finanzielle Schwierigkeiten	RR = 0,83 [0,30; 2,28]	↔	0,719	
Gesundheitsbezogene Lebensqualität[2]				
Lebensqualität gemäß EORTC QLQ-C30				Nicht belegt
Bewertungsrelevante Verbesserung zu Woche 25[3]				
Körperliche Funktion	RR = 0,66 [0,34; 1,30]	↔	0,231	
Rollenfunktion	RR = 0,82 [0,50; 1,34]	↔	0,425	
Emotionale Funktion	RR = 0,81 [0,41; 1,59]	↔	0,542	
Kognitive Funktion	RR = 1,01 [0,58; 1,76]	↔	0,968	
Soziale Funktion	RR = 0,76 [0,45; 1,30]	↔	0,322	
Globaler Gesundheitsstatus	RR = 1,24 [0,69; 2,25]	↔	0,476	
Bewertungsrelevante Verschlechterung zu Woche 25[3]				
Körperliche Funktion	RR = 3,42 [1,08; 10,83]	↓	**0,037**	
Rollenfunktion	RR = 0,90 [0,58; 1,41]	↔	0,652	
Emotionale Funktion	RR = 0,99 [0,57; 1,72]	↔	0,973	
Kognitive Funktion	RR = 0,83 [0,50; 1,36]	↔	0,458	
Soziale Funktion	RR = 1,10 [0,68; 1,79]	↔	0,687	
Globaler Gesundheitsstatus	RR = 1,47 [0,80; 2,67]	↔	0,213	

Studie MEDALIST **Endpunkt**	**Luspatercept + BSC vs. Placebo + BSC[1]**			**Ausmaß des Zusatz-nutzens**
	Effektschätzer [95-%-KI]		**p-Wert**	
Sicherheit[4]				
UE-Hauptkategorien (Woche 1–24)				Nicht belegt
Schwerwiegende UE (SUE)	RR = 1,25 [0,75; 2,08]	↔	0,395	
Schwere UE (CTCAE ≥ 3)	RR = 1,01 [0,70; 1,45]	↔	0,978	
Zum Therapieabbruch führende UE	RR = 1,54 [0,50; 4,79]	↔	0,454	
UE von besonderem Interesse (Woche 1–24)				
Prämaligne Erkrankungen	RR = 0,17 [0,02; 1,80]	↔	0,140	
Malignitäten	RR = 2,15 [0,25; 18,12]	↔	0,483	
Progression in ein Hochrisiko-MDS	RR = 0,25 [0,01; 4,65][5]	↔	0,352[5]	
Progression in eine AML	RR = 1,12 [0,11; 11,29]	↔	0,924	

Finaler Datenschnitt vom 26. November 2020.
↑ Signifikanter Effekt zugunsten von Luspatercept; ↔ Kein signifikanter Effekt
↓ Signifikanter Effekt zuungunsten von Luspatercept
[1] BSC umfasste insbesondere die regelmäßige, bedarfsgerechte Transfusionstherapie mit Erythrozytenkonzentraten ggf. in Kombination mit einer Eisenchelattherapie.
[2] Symptomatik und Lebensqualität wurden auf Basis der HRQoL-Population analysiert, welche alle Studienteilnehmer:innen umfasst, die zu Baseline und zu mindestens einem Zeitpunkt im Studienverlauf eine Erhebung aufwiesen.
[3] Eine bewertungsrelevante Verbesserung/Verschlechterung entspricht einer Responseschwelle von 15 % der Skalen-spannweite
[4] Die Sicherheitsendpunkte wurden auf Basis der Safety-Population analysiert, welche alle randomisierten Studienteilnehmer:innen umfasst, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. Studienteilnehmer:innen wurden dem Behandlungsarm zugeordnet, deren Behandlung sie auch tatsächlich erhalten haben.
[5] RR aufgrund von Nullzellen nicht berechenbar. Der Schätzer wurde behelfsweise mit einer Behandlungsarm-spezifischen Nullzellkorrektur ohne Berücksichtigung der Stratifizierungsfaktoren bestimmt [5, 6]

AML: Akute myeloische Leukämie; BSC: *Best Supportive Care*; CTCAE: *Common Terminology Criteria for Adverse Events*; EK: Erythrozytenkonzentrat; EORTC QLQ-C30: *European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality-of-Life Questionnaire Core Module*; Hb: Hämoglobin; MDS: Myelodysplastische Syndrome; seit 2022: Myelodysplastische Neoplasien (gemäß WHO-Kriterien); mHI-E: *Modified Hematologic Improvement-Erythroid*; MWD: Mittelwertdifferenz; HRQoL: *Health-Related Quality of Life* (gesundheitsbezogene Lebens-qualität); KI: Konfidenz-intervall; N.A.: nicht angegeben, nicht erreicht oder nicht berechnet; RR: Relatives Risiko; sFerritin: Serum-Ferritin; SUE: Schwerwiegendes UE; UE: Unerwünschtes Ereignis

Bezogen auf die einzelnen Endpunktkategorien ist das Ausmaß des Zusatznutzens für Luspatercept zur Behandlung von erwachsenen Patient:innen 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, maßgeblich wie folgt begründet:

Mortalität

Bei der Mortalität ergab sich weder im Zeitraum bis Woche 24 noch unter Berücksichtigung der gesamten Beobachtungsdauer bis Studienende ein Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Für die Endpunktkategorie Mortalität ist ein Zusatznutzen von Luspatercept gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT) somit nicht belegt.

Morbidität

In der Endpunktkategorie Morbidität wurde der Zusatznutzen anhand der patientenrelevanten Endpunkte *Transfusionsfreiheit* und *Symptomatik gemäß EORTC QLQ-C30* bewertet. Klinisch relevante Parameter der Anämie (mHI-E und Hb-Werte) und der Eisenüberladung (sFerritin), die im vorliegenden Anwendungsgebiet einen besonderen Stellenwert haben, werden ebenfalls ergänzend berichtet.

Erreichen einer Transfusionsfreiheit und Linderung der Anämie

Der Anteil der Patient:innen, die über die gesamte primäre Behandlungsphase von 24 Wochen eine vollständige Transfusionsfreiheit erreichten, war unter Luspatercept statistisch signifikant höher als unter Placebo (RR [95-%-KI]: 9,84 [1,36; 71,31], p = 0,024). In diesem Zeitraum benötigten 13,1 % der Patient:innen im Luspatercept-Arm und 1,3 % der Patient:innen im Placebo-Arm keine Transfusionen. Weitere Zusatzanalysen zeigten, dass auch Patient:innen, die in diesem Zeitraum keine vollständige Transfusionsfreiheit erreichten, unter Luspatercept dennoch häufiger von einer Transfusionsfreiheit, die zumindest 8, 12 und 16 Wochen andauerte, profitierten. Darüber hinaus zeigte sich unter Berücksichtigung des weiteren Behandlungsverlaufs nach Woche 24 in Bezug auf eine längerfristige Vermeidung von Transfusionen über mindestens 48 Wochen ebenfalls eine signifikante Verbesserung unter Luspatercept gegenüber Placebo (20,3 % vs. 2,6 %). Somit benötigte gut ein Fünftel der Patient:innen während der Behandlung mit Luspatercept für einen Mindestzeitraum von einem knappen Jahr gar keine Transfusionen.

Diese signifikanten Vorteile gingen unter Luspatercept mit einer Erhöhung und anhaltenden Stabilisierung der Hb-Werte einher. Im Mittel ergab sich über die Behandlungsphase bis Woche 24 im Luspatercept-Arm ein Anstieg der Hb-Werte um 1,19 g/dl, während es im Placebo-Arm lediglich ein Anstieg um 0,66 g/dl war (mittlere Differenz [95-%-KI]: 0,53 [0,34; 0,72]; p < 0,001). Der Anstieg des mittleren Hb-Werts konnte bereits innerhalb des ersten Behandlungszyklus mit Luspatercept verzeichnet werden und blieb über die gesamte Studiendauer stabil bestehen.

Bestätigt werden die Ergebnisse zusätzlich durch einen signifikanten Vorteil beim mHI-E (RR [95-%-KI]: 4,44 [2,38; 8,30]; p < 0,001). Dieser Endpunkt basiert auf den vom IWG definierten Kriterien zum erythroiden Ansprechen (*Hematologic Improvement – Erythroid*), welche zur Bewertung des Therapieansprechens in klinischen Studien im vorliegenden Anwendungsgebiet einen besonderen Stellenwert aufweisen, da sie sowohl relevante Reduktionen der Transfusionslast als auch Verbesserungen der Hb-Werte einbeziehen.

Die Vermeidung von Transfusionen und die gleichzeitige Verbesserung der Erythropoese, welche sich in stabil erhöhten Hb-Werten widerspiegelt, stellen eine beträchtliche Verbesserung des therapierelevanten Nutzens dar, die mit wichtigen klinisch relevanten und für die Patient:innen bedeutenden sowie spürbaren Verbesserungen ihres Zustands einhergehen kann:

- Erstens bedeutet jede Vermeidung von Transfusionen für die Patient:innen nicht nur eine Reduktion des Risikos von teils schwerwiegenden transfusionsbedingten Nebenwirkungen, sondern führt gleichzeitig auch zu einer Verminderung von Belastungen und potenziellen Folgekomplikationen der transfusionsbedingten Eisenaufnahme (Vermeidung einer sekundären Hämosiderose). Das Erreichen einer Transfusionsfreiheit kann somit als potenziell relevanter Faktor für die langfristige Prognose der Patient:innen betrachtet werden.

- Zweitens ermöglicht die Steigerung und Stabilisierung der Hb-Werte (Verbesserung der Erythropoese) nicht nur das Erreichen einer Transfusionsfreiheit und/oder eine Reduktion der Transfusionslast, sondern kann des Weiteren auch eine Linderung der Anämie-assoziierten Symptomatik bewirken, wodurch der Allgemeinzustand der oftmals älteren, komorbiden MDS-Patient:innen verbessert werden kann.

- Drittens gehen die Vermeidung von Transfusionen und die verbesserte Kontrolle der Anämie für MDS-Patient:innen auch mit einer psychosozialen Entlastung sowie einem spürbaren Zeitgewinn einher: Die Patient:innen können ihren Alltag wieder selbstbestimmter und flexibler gestalten, indem sie seltener auf die Hilfe anderer Personen angewiesen sind, wodurch ihre Lebensqualität und Autonomie aufrechterhalten wird.

Die Vermeidung von Transfusionen, insbesondere das Erreichen einer langfristigen Transfusionsfreiheit (≥ 24 Wochen), stellt im vorliegenden Indikationsgebiet ein wichtiges, patientenrelevantes Therapieziel dar. Signifikante Effekte bei diesem Endpunkt sind deshalb geeignet und hinreichend, um im vorliegenden Anwendungsgebiet einen Zusatznutzen zu begründen.

Die Relevanz einer nachhaltigen Vermeidung von Transfusionen für häufig transfundierte Patient:innen wurde durch den G-BA in vorangegangenen Verfahren der frühen Nutzenbewertung in Bezug auf Situationen bestätigt, in denen gleichzeitig mit dem Verzicht auf Transfusionen eine Kontrolle der Anämie und von Anämie-bedingten Symptomen erreicht werden kann [7-9].

Neben den patientenrelevanten Vorteilen, die sich durch die Vermeidung von Transfusionen ergeben, ist außerdem ein restriktiver Einsatz von Blutprodukten entsprechend den Empfehlungen der Bundesärztekammer (BÄK) gefordert. Sowohl in deren Querschnitts-Leitlinie zur Therapie mit Blutkomponenten und Plasmaderivaten als auch in der Richtlinie Hämotherapie wird die besondere Relevanz der Vermeidung und Reduzierung von EK-Transfusionen betont [10, 11]. Vor jeder Substitutionsbehandlung mit Blutprodukten sollte die Möglichkeit anderer

Maßnahmen zur Behebung chronischer oder akuter Mangelzustände geprüft und solche gegebenenfalls bevorzugt eingesetzt werden.

Zusammenfassend ermöglicht die Therapie mit Luspatercept das Erreichen einer langfristigen Transfusionsfreiheit bei gleichzeitig stabiler Erhöhung der Hb-Werte, wodurch sich klinisch relevante und für die Patient:innen spürbare Verbesserungen ihres Zustands ergeben.

Kontrolle der Eisenüberladung (ergänzend dargestellt)

Unter Luspatercept zeigte sich in der primären Behandlungsphase bis einschließlich Woche 24 in Bezug auf die Änderung des sFerritin-Spiegels ein statistisch signifikanter Vorteil gegenüber Placebo (mittlere Differenz [95-%-KI]: -179,94 µg/l [-315,89; -44,00]; p = 0,010). In Bezug auf den Bedarf an Eisenchelatoren ergab sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Die Kontrolle der Eisenüberladung ist im vorliegenden Indikationsgebiet von großer klinischer Bedeutung für die Patient:innen. Die Ergebnisse zur Änderung des sFerritin-Spiegels weisen auf positive Auswirkungen der Therapie mit Luspatercept hin und veranschaulichen die Möglichkeit durch die Vermeidung von EK-Transfusionen unter Luspatercept, die transfusionsbedingte Eisenüberladung und das damit einhergehende Risiko Siderose-bedingter Morbidität und Mortalität zu reduzieren.

Symptomatik gemäß EORTC QLQ-C30

Bei der Symptomatik gemäß EORTC QLQ-C30 ergaben sich insgesamt keine relevanten Unterschiede zwischen den Studienarmen.

In Bezug auf den Anteil der Patient:innen mit einer bewertungsrelevanten Verbesserung zu Woche 25 zeigte sich bei keiner der neun Symptomskalen ein signifikanter Unterschied zwischen Luspatercept und Placebo. In Bezug auf den Anteil der Patient:innen mit einer bewertungsrelevanten Verschlechterung zu Woche 25 ergab sich lediglich bei der Symptomskala „Schlaflosigkeit“ ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen, demzufolge der Anteil der Patient:innen mit einer Verschlechterung der Schlaflosigkeit zu Woche 25 unter Luspatercept geringer ausfiel als unter Placebo (RR [95-%-KI]: 0,53 [0,30; 0,93], p = 0,028). Dieser Unterschied zeigte sich allerdings nicht in einer Sensitivitätsanalyse, bei der fehlende Werte imputiert wurden, weshalb er mit Unsicherheit behaftet bleibt.

Insgesamt wird auf Basis der Ergebnisse nicht von relevanten Unterschieden in der patienten-berichteten Symptomatik ausgegangen.

Fazit Morbidität

Zusammengenommen führt die Behandlung mit Luspatercept im Vergleich zur zVT zu bedeutenden Vorteilen in Bezug auf die langfristige Vermeidung von Transfusionen in Verbindung mit einer anhaltenden Linderung der Anämie durch stabil erhöhte Hb-Werte sowie positiven Auswirkungen auf die Verminderung einer Eisenüberladung.

Für die Endpunktkategorie **Morbidität** besteht daher ein **beträchtlicher Zusatznutzen** von Luspatercept gegenüber der zVT.

Lebensqualität

Bei der Lebensqualität gemäß EORTC QLQ-C30 ergaben sich insgesamt keine relevanten Unterschiede zwischen den Studienarmen.

In Bezug auf den Anteil der Patient:innen mit einer bewertungsrelevanten Verbesserung zu Woche 25 zeigte sich bei keiner der sechs Funktionsskalen ein signifikanter Unterschied zwischen Luspatercept und Placebo. In Bezug auf den Anteil der Patient:innen mit einer bewertungsrelevanten Verschlechterung zu Woche 25 ergab sich lediglich bei der Funktionsskala „körperliche Funktion“ ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen, demzufolge der Anteil der Patient:innen mit einer Verschlechterung der körperlichen Funktion zu Woche 25 unter Placebo geringer ausfiel als unter Luspatercept (RR [95-%-KI]: 3,42 [1,08; 10,83], p = 0,037). Dieser Unterschied zeigte sich allerdings nicht in einer Sensitivitätsanalyse, bei der fehlende Werte imputiert wurden, weshalb er mit Unsicherheit behaftet bleibt.

Insgesamt ergaben sich bei der Lebensqualität gemäß EORTC QLQ-C30 keine relevanten Unterschiede zwischen den Studienarmen. Für die Endpunktkategorie Lebensqualität ist ein Zusatznutzen von Luspatercept gegenüber der zVT somit nicht belegt.

Sicherheit

In Bezug auf die Gesamtraten der UE zeigten sich keine Unterschiede zwischen den Studienarmen – weder insgesamt, noch bei den SUE, den schweren UE oder den zum Therapieabbruch führenden UE.

Als präspezifizierte UE-Kategorien (UE von besonderem Interesse) wurden in der Studie MEDALIST prämaligne Erkrankungen und Malignitäten (einschließlich Progression in ein Hochrisiko-MDS oder in eine AML) betrachtet. Auch bei diesen Ereignissen ergaben sich keine Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen. Auf Ebene der SOC wurden darüber hinaus lediglich bei den „Gastrointestinalen Erkrankungen“ und den „Erkrankungen des Nervensystems“ Unterschiede zwischen den Studienarmen festgestellt (zuungunsten von Luspatercept), die jedoch ihrer Größenordnung entsprechend als geringfügig zu betrachten sind.

Signifikante Unterschiede auf Ebene einzelner PT oder hinsichtlich schwerer oder schwerwiegender Ereignisse liegen nicht vor.

Fazit Sicherheit

Insgesamt ergaben sich aus den betrachteten Auswertungen der Studie MEDALIST keine relevanten Unterschiede zwischen Luspatercept und Placebo. Somit ergibt sich in Bezug auf UE im Vergleich von Luspatercept zu Placebo ein ausgewogenes Bild, so dass ein annehmbares Sicherheits- und Verträglichkeitsprofil vorliegt. Für die Endpunktkategorie Sicherheit ist ein Zusatznutzen von Luspatercept gegenüber der zVT somit nicht belegt.

Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen

Die MDS sind seltene Erkrankungen des blutbildenden Systems im Knochenmark mit einer erheblichen Krankheitslast und Beeinträchtigung der Lebensqualität. Dabei spielen sowohl erkrankungsbedingte als auch therapiebedingte, d. h. transfusionsbedingte klinische und psychosoziale Komplikationen, eine große Rolle. Im Zentrum aller Komplikationen steht die Anämie infolge der ineffektiven Erythropoese aufgrund des vorliegenden Erythrozyten-Reifungs-Defekts.

Vor der Markteinführung von Luspatercept standen für MDS-Patient:innen, die für einen potentiell kurativen Therapieansatz nicht infrage kommen und bei denen eine EPO-Therapie versagt hat oder die dafür nicht geeignet sind, keine weiteren zugelassenen Behandlungsalternativen – mit Ausnahme der supportiven Transfusionstherapie mit EK, ggf. in Kombination mit Eisenchelatoren – zur Verfügung. Somit gab es für Patient:innen im Anwendungsgebiet der Niedrigrisiko-MDS einen großen therapeutischen Bedarf nach einem Arzneimittel, das den Erythrozyten-Reifungs-Defekt adressiert, mit einer Erhöhung und Stabilisierung der Hb-Werte die Anämie lindert und so eine langfristige Transfusionsunabhängigkeit ermöglicht. MDS-Patient:innen leiden insgesamt unter einer hohen Krankheitslast infolge niedriger Hb-Werte, entsprechenden Anämie-assoziierten Symptomen und der dauerhaften sowie zeitintensiven Transfusionstherapie, die wiederum mit Nebenwirkungen und Folgekomplikationen einhergehen kann. Zudem verschlechtert sich infolge des progredienten Verlaufs der Erkrankung die Anämie und der Transfusionsbedarf steigt tendenziell an. Die regelmäßige Transfusionstherapie stellt eine immer größer werdende Belastung für die Betroffenen dar, die insbesondere auch aufgrund ihres fortgeschrittenen Alters häufig bereits durch weitere Komorbiditäten eingeschränkt werden.

Neben dem therapeutischen Bedarf der Patient:innen besteht auch ein großer gesellschaftlicher Bedarf nach einem Arzneimittel, durch welches der Verbrauch von Transfusionen mit Blutprodukten reduziert werden kann. So fordert auch die BÄK in ihren Leitlinien einen restriktiven Einsatz bei Substitutionsbehandlungen mit Blutprodukten – alternative Therapien sollten, wenn möglich, bevorzugt eingesetzt werden.

Die Therapie mit Luspatercept, als erstem Vertreter der neuen Wirkstoffklasse der **Erythrozyten-Reifungs-Aktivatoren** (ERA) und damit die erste aktive, medikamentöse Therapie zur Behandlung der Anämie bei Erwachsenen mit 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, adressiert gezielt den der Anämie zugrundeliegenden Erythrozyten-Reifungs-Defekt und führt somit zu einer Steigerung und langfristigen Stabilisierung der Hb-Werte und Linderung der Anämie, wodurch insbesondere Transfusionen und potenzielle Folgekomplikationen vermieden werden können. Damit deckt Luspatercept den großen therapeutischen und gesellschaftlichen Bedarf im vorliegenden Anwendungsgebiet. Der Nutzen und Zusatznutzen von Luspatercept in der Behandlung von Patient:innen mit Niedrigrisiko-MDS spiegelt sich zudem in der Empfehlung aktueller Leitlinien im Anwendungsgebiet wider.

Die Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und Zusatznutzen von Luspatercept beruhen auf der doppelblinden, randomisiert kontrollierten Zulassungsstudie MEDALIST. Gemäß § 5 Absatz 6 des 5. Kapitels der VerfO entspricht die Studie MEDALIST als RCT der Evidenzstufe 1b. Das Verzerrungspotenzial der Studie wurde sowohl auf Ebene der Studie als auch auf Ebene der betrachteten Endpunkte als niedrig eingestuft. Insgesamt ist somit von einer hohen Aussagesicherheit der Evidenz auszugehen, sodass basierend auf den Ergebnissen Zusatznutzenaussagen auf Ebene eines **Hinweises** abgeleitet werden können.

Für die Gesamtschau des Zusatznutzens sind folgende Ergebnisse sowie Therapieeffekte von Luspatercept in der Behandlung von Patient:innen mit Niedrigrisiko-MDS relevant:

- Ein signifikanter Vorteil in Hinblick auf das Erreichen einer langfristigen **Transfusionsfreiheit**.

  Dies bedeutet für die Patient:innen zum einen eine Reduktion von teils schwerwiegenden Transfusionsrisiken sowie von Belastungen und potenziellen Folgekomplikationen der transfusionsbedingten Eisenaufnahme (sekundäre Hämosiderose) und zum anderen eine psychosoziale Entlastung sowie einen spürbaren Zeitgewinn in Verbindung mit einer höheren Autonomie.

- Eine Verbesserung der Erythropoese, einhergehend mit einer **Steigerung und langfristigen Stabilisierung der Hb-Werte** sowie einer stabilen **Aufrechterhaltung der Lebensqualität** bei gleichzeitiger Vermeidung von Transfusionen.

- Ein annehmbares Sicherheits- und Verträglichkeitsprofil.

In der Gesamtschau zeigt sich durch Luspatercept eine beträchtliche Verbesserung des therapierelevanten Nutzens, begründet in signifikanten und spürbaren Behandlungsunterschieden, die einer beträchtlichen Verbesserung der Morbidität der Patient:innen entsprechen.**Insgesamt** ergibt sich für die Behandlung von erwachsenen Patient:innen 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, auf Basis der Ergebnisse der Studie MEDALIST ein **Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen von Luspatercept** gegenüber der zVT.

4.2 Methodik

Abschnitt 4.2 soll die Methodik der im Dossier präsentierten Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens beschreiben. Der Abschnitt enthält Hilfestellungen für die Darstellung der Methodik sowie einige Vorgaben, die aus den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin abgeleitet sind. Eine Abweichung von diesen methodischen Vorgaben ist möglich, bedarf aber einer Begründung.

4.2.1 Fragestellung

Nach den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin soll eine Bewertung unter einer definierten Fragestellung vorgenommen werden, die mindestens folgende Komponenten enthält:

– Patientenpopulation
– Intervention
– Vergleichstherapie
– Endpunkte
– Studientypen

Unter Endpunkte sind dabei alle für die frühe Nutzenbewertung relevanten Endpunkte anzugeben (d. h. nicht nur solche, die ggf. in den relevanten Studien untersucht wurden).

Die Benennung der Vergleichstherapie in Modul 4 muss zur Auswahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie im zugehörigen Modul 3 konsistent sein.

Geben Sie die Fragestellung der vorliegenden Aufarbeitung von Unterlagen zur Untersuchung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens des zu bewertenden Arzneimittels an. Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben.

Ziel der vorliegenden Nutzenbewertung ist die Bestimmung des Zusatznutzens von Luspatercept (Reblozyl®) bei erwachsenen Patient:innen 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 [3]. Die Bewertung erfolgt auf Basis von Ergebnissen aus randomisiert kontrollierten Studien (Evidenzstufe 1b gemäß § 5 Absatz 6 VerfO) hinsichtlich patientenrelevanter Endpunkte aus den Kategorien Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und Sicherheit, gegenüber der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT), einer bedarfsgerechten Transfusionstherapie mit Erythrozytenkonzentraten in Kombination mit einer Chelattherapie gemäß der Zulassung.

Luspatercept ist ein Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens gemäß § 35a Absatz 1 Satz 11 SGB V (Orphan Drug). Der Orphan-Drug-Status wurde am 20. Mai 2020 durch den Ausschuss für Arzneimittel für seltene Leiden (COMP) bestätigt [4] Das vorliegende Dossier bezieht sich auf die erneute Nutzenbewertung von Luspatercept nach § 35a SGB V; Arzneimittel mit einem neuen Wirkstoff; Zulassung zur Behandlung eines seltenen Leidens nach der

Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rats vom 16. Dezember 1999, nach Überschreitung der 30 Millionen Euro Umsatzgrenze.

4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung

Die Untersuchung der in Abschnitt 4.2.1 benannten Fragestellung soll auf Basis von klinischen Studien vorgenommen werden. Für die systematische Auswahl von Studien für diese Untersuchung sollen Ein- und Ausschlusskriterien für die Studien definiert werden. Dabei ist zu beachten, dass eine Studie nicht allein deshalb ausgeschlossen werden soll, weil keine in einer Fachzeitschrift veröffentlichte Vollpublikation vorliegt. Eine Bewertung der Studie kann beispielsweise auch auf Basis eines ausführlichen Ergebnisberichts aus einem Studienregister/ einer Studienergebnisdatenbank erfolgen, während ein Kongressabstrakt allein in der Regel nicht für eine Studienbewertung ausreicht.

Benennen Sie die Ein- und Ausschlusskriterien für Studien zum medizinischen Nutzen und Zusatznutzen. Machen Sie dabei mindestens Aussagen zur Patientenpopulation, zur Intervention, zur Vergleichstherapie, zu den Endpunkten, zum Studientyp und zur Studiendauer und begründen Sie diese. Stellen Sie die Ein- und Ausschlusskriterien zusammenfassend in einer tabellarischen Übersicht dar. Erstellen Sie dabei für unterschiedliche Themen der Recherche (z. B. unterschiedliche Fragestellungen) jeweils eine separate Übersicht.

Um geeignete Studien für die Beantwortung der in Abschnitt 4.2.1 formulierten Fragestellung zu identifizieren, wurden Ein- und Ausschlusskriterien hinsichtlich der Patientenpopulation, der Intervention, der Vergleichstherapie, der erhobenen Endpunkte und des Studiendesigns definiert. Eine Übersicht der Ein- und Ausschlusskriterien findet sich in Tabelle 4-2.

Es erfolgte darauf basierend eine systematische Literaturrecherche und Studienregistersuche für Luspatercept, um relevante Studien für die Nutzenbewertung zu identifizieren. Studien, die die genannten Kriterien nicht erfüllen, wurden ausgeschlossen.

Tabelle 4-2: Kriterien für den Ein- und Ausschluss von Studien in die Nutzenbewertung

Selektionskriterien	Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien
1 Patientenpopulation	E1 Erwachsene Patient:innen mit transfusionsabhängiger Anämie aufgrund von MDS mit Ringsideroblasten, mit sehr niedrigem, niedrigem oder intermediärem Risiko gemäß IPSS-R oder vergleichbarer Risikoklassifizierung, die auf eine EPO-basierte Therapie nicht zufriedenstellend angesprochen haben oder dafür nicht geeignet sind	A1 Population nicht wie in E1 definiert (d. h. Patienten-population, die nicht der Zulassung von Luspatercept entspricht)
2 Intervention	E2 Luspatercept gemäß Fachinformation [3]	A2 Intervention nicht wie in E2 definiert

Selektionskriterien		Einschlusskriterien		Ausschlusskriterien	
3	Vergleichstherapie	E3	Bedarfsgerechte Transfusionstherapie mit Erythrozytenkonzentraten in Kombination mit einer Chelattherapie gemäß der Zulassung	A3	Die Vergleichstherapie entspricht nicht der zVT
4	Endpunkte	E4	Mindestens ein patientenrelevanter Endpunkt (Mortalität, Morbidität, Lebensqualität, Sicherheit) wurde berichtet (siehe auch Abschnitt 4.2.5.2.2)	A4	Keine patientenrelevanten Endpunkte berichtet
5	Studiendesign	E5	Studie im RCT-Design oder Meta-Analyse aus RCT	A5	Keine Studie im RCT-Design oder daraus abgeleitete Meta-Analyse
6	Studienlänge	E6	Studiendauer ≥ 24 Wochen	A6	Studiendauer < 24 Wochen
7	Ergebnisdarstellung	E7	Berichterstattung liefert ausreichende Informationen zur Beurteilung von Methodik und Ergebnissen in Anlehnung an die CONSORT-Kriterien (z. B. Studienbericht, Volltextpublikation in Fachzeitschriften oder ausführliche Ergebnisdarstellung in Studienregister verfügbar); Ergebnisse stammen von einzelnen Studien oder Meta-Analysen auf Grundlage der Studienrohdaten; Publikation in Deutsch oder Englisch	A7	Berichterstattung liefert keine ausreichenden Informationen zur Beurteilung von Methodik und Ergebnissen (z. B. Konferenzbeitrag); Meta-Analysen auf Grundlage bereits publizierter Studiendaten (Sekundärliteratur, Review); Publikation in anderer Sprache als Deutsch oder Englisch
8	Registereintrag	E8	-	A8	Treffer ist Eintrag aus anderweitig durchsuchtem Register (d. h. clinicaltrials.gov, EU-CTR oder ICTRP) [nur anwendbar auf Treffer aus der Suche in der Literaturdatenbank der Cochrane Library]

CONSORT: *Consolidated Standards of Reporting Trials*; EPO: Erythropoetin; EU-CTR: *EU Clinical Trials Register*; ICTRP: *International Clinical Trials Registry Platform Search Portal*; IPSS-R: *International Prognostic Scoring System-revised*; MDS: Myelodysplastische Syndrome; seit 2022: Myelodysplastische Neoplasien (gemäß WHO-Kriterien); RCT: *Randomized Controlled Trial*; zVT: zweckmäßige Vergleichstherapie

Die Fragestellung der vorliegenden Nutzenbewertung bezieht sich auf das gemäß Zulassung definierte Anwendungsgebiet von Luspatercept bei erwachsenen Patient:innen 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. Die Selektionskriterien wurden dementsprechend gewählt.

Das Selektionskriterium 1 (Patientenpopulation) definiert die relevante Patientenpopulation gemäß der Zulassung von Luspatercept im vorliegenden Anwendungsgebiet [3]. Die zu untersuchende Intervention (Selektionskriterium 2) ist Luspatercept in der zugelassenen Darreichungsform und Dosierung [3]. Die erforderliche Vergleichstherapie (Selektionskriterium 3) beschreibt die zVT gemäß der Festlegung durch den G-BA, dem Zulassungsstatus und der praktischen Anwendung (detaillierte Begründung siehe Modul 3 B Kapitel 3.1). Um für die Nutzenbewertung von Relevanz zu sein, müssen Studien mindestens einen patientenrelevanten Endpunkt aus einer der Kategorien Mortalität, Morbidität, Lebensqualität oder Sicherheit berichten (Selektionskriterium 4; vgl. zu patientenrelevanten Endpunkten auch Abschnitt 4.2.5.2.2). Um eine hinreichende Aussagekraft der Ergebnisse sicherzustellen, wurden ausschließlich Studien im RCT-Design (Evidenzgrad 1b) oder Meta-Analysen aus RCT eingeschlossen (Selektionskriterium 5). Um relevante Behandlungseffekte im Kontext der zugrundeliegenden chronischen Erkrankung nachweisen zu können, wurde eine Studiendauer von mindestens 24 Wochen vorausgesetzt (Selektionskriterium 6). Das Selektionskriterium 7 (Ergebnisdarstellung) beinhaltet die Einschränkung auf Studien, zu denen ausreichende Informationen verfügbar sind, um eine adäquate Bewertung und Einordnung der Ergebnisse sicherzustellen. Das Selektionskriterium 8 (Registereintrag) betrifft ausschließlich Treffer aus anderweitig durchsuchten Registern, die in einer separaten Suche in Studienregistern identifiziert werden (anwendbar auf Treffer aus der Suche in der Literaturdatenbank der Cochrane Library).

4.2.3 Informationsbeschaffung

In den nachfolgenden Abschnitten ist zu beschreiben, nach welcher Methodik Studien identifiziert wurden, die für die Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens in dem in diesem Dokument bewerteten Anwendungsgebiet herangezogen werden. Dies bezieht sich sowohl auf publizierte als auch auf unpublizierte Studien. Die Methodik muss dazu geeignet sein, die relevanten Studien (gemäß den in Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien) systematisch zu identifizieren (systematische Literaturrecherche).

4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

Für die Identifikation der Studien des pharmazeutischen Unternehmers ist keine gesonderte Beschreibung der Methodik der Informationsbeschaffung erforderlich. Die vollständige Auflistung aller Studien, die an die Zulassungsbehörde übermittelt wurden (Zulassungsstudien), sowie aller Studien, für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, erfolgt in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2, jeweils im Unterabschnitt „Studien des pharmazeutischen Unternehmers“. Die Darstellung soll auf Studien mit Patienten in dem Anwendungsgebiet, für das das vorliegende Dokument erstellt wird, beschränkt werden.

4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche

Die Durchführung einer bibliografischen Literaturrecherche ist erforderlich, um sicherzustellen, dass ein vollständiger Studienpool in die Bewertung einfließt.

Eine bibliografische Literaturrecherche muss für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Abschnitt 4.3.1) immer durchgeführt werden. Für indirekte Vergleiche auf Basis von RCT (Abschnitt 4.3.2.1), nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) sowie weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) muss eine bibliografische Literaturrecherche immer dann durchgeführt werden, wenn auf Basis solcher Studien der medizinische Zusatznutzen bewertet wird.

Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die bibliografische Literaturrecherche soll mindestens in den Datenbanken MEDLINE (inklusive „in-process & other non-indexed citations) und EMBASE sowie in der Cochrane-Datenbank „Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)“ durchgeführt werden. Optional kann zusätzlich eine Suche in weiteren themenspezifischen Datenbanken (z. B. CINAHL, PsycINFO etc.) durchgeführt werden.

Die Suche soll in jeder Datenbank einzeln und mit einer für die jeweilige Datenbank adaptierten Suchstrategie durchgeführt werden. Die Suchstrategien sollen jeweils in Blöcken, insbesondere getrennt nach Indikation, Intervention und ggf. Studientypen, aufgebaut werden. Wird eine Einschränkung der Strategien auf bestimmte Studientypen vorgenommen (z. B. randomisierte kontrollierte Studien), sollen aktuelle validierte Filter hierfür verwendet werden. Alle Suchstrategien sind in Anhang 4-A zu dokumentieren.

Beschreiben Sie nachfolgend für alle durchgeführten Recherchen, in welchen Datenbanken eine bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde. Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben. Geben Sie auch an, wenn bei der Recherche generelle Einschränkungen vorgenommen wurden (z. B. Sprach- oder Jahreseinschränkungen), und begründen Sie diese.

Die bibliografische Literaturrecherche für das zu bewertende Arzneimittel Luspatercept wurde am 03. April 2023 in den Datenbanken MEDLINE (inklusive „Epub Ahead of Print, In-Process, In-Data-Review & Other Non-Indexed Citations and Daily“), EMBASE und The Cochrane Library (*Cochrane Central Register of Controlled Trials*) entsprechend der in Abschnitt 4.2.1 formulierten Fragestellung und den in Abschnitt 4.2.2 definierten Ein- und Ausschlusskriterien durchgeführt. Die Suche wurde in jeder Datenbank einzeln und mit einer jeweils adaptierten Suchstrategie durchgeführt, welche in Anhang 4-A detailliert dokumentiert ist. In MEDLINE und EMBASE wurde die Suche mittels eines validierten Suchfilters auf RCT eingeschränkt. Für die Suche in der Cochrane Datenbank wurde der Suchblock nach der Intervention auf die Kategorie „Trials“ eingeschränkt. Die Suchstrategie wurde weder zeitlich noch sprachlich eingeschränkt.

4.2.3.3 Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

Eine Suche in öffentlich zugänglichen Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken ist grundsätzlich durchzuführen, um sicherzustellen, dass laufende Studien sowie abgeschlossene Studien auch von Dritten vollständig identifiziert werden und in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken vorliegende Informationen zu Studienmethodik und –ergebnissen in die Bewertung einfließen.

Eine Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken muss für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Abschnitt 4.3.1) immer durchgeführt werden. Für indirekte Vergleiche auf Basis von RCT (Abschnitt 4.3.2.1), nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) sowie weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) muss eine Suche in Studienregistern sowie Studienergebnisdatenbanken immer dann durchgeführt werden, wenn auf Basis solcher Studien der medizinische Zusatznutzen bewertet wird.

Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die Suche soll mindestens in den Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken clinicaltrials.gov (www.clinicaltrials.gov), EU Clinical Trials Register (EU-CTR, www.clinicaltrialsregister.eu), International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (ICTRP Search Portal), Suchportal der WHO, Clinical Data Suchportal der European Medicines Agency (https://clinicaldata.ema.europa.eu) sowie dem Arzneimittel-Informationssystem (AMIS, https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/arzneimittel-informationssystem/index.html) durchgeführt werden. Optional kann zusätzlich eine Suche in weiteren themenspezifischen Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken (z. B. krankheitsspezifische Studienregister oder Studienregister einzelner pharmazeutischer Unternehmen) durchgeführt werden. Die Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken anderer pharmazeutischer Unternehmer ist insbesondere bei indirekten Vergleichen sinnvoll, wenn Studien zu anderen Arzneimitteln identifiziert werden müssen.

Die Suche soll in jedem Studienregister/ Studienergebnisdatenbank einzeln und mit einer für das jeweilige Studienregister/ Studienergebnisdatenbank adaptierten Suchstrategie durchgeführt werden. Die Suche soll abgeschlossene, abgebrochene und laufende Studien erfassen. Alle Suchstrategien sind in Anhang 4-B zu dokumentieren.

Für Clinical Data (Suchportal der European Medicines Agency) und das Arzneimittel-Informationssystem (AMIS) genügt hingegen die Suche nach Einträgen mit Ergebnisberichten zu Studien, die bereits anderweitig (z.B. über die bibliografische Literaturrecherche und Studienregistersuche) identifiziert wurden. Eine Dokumentation der zugehörigen Suchstrategie ist nicht erforderlich.

Beschreiben Sie nachfolgend für alle durchgeführten Recherchen, in welchen Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken die Suche durchgeführt wurde. Begründen Sie dabei Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben. Geben Sie auch an, wenn bei der

Recherche generelle Einschränkungen vorgenommen wurden (z. B. Jahreseinschränkungen), und begründen Sie diese.

Die Suche nach Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel Luspatercept in Studienregistern wurde am 03. April 2023 in den Studienregistern clinicaltrials.gov, *EU Clinical Trials Register* (EU-CTR) und dem Suchportal der *International Clinical Trials Registry Platform* (ICTRP) entsprechend der in Abschnitt 4.2.1 definierten Fragestellung und den Ein- und Ausschlusskriterien gemäß Abschnitt 4.2.2 durchgeführt. Die Suche wurde in jedem Studienregister einzeln und mit einer jeweils adaptierten Suchstrategie durchgeführt.

Um die Vollständigkeit der Ergebnisdarstellung der identifizierten relevanten Studien zu überprüfen, wurde anschließend in den Studienergebnisdatenbanken der *European Medicines Agency* (EMA) (Clinical Data) und des Arzneimittelinformationssystems (AMIce) nach den aus der bibliografischen Literaturrecherche und der Recherche in Studienregistern identifizierten, relevanten Studien gezielt gesucht. Als Suchbegriffe wurden verschiedene Varianten der Intervention und Studienidentifikationsnummern verwendet.

Die Recherchestrategie wurde weder zeitlich, sprachlich noch anhand des Status der Studie eingeschränkt. Eine detaillierte Dokumentation der Suchen in den Studienregistern clinicaltrials.gov, EU-CTR und dem Suchportal ICTRP befindet sich in Anhang 4-B.

4.2.3.4 Suche auf der Internetseite des G-BA

Die Internetseite des G-BA ist grundsätzlich zu durchsuchen, um sicherzustellen, dass alle vorliegenden Daten zu Studienmethodik und –ergebnissen von relevanten Studien in die Bewertung einfließen.

Auf der Internetseite des G-BA werden Dokumente zur frühen Nutzenbewertung nach §35a SGB V veröffentlicht. Diese enthalten teilweise anderweitig nicht veröffentlichte Daten zu Studienmethodik und –ergebnissen[2]. Solche Daten sind dabei insbesondere in den Modulen 4 der Dossiers pharmazeutischer Unternehmer, in IQWiG-Nutzenbewertungen sowie dem Beschluss des G-BA einschließlich der Tragenden Gründe und der Zusammenfassenden Dokumentation zu erwarten.

Die Suche auf der Internetseite des G-BA muss für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Abschnitt 4.3.1) immer durchgeführt werden. Für indirekte Vergleiche auf Basis von RCT (Abschnitt 4.3.2.1), nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) sowie weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) muss eine Suche auf der G-BA Internetseite immer dann durchgeführt werden, wenn auf Basis solcher Studien der medizinische Zusatznutzen bewertet wird. Die Suche ist dann sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie durchzuführen. Es genügt die Suche nach Einträgen zu Studien, die bereits anderweitig (z.B. über die bibliografische Literaturrecherche und

[2] Köhler M, Haag S, Biester K, Brockhaus AC, McGauran N, Grouven U, Kölsch H, Seay U, Hörn H, Moritz G, Staeck K, Wieseler B. Information on new drugs at market entry: retrospective analysis of health technology assessment reports, journal publications, and registry reports. BMJ 2015;350:h796.

Studienregistersuche) identifiziert wurden. Eine Dokumentation der zugehörigen Suchstrategie ist nicht erforderlich.

Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Beschreiben Sie nachfolgend das Vorgehen für die Suche. Benennen Sie die Wirkstoffe und die auf der Internetseite des G-BA genannten zugehörigen Vorgangsnummern, zu denen Sie eine Suche durchgeführt haben.

Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben.

Die Internetseite des G-BA wurde am 04. April 2023 nach der Intervention („Luspatercept“), Indikation („Myelodysplastische Syndrome“, „MDS“) sowie den Studiennamen und -nummern („MEDALIST“, „NCT02631070“, „ACE-536-MDS-001“), die im Rahmen der bibliografischen Literaturrecherche und/oder der Suche in Studienregistern und Studienergebnisdatenbanken als relevant identifiziert wurden, durchsucht.

4.2.3.5 Selektion relevanter Studien

Beschreiben Sie das Vorgehen bei der Selektion relevanter Studien aus dem Ergebnis der in den Abschnitten 4.2.3.2, 4.2.3.3 und 4.2.3.4 beschriebenen Rechercheschritte. Begründen Sie das Vorgehen, falls die Selektion nicht von zwei Personen unabhängig voneinander durchgeführt wurde.

Die Selektion relevanter Studien aus den Ergebnissen der bibliografischen Literaturrecherche sowie der Suche in Studienregistern wurde anhand der folgenden Schritte nacheinander von zwei Personen unabhängig voneinander durchgeführt. Sofern sich bezüglich des Ein- und Ausschlusses von Treffern abweichende Beurteilungen ergaben, wurden diese im abschließenden Konsensverfahren durch die beiden beteiligten Personen geklärt.

Als relevant identifizierte Studien wurden durch gezielte Suche in den Studienergebnisdatenbanken (EMA Clinical Data und AMIce) sowie auf der Internetseite des G-BA auf Vollständigkeit hinsichtlich der Verfügbarkeit relevanter Informationen und Studienergebnisse überprüft.

Bibliografische Literaturrecherche

Die Selektion relevanter Studien aus den Ergebnissen der bibliografischen Literaturrecherche erfolgte in einem vierstufigen Prozess:

1. Entfernung von Duplikaten

2. Ausschluss von Referenzen, bei denen klar erkennbar war, dass es sich um keine Berichterstattungen handelt, welche ausreichende Informationen zur Beurteilung der Methodik und Ergebnissen liefern

3. Ausschluss nicht relevanter Ergebnisse durch Titel- und Abstract-Screening anhand der in Abschnitt 4.2.2 definierten Ein- und Ausschlusskriterien; Ergebnisse, die nicht eindeutig

anhand des Titels und/oder Abstracts ausgeschlossen werden konnten, wurden im 4. Schritt überprüft; ausgeschlossene Meta-Analysen wurden zusätzlich auf die Darstellung relevanter Studien geprüft

4. Ausschluss nicht relevanter Ergebnisse nach Volltext-Screening

Suche in Studienregistern

Zur Selektion relevanter Studien aus den Ergebnissen der Suche in Studienregistern wurden in einem ersten Schritt solche Studienregistereinträge ausgeschlossen, die den in Abschnitt 4.2.2 festgelegten Einschlusskriterien nicht entsprachen. Grundlage dieser Einschätzung waren alle in den Studienregistern hinterlegten Informationen. Die Selektion relevanter Studien erfolgte für jedes Studienregister einzeln.

4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise

Zur Bewertung der Aussagekraft der im Dossier vorgelegten Nachweise sollen Verzerrungsaspekte der Ergebnisse für jede eingeschlossene Studie beschrieben werden, und zwar separat für jeden patientenrelevanten Endpunkt. Dazu sollen insbesondere folgende endpunktübergreifende (A) und endpunktspezifische (B) Aspekte systematisch extrahiert werden (zur weiteren Erläuterung der einzelnen Aspekte siehe Bewertungsbogen in Anhang 4-F):

<u>A: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Studienebene</u>

– Erzeugung der Randomisierungssequenz *(bei randomisierten Studien)*
– Verdeckung der Gruppenzuteilung *(bei randomisierten Studien)*
– zeitliche Parallelität der Gruppen *(bei nicht randomisierten vergleichenden Studien)*
– Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. Berücksichtigung prognostisch relevanter Faktoren *(bei nicht randomisierten vergleichenden Studien)*
– Verblindung des Patienten sowie der behandelnden Personen
– ergebnisgesteuerte Berichterstattung
– sonstige Aspekte

<u>B: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Endpunktebene</u>

– Verblindung der Endpunkterheber
– Umsetzung des ITT-Prinzips
– ergebnisgesteuerte Berichterstattung
– sonstige Aspekte

Für randomisierte Studien soll darüber hinaus das Verzerrungspotenzial bewertet und als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft werden. Ein niedriges Verzerrungspotenzial liegt dann vor, wenn mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden kann, dass die Ergebnisse relevant verzerrt sind. Unter einer relevanten Verzerrung ist zu verstehen, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

Eine zusammenfassende Bewertung der Verzerrungsaspekte soll nicht für nicht randomisierte Studien erfolgen.

Für die Bewertung eines Endpunkts soll für randomisierte Studien zunächst das Verzerrungspotenzial endpunktübergreifend anhand der unter A aufgeführten Aspekte als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft werden. Falls diese Einstufung als „hoch“ erfolgt, soll das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt in der Regel auch als „hoch“ bewertet werden, Abweichungen hiervon sind zu begründen. Ansonsten sollen die unter B genannten endpunktspezifischen Aspekte Berücksichtigung finden.

Eine Einstufung des Verzerrungspotenzials des Ergebnisses für einen Endpunkt als „hoch“ soll nicht zum Ausschluss der Daten führen. Die Klassifizierung soll vielmehr der Diskussion heterogener Studienergebnisse und der Einschätzung der Aussagekraft der Nachweise dienen. Für nicht randomisierte Studien können für solche Diskussionen einzelne Verzerrungsaspekte herangezogen werden.

Beschreiben Sie die für die Bewertung der Verzerrungsaspekte und des Verzerrungspotenzials eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.

Die eingeschlossenen, relevanten Studien wurden hinsichtlich ihrer Aussagekraft anhand der zur Verfügung stehenden Informationen (Studienberichte und Publikationen) bewertet.

Bewertung des Verzerrungspotentials

Die Bewertung des Verzerrungspotentials erfolgte sowohl auf Studienebene als auch auf Endpunktebene mithilfe der Bewertungsbögen in Anhang 4-F gemäß den obenstehenden Vorgaben der Modulvorlage.

Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Studienebene

In einem ersten Schritt wurde das endpunktübergreifende Verzerrungspotential anhand der folgenden Komponenten als „hoch“ oder „niedrig“ bewertet:

- Erzeugung der Randomisierungssequenz
- Verdeckung der Gruppenzuteilung
- Verblindung der Patient:innen sowie der behandelnden Personen
- ergebnisgesteuerte Berichterstattung
- sonstige Aspekte

Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Endpunktebene

Bei einem hohen Verzerrungspotential auf Studienebene ist davon auszugehen, dass auch die Endpunkte hoch verzerrt sind, sodass auch hier eine Einstufung des Verzerrungspotentials als

„hoch“ vorgenommen wurde. (In Ausnahmen kann das Verzerrungspotential auf Endpunktebene aber auch trotz hoher Verzerrung auf Studienebene „niedrig“ sein; solche Fälle bedürfen einer entsprechenden Begründung.)

Bei einem niedrigen Verzerrungspotential auf Studienebene wurde für jeden Endpunkt einzeln das Verzerrungspotential auf Endpunktebene gemäß den folgenden Aspekten geprüft:

- Verblindung der Endpunkterheber:innen
- Umsetzung des ITT-Prinzips
- Ergebnisgesteuerte Berichterstattung
- sonstige Aspekte

Die Einstufungen der Verzerrungspotentiale auf Studien- und Endpunktebene dienen der Diskussion heterogener Studienergebnisse und der Bewertung von deren Aussagesicherheit. Ein Ausschluss von Ergebnissen ausschließlich aufgrund eines hohen Verzerrungspotentials fand nicht statt.

Eine detaillierte Bewertung der Verzerrungspotentiale ist im Anhang 4-F dargestellt.

4.2.5 Informationssynthese und -analyse

4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien

Das Design und die Methodik der eingeschlossenen Studien soll in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2, jeweils in den Unterabschnitten „Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien“ und den dazugehörigen Anhängen, dargestellt werden. Die Darstellung der Studien soll für randomisierte kontrollierte Studien mindestens die Anforderungen des CONSORT-Statements erfüllen (Items 2b bis 14, Informationen aus dem CONSORT-Flow-Chart)[3]. Die Darstellung nicht randomisierter Interventionsstudien und epidemiologischer Beobachtungsstudien soll mindestens den Anforderungen des TREND-[4] bzw. STROBE-Statements[5] folgen. Design und Methodik weiterer Untersuchungen sollen gemäß den verfügbaren Standards dargestellt werden.

Beschreiben Sie, nach welchen Standards und mit welchen Informationen (Items) Sie das Design und die Methodik der eingeschlossenen Studien in Modul 4 dargestellt haben. Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben.

[3] Schulz KF, Altman DG, Moher D. CONSORT 2010 statement: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. BMJ 2010; 340: c332.
[4] Des Jarlais DC, Lyles C, Crepaz N. Improving the reporting quality of nonrandomized evaluations of behavioral and public health interventions: the TREND statement. Am J Publ Health 2004; 94(3): 361-366.
[5] Von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gøtsche PC, Vandenbroucke JP. The strengthening the reporting of observational studies in epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. Ann Intern Med 2007; 147(8): 573-577.

Die Darstellung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studie erfolgte anhand der Empfehlungen des CONSORT-Statements 2010 (Items 2b bis 14). Das CONSORT-Statement enthält Angaben zur Methodik (Studienhypothesen, Ein- und Ausschlusskriterien, Interventionen, Endpunkte, Gruppenzuteilung, Verblindung und statistische Methodik) und dem Patientenfluss.

Eine detaillierte Beschreibung inklusive eines Flow-Charts, das den Patientenfluss veranschaulicht, befindet sich in Anhang 4-E.

4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien

Die Ergebnisse der einzelnen Studien sollen in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 in den entsprechenden Unterabschnitten zunächst für jede eingeschlossene Studie separat dargestellt werden. Die Darstellung soll die Charakteristika der Studienpopulationen sowie die Ergebnisse zu allen in den eingeschlossenen Studien berichteten patientenrelevanten Endpunkten (Verbesserung des Gesundheitszustands, Verkürzung der Krankheitsdauer, Verlängerung des Überlebens, Verringerung von Nebenwirkungen, Verbesserung der Lebensqualität) umfassen. Anforderungen an die Darstellung werden in den Unterabschnitten beschrieben.

Benennen Sie die Patientencharakteristika und patientenrelevanten Endpunkte, die in den relevanten Studien erhoben wurden. Begründen Sie, wenn Sie von den oben benannten Vorgaben abgewichen sind. Beschreiben Sie für jeden Endpunkt, warum Sie ihn als patientenrelevant einstufen, und machen Sie Angaben zur Validität des Endpunkts (z. B. zur Validierung der eingesetzten Fragebögen). Geben Sie für den jeweiligen Endpunkt an, ob unterschiedliche Operationalisierungen innerhalb der Studien und zwischen den Studien verwendet wurden. Benennen Sie die für die Bewertung herangezogene(n) Operationalisierung(en) und begründen Sie die Auswahl. Beachten Sie bei der Berücksichtigung von Surrogatendpunkten Abschnitt 4.5.4.

Sofern zur Berechnung von Ergebnissen von Standardverfahren und –software abgewichen wird (insbesondere beim Einsatz spezieller Software oder individueller Programmierung), sind die Berechnungsschritte und ggf. verwendete Software explizit abzubilden. Insbesondere der Programmcode ist in lesbarer Form anzugeben.

Für die vorliegende Nutzenbewertung steht mit der Zulassungsstudie MEDALIST eine relevante RCT für einen direkten Vergleich von Luspatercept mit der zVT zur Verfügung (vgl. Abschnitt 4.3.1.1).

4.2.5.2.1 Patientencharakteristika

In der Studie MEDALIST wurde Luspatercept im Vergleich zu Placebo ergänzt durch *Best Supportive Care* (BSC) zur Behandlung erwachsener Patient:innen 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, untersucht. In die Studie eingeschlossene Patient:innen wurden anhand der folgenden Patientencharakteristika, die zu Studienbeginn erhoben wurden, charakterisiert.

- **Demographische Charakteristika:**
  - Alter
  - Geschlecht
  - Abstammung
  - Gewicht
  - Größe
  - Body Mass Index (BMI)
  - Geografische Region
- **Erkrankungscharakteristika:**
  - Zeit seit ursprünglicher MDS-Diagnose zu Baseline
  - Ringsideroblasten-Status zu Baseline (≥ 15 % der Gesamtzahl erythroider Zellen im Knochenmark)
  - WHO-Klassifikation der MDS (MDS RARS, MDS RCMD, andere)
  - IPSS-R-Klassifizierung zu Baseline (sehr niedrig, niedrig, intermediär, hoch; Stratifizierungsfaktor)
  - Mutation der *Splicing factor 3B subunit 1* (SF3B1) (mutiert, nicht mutiert)
  - Transfusionslast zu Baseline (bezogen auf die letzten 8 Wochen und bezogen auf die letzten 16 Wochen vor Therapiebeginn)
  - *Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG) Performance-Status zu Baseline
- **Behandlungsverlauf der MDS:**
  - Vorherige ESA-Therapie
  - Vorherige Therapie mit Granulozyten-Kolonie-stimulierendem Faktor (G*ranulocyte Colony-Stimulating Factor* [G-CSF])/Granulozyten-Makrophagen-Kolonie-stimulierendem Faktor (*Granulocyte-Macrophage Colony-Stimulating Factor* [GM-CSF])
  - Vorherige Therapie mit Eisenchelatoren
- **Laborparameter:**
  - Hb-Wert zu Baseline
  - Serum-Ferritin-Wert zu Baseline
  - Serum-EPO zu Baseline

  - Nierenfunktion zu Baseline (gemessen als Kreatinin-Clearance)
  - Thrombozytenzahl zu Baseline
  - Absolute Neutrophilenzahl (*Absolute Neutrophil Count* [ANC]) zu Baseline
- **Komorbiditäten:**
  - Kardiovaskuläre Komorbiditäten (dargestellt als *Major Adverse Cardiac Events* [MACE]-Ereignisse)

4.2.5.2.2 Patientenrelevante Endpunkte

Als patientenrelevant wird verstanden, „wie eine Patientin oder ein Patient fühlt, ihre oder seine Funktionen und Aktivitäten wahrnehmen kann oder ob sie oder er überlebt“ [12].

Folgende patientenrelevante Endpunkte wurden in der Studie MEDALIST erhoben und werden zur Bewertung des Zusatznutzens herangezogen:

- **Mortalität**
  - Todesfälle
- **Morbidität**
  - Transfusionsfreiheit
  - Symptomatik gemäß *European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality-of-Life Questionnaire Core Module* (EORTC QLQ-C30)
- **Lebensqualität**
  - Gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß EORTC QLQ-C30
- **Sicherheit**
  - Unerwünschte Ereignisse (UE), insbesondere schwerwiegende UE (SUE), schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) und zum Therapieabbruch führende UE, einschließlich einer Differenzierung nach SOC und PT gemäß MedDRA

Zusätzlich werden im Dossier u. a. Ergebnisse zur Regulation der Erythropoese, zur Kontrolle der Eisenüberladung, zur Lebensqualität gemäß QoL-E und zu Hospitalisierungen dargestellt.

Es folgt eine detaillierte Beschreibung der einzelnen in der Studie MEDALIST erhobenen Endpunkte mit Angaben zur Patientenrelevanz, Validität und Operationalisierung.

Mortalität

Patientenrelevanz

Im vorliegenden Anwendungsgebiet sind Patient:innen mit transfusionsabhängiger Anämie aufgrund von Niedrigrisiko-MDS umfasst. Im Gegensatz zu fortgeschrittenen Stadien (Hochrisiko-MDS) ist die Überlebensprognose bei Patient:innen mit Niedrigrisiko-MDS vergleichsweise gut und auch das Risiko einer Progression in eine akute myeloische Leukämie (AML) ist relativ gering [13]. Daher ist bei Patient:innen mit Niedrigrisiko-MDS das primäre Therapieziel die Behandlung der Zytopenie(n), vorrangig der Anämie, und somit die Verbesserung des klinischen Zustands, um die damit assoziierte Morbidität und Beeinträchtigung der Lebensqualität zu minimieren und die Autonomie der Patient:innen zu erhalten [2, 14, 15]. Mortalität ist allgemein als patientenrelevanter Endpunkt anerkannt. Die Patientenrelevanz wurde zudem vom G-BA im Beratungsgespräch zu Luspatercept bestätigt [16].

Validität und Operationalisierung

Das Auftreten von Todesfällen stellt einen harten, etablierten Endpunkt dar, der objektiv erfasst werden kann und als valide einzustufen ist.

Operationalisiert wird die Mortalität anhand des Anteils der Todesfälle (unabhängig von der Todesursache) im Zeitraum von der Randomisierung bis einschließlich Woche 24. Als Behandlungseffekt wird das unter Berücksichtigung der für die Randomisierung verwendeten Stratifizierungsfaktoren mittels Mantel-Haenszel-Methode geschätzte relative Risiko betrachtet.

Ergänzend wird das Gesamtüberleben über den gesamten Studienzeitraum bis zum Studienende dargestellt (vgl. Abschnitt 0).

Morbidität

Transfusionsfreiheit

Patientenrelevanz

Zentraler Bestandteil der Therapie einer symptomatischen Anämie ist die supportive Behandlung mit EK-Transfusionen, welche in Abhängigkeit vom klinischen Zustand (dynamisch bestimmt durch Symptome, Alter, Erkrankungsstadium, individuelle Patientenbiologie, Komorbiditäten) der Patient:innen verabreicht werden [2]. Die Transfusionstherapie ist zwar notwendig, um die Anämie-Symptome temporär zu vermeiden, birgt aber das Risiko teils schwerwiegender Folgekomplikationen und vermag keine stabile Linderung der Anämie zu bewirken. Außerdem geht die Transfusionstherapie mit erheblichen psychosozialen und zeitlichen Belastungen für Patient:innen einher und stellt nur eine unzureichende therapeutische Maßnahme dar:

- Die Transfusionsabhängigkeit ist ein negativer Prognosefaktor für das Gesamtüberleben. Demgegenüber hat sich gezeigt, dass das Erreichen einer Transfusionsunabhängigkeit mit einem verbesserten Gesamtüberleben assoziiert ist [17-22]. Patient:innen in der Studie

MEDALIST, die innerhalb der primären Behandlungsphase von 24 Wochen erfolgreich auf die Behandlung mit Luspatercept ansprachen (definiert als Transfusionsfreiheit von ≥ 8 Wochen oder Erreichen eines erythroiden Ansprechens gemäß mHI-E-Kriterien), zeigten insgesamt ein längeres Gesamtüberleben [23].

- Jede EK-Transfusion ist mit dem Risiko für eine Reihe von akut und verzögert auftretenden Nebenwirkungen, wie allergischen Reaktionen (Ausschlag, anaphylaktischer Schock) und Folgekomplikationen, beispielsweise der Ausbildung von Alloantikörpern, verbunden [17, 24]. Zudem besteht trotz intensiver Überwachung auch in Deutschland ein latentes Restrisiko für transfusionsbedingte virale (z. B. mit dem Humanen Immundefizienz-Virus (HIV), Hepatitis B, C oder E) und bakterielle (z. B. mit *Staphylococcus aureus*) Infektionen [24, 25]. Für Patient:innen bedeutet dies eine zusätzliche Einschränkung ihres allgemeinen Befindens und Gesundheitszustandes sowie ihrer Lebensqualität [25]. Das Risiko für Nebenwirkungen und Komplikationen ist bei MDS-Patient:innen aufgrund der regelmäßigen Exposition sowie aufgrund von Komorbiditäten, des fortgeschrittenen Alters, eingeschränkter Immunfunktion und Neutropenie besonders hoch [17]. Dauerhafte EK-Transfusionen können außerdem zu einer sekundären Eisenüberladung (sekundäre Hämosiderose) und toxischen Ablagerungen in verschiedenen Organen führen, die Organschäden oder Organversagen nach sich ziehen und sogar zum Tode führen können [14, 26, 27]. Eine Eisenüberladung geht zudem mit einer Verschlechterung der Überlebensprognose einher [20, 22, 28].

- Die Gefahr einer transfusionsbedingten sekundären Hämosiderose macht eine zusätzliche Therapie mit Eisenchelatoren notwendig, um Eisenablagerungen in den Organen entgegenzuwirken, das Eisengleichgewicht aufrecht zu erhalten und Organschäden vorzubeugen. Die Anwendung von Eisenchelatoren ist jedoch auch selbst mit dem Risiko von zum Teil schwerwiegenden Nebenwirkungen verbunden und kann die Lebensqualität der Patient:innen negativ beeinflussen [27, 29, 30]. Insbesondere das Auftreten von Nierenschäden (Deferoxamin, Deferasirox), Hepatopathien (Deferasirox) sowie Okulo- und Ototoxizität (Deferoxamin, Deferasirox) gestalten den Einsatz nicht ganz unproblematisch [14, 27, 31-33]. Darüber hinaus ist auch die Eisenchelattherapie mit einem erheblichen zeitlichen Aufwand für Patient:innen verbunden; beispielsweise beträgt die Mindestapplikationsdauer für Deferoxamin 8 Stunden und die Anwendung von Deferasirox macht wöchentliche Kreatininkontrollen nötig, um eine potenzielle Nephrotoxizität auszuschließen [34].

- Weiterhin vermag die Transfusionstherapie mit EK keine anhaltende, stabile Korrektur der Hb-Werte und somit keine andauernde Linderung der Anämie-Symptomatik zu erreichen (transienter Effekt). Nach Verabreichung der EK-Transfusion fühlen sich Patient:innen aufgrund erhöhter Hb-Werte initial zwar gut, jedoch fallen die Hb-Werte schnell wieder ab. Das regelmäßige Absinken der Hb-Werte ist mit dem Risiko von Anämie-Symptomen (z. B. Fatigue) und Anämie-bedingten Schäden (bspw. Verschlechterung von Komorbiditäten und des Gesundheitszustands) verbunden. Diese Schwankungen der Hb-

Werte sind für Patient:innen in entsprechenden Energieniveaus spürbar, welche sich auf den Allgemeinzustand und die Lebensqualität auswirken [35, 36].

- Eine Transfusionstherapie geht insgesamt mit diversen psychosozialen Belastungen und einem erheblichen Zeitaufwand einher, der die Teilnahme von MDS-Patient:innen an sozialen Aktivitäten, z. B. im Rahmen der Familie, stark einschränken kann. Der zeitliche Aufwand zur Verabreichung einer EK-Transfusion beträgt mehrere Stunden und ist häufig gleichzeitig mit einem großen organisatorischen Aufwand für die Patient:innen verbunden. Zudem sind MDS-Patient:innen, aufgrund ihres erhöhten Erkrankungsalters und vorliegenden Komorbiditäten, häufig auf die Hilfe anderer Personen angewiesen – sowohl um die regelmäßigen Transfusionstermine wahrnehmen zu können, als auch bei der Ausübung alltäglicher Aktivitäten. Dadurch wird die Autonomie der Patient:innen erheblich beschnitten [17, 36-38]. Die Symptome der Anämie, die zeitliche Belastung der Therapie sowie die Einschränkungen in der Autonomie können sich negativ auf das Wohlbefinden der Patient:innen auswirken und spiegeln sich deutlich in Erhebungen zur Lebensqualität von MDS-Patient:innen wider [38-40]. Hinzu kommen MDS-assoziierte Ängste (z. B. bezüglich Risiken der Transfusionstherapie mit Fremdblut), Depressionen, Schlaf- und Konzentrationsstörungen, die weitere psychosoziale und emotionale Belastungen darstellen [17, 35, 38-42].

Durch die Korrektur des Erythrozyten-Reifungs-Defekts wird die chronische Anämie bei MDS gezielt behandelt, wodurch die typischen Anämie-Symptome gemildert oder eliminiert werden können. MDS-Patient:innen profitieren sowohl von einer Reduktion der Transfusionslast als auch insbesondere von einer vollständigen Transfusionsfreiheit, da durch diese einerseits die Symptome der Anämie und andererseits die direkten und verzögert einsetzenden Belastungen und Komplikationen der Transfusionstherapie gemildert bzw. vermieden werden können [2, 15]. Gleichzeitig kann das Wohlbefinden der Patient:innen gesteigert werden, indem der enorme zeitliche Aufwand der Transfusionstherapie reduziert wird und die Autonomie der Patient:innen verbessert wird. Das Erreichen einer Transfusionsfreiheit ist – insbesondere auch vor dem chronischen Hintergrund der Erkrankung – langfristig eines der zentralen, patienten-relevanten Ziele der Therapie bei Niedrigrisiko-MDS und wird für die Bemessung des Therapieerfolgs in klinischen Studien empfohlen [14, 15, 43].

Zudem weist die Bundesärztekammer (BÄK) unabhängig von den vorgenannten Aspekten sowohl in ihrer Querschnitts-Leitlinie zur Therapie mit Blutkomponenten und Plasmaderivaten als auch in der Richtlinie Hämotherapie auf die Notwendigkeit eines restriktiven Einsatzes von EK-Transfusionen hin. Wenn möglich, sind kausale oder andere, gleichwertige Therapien einer Transfusionstherapie immer vorzuziehen. Die Eignung anderer Maßnahmen ist vor der Substitutionsbehandlung mit EK zu prüfen [10, 11]. Diese Handlungsanweisungen betonen die äußerste Relevanz der Vermeidung und Verminderung von EK-Transfusionen.

Im Rahmen der Erstbewertung von Luspatercept als Orphan Drug (D-561) wurde während der mündlichen Anhörung die Patientenrelevanz der Transfusionsfreiheit thematisiert. Führende klinische Experten im Anwendungsgebiet sind sich einig, dass eine Transfusionsfreiheit – unabhängig von anderen Faktoren der Erkrankung – einen großen Gewinn für die Lebens-

qualität bedeutet [44]. Für MDS-Patient:innen im Anwendungsgebiet von Luspatercept seien „die Transfusion von Erythrozytenkonzentraten zunächst subjektiv ihr allergrößtes Problem, […]“ [44]. Deshalb empfinden MDS-Patient:innen durch die Transfusionsfreiheit eine Befreiung, da sie keine Transfusionstermine mehr wahrnehmen müssen und ihren Alltag deutlich flexibler gestalten können [44]. Dabei wird ein transfusionsfreier Zeitraum von 24 Wochen als „klinisch absolut effektiver und [für MDS-Patient:innen] spürbarer Effekt“ betrachtet [44]. Zudem wird laut den klinischen Experten beobachtet, dass Patient:innen auch eine Reduktion der Transfusionslast bereits als eine Befreiung empfinden [44]. Diese Beobachtung aus dem klinischen Alltag verdeutlicht, dass jegliche Reduktion der Transfusionslast patientenrelevant ist und unterstreicht den Wert der Transfusionsfreiheit für Patient:innen, die ansonsten etwa alle 14 Tage mit EK transfundiert werden müssen.

Dementsprechend stellte der G-BA im Rahmen des Nutzenbewertungsverfahrens zu Luspatercept als Orphan Drug fest, dass die Transfusionsfreiheit ≥ 24 Wochen einen patientenrelevanten Endpunkt im vorliegenden Anwendungsgebiet der Niedrigrisiko-MDS darstellen kann [39]. Diese Einschätzung wurde im Beratungsgespräch zu Luspatercept, welches im Rahmen der Wiedereinreichung eines Nutzendossiers nach Überschreitung der 30 Millionen Euro Umsatzgrenze stattfand, durch den G-BA bestätigt [45].

Konsistent dazu hat der G-BA in weiteren Nutzenbewertungsverfahren zu den Wirkstoffen Pegcetacoplan (D-770), Glasdegib (D-565) und Venetoclax (D-696) eine langfristige bzw. nachhaltige Vermeidung von Transfusionen als patientenrelevantes Therapieziel für häufig transfundierte Patient:innen anerkannt, wenn dadurch eine Kontrolle der Anämie und von Anämie-bedingten Symptomen bei gleichzeitigem Verzicht auf Transfusionen erreicht wird [7-9]. Hierbei wurden 24 Wochen als ein geeigneter Zeitraum zum Nachweis der langfristigen bzw. nachhaltigen Vermeidung von Transfusionen anerkannt.

Folglich ist die langfristige Transfusionsfreiheit (≥ 24 Wochen) für Patient:innen mit Niedrigrisiko-MDS als patientenrelevanter Endpunkt zu betrachten. Signifikante Effekte bei diesem Endpunkt sind deshalb geeignet und hinreichend, um im vorliegenden Anwendungsgebiet von Luspatercept einen Zusatznutzen zu begründen.

Validität und Operationalisierung

Das Erreichen einer Transfusionsfreiheit ist ein etablierter Endpunkt im Anwendungsgebiet der Niedrigrisiko-MDS, der seit der ersten Veröffentlichung der *International Working Group* (IWG) zur Bemessung klinisch relevanter Therapieerfolge fester Bestandteil dieser Ansprechkriterien ist [15, 43, 46]. Auch im Rahmen von Zulassungsverfahren wurde dieser Endpunkt seitens der EMA bereits zur Bewertung des medizinischen Nutzens herangezogen [47]. Der Endpunkt Transfusionsfreiheit wird somit als valide und geeignet zur Ableitung eines Zusatznutzens eingestuft.

Die Auswertung der Transfusionsfreiheit basiert auf der primären Behandlungsphase und bezieht sich auf den Anteil der Patient:innen, die über eine Dauer von mindestens 24 Wochen keine Transfusionen erhalten haben, d. h. Patient:innen, deren gesamter Behandlungszeitraum bis einschließlich Woche 24 transfusionsfrei war. Als Schätzer des Behandlungseffekts wird

das relative Risiko gemäß der Methode von Mantel-Haenszel mit Adjustierung für die Stratifizierungsfaktoren der Randomisierung dargestellt.

Zusätzliche Analysen, unter anderem zur mittleren Änderung der Hb-Werte, zum Erreichen eines erythroiden Ansprechens gemäß modifizierter HI-E (*Hematologic Improvement-Erythroid*)-Kriterien der IWG sowie zur Transfusionsfreiheit über einen längeren Zeitraum (unter Einbezug des Behandlungszeitraums bis einschließlich Woche 48 und bis Studienende), sind in Abschnitt 0 beschrieben.

Kontrolle der Eisenüberladung (ergänzend dargestellt)

Ergebnisse zum Endpunkt Kontrolle der Eisenüberladung, gemessen durch den sFerritin-Spiegel und Bedarf an Eisenchelatoren, werden ergänzend dargestellt. Die Kontrolle der Eisenüberladung stellt einen in der vorliegenden Indikation klinisch relevanten Endpunkt dar und wird daher zum besseren Verständnis der Wirksamkeit und Sicherheit von Luspatercept berichtet, jedoch nicht zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen.

Klinische Relevanz

Die durch die regelmäßigen EK-Transfusionen bedingte erhöhte Eisenaufnahme führt unbehandelt zu Eisenablagerungen in verschiedenen Organen wie Herz, Leber und endokrinen Organen. Dadurch kommt es im Laufe der Zeit zu schweren Organschäden, die letztendlich auch zum Tode führen können (Siderose-bedingte Morbidität und Mortalität) [14, 20, 26, 48]. Um einer Eisenüberladung adäquat entgegen zu wirken, werden transfusionsabhängige MDS-Patient:innen mit einer Lebenserwartung von mehr als 2 Jahren, die bereits ≥ 20 EK-Einheiten erhalten haben bzw. einen sFerritin-Spiegel von ≥ 1.000 ng/ml haben, begleitend zur Transfusionstherapie mit einer Eisenchelattherapie behandelt [2]. In der Studie MEDALIST wurde eine adäquate Eisenchelattherapie im Rahmen der BSC sichergestellt, so dass Symptome einer Eisenüberladung nicht zu erwarten waren. Die Bewertung der Eisenüberladung wird anhand des klinisch relevanten Laborparameters sFerritin vorgenommen.

Operationalisierung

Die Kontrolle der Eisenüberladung wird anhand des sFerritin-Spiegels bewertet. Im Dossier wird die mittlere Änderung des sFerritin-Spiegels im Behandlungszeitraum bis einschließlich Woche 24 im Vergleich zum Baseline-Wert dargestellt. Der Baseline-Wert war definiert als letzter verfügbarer sFerritin-Wert vor Therapiebeginn. Die Auswertung der Änderung des sFerritin-Spiegels erfolgte mittels ANCOVA, wobei eine Adjustierung für den Baseline-Wert sowie die für die Randomisierung verwendeten Stratifizierungsfaktoren vorgenommen wurde. Zur Quantifizierung des Gruppenunterschieds wurde die adjustierte Mittelwertdifferenz sowie der entsprechende Schätzer von Hedges' g betrachtet.

Weitere zusätzliche Analysen unter anderem zum täglichen Eisenchelator-Bedarf und zur mittleren Änderung des sFerritin-Spiegels über den gesamten Studienzeitraum bis zum Studienende sind in Abschnitt 0 beschrieben.

Symptomatik gemäß EORTC QLQ-C30

Patientenrelevanz

Die Erhebung krankheitsbedingter Symptome anhand des EORTC QLQ-C30-Fragebogens stellt einen patientenrelevanten Endpunkt dar, da er die für MDS-Patient:innen spürbaren Auswirkungen der Erkrankung sowie der Therapie direkt abbildet.

Validität und Operationalisierung

Der EORTC QLQ-C30 ist ein validierter und etablierter Fragebogen zur Erhebung der Symptomatik und Lebensqualität von Patient:innen mit onkologischen Erkrankungen und ist somit auch für Patient:innen mit Niedrigrisiko-MDS geeignet. Dies wurde bereits mehrfach in klinischen Studien mit Patient:innen mit behandlungsbedürftiger MDS bestätigt [49]. Vom G-BA wurde der EORTC QLQ-C30-Fragebogen bereits in mehreren Nutzenbewertungsverfahren anerkannt, seine Validität wurde zudem im Beratungsgespräch zu Luspatercept bestätigt [16, 50-53].

Im Rahmen des EORTC QLQ-C30 (Version 3.0) werden die folgenden Symptomskalen erhoben, die teilweise aus einem einzigen und teilweise aus mehreren Items bestehen:

- Fatigue (3 Items)
- Übelkeit und Erbrechen (2 Items)
- Schmerz (2 Items)
- Dyspnoe (1 Item)
- Schlaflosigkeit (1 Item)
- Appetitminderung (1 Item)
- Obstipation (1 Item)
- Durchfall (1 Item)
- finanzielle Schwierigkeiten (1 Item)

Die Bewertung der einzelnen Items erfolgt durch die Patient:innen selbst jeweils auf einer 4-Punkte-Likert-Skala. Entsprechend den Auswertungskonventionen des Handbuchs und analog zu den Symptomskalen wird für jede Skala zunächst ein Rohwert entsprechend dem Mittelwert der zugehörigen Items gebildet, und dieser anschließend in einen standardisierten Skalenwert von 0–100 transformiert. Höhere Werte entsprechen einer stärkeren Symptomatik [54].

Die Auswertung erfolgte als Responderanalyse hinsichtlich der Patient:innen, die nach 24 Wochen (d.h. bei der Visite zu Woche 25) eine bewertungsrelevante Verbesserung zeigten,

sowie hinsichtlich der Patient:innen, die nach 24 Wochen (d. h. bei der Visite zu Woche 25) eine bewertungsrelevante Verschlechterung zeigten. Patient:innen ohne Angabe zu Woche 25, wurden von der Analyse ausgeschlossen. Als Schwellenwert für eine bewertungsrelevante Verbesserung oder Verschlechterung wurde den Vorgaben der Modulvorlage entsprechend 15 % der Skalenspannweite herangezogen. Als Baseline-Wert wurde der letzte verfügbare Wert vor Therapiebeginn herangezogen.

Als Behandlungseffekt wird das unter Berücksichtigung der für die Randomisierung verwendeten Stratifizierungsfaktoren mittels Mantel-Haenszel-Methode geschätzte relative Risiko betrachtet.

Ergänzende Analysen, u. a. zur mittleren Änderung gemäß *Mixed Model for Repeated Measures* (gemischtes Modell für wiederholte Messungen [MMRM]), sind in Abschnitt 0 beschrieben.

Lebensqualität

Patientenrelevanz

Die Erhebung der Lebensqualität ist ein patientenrelevanter Endpunkt, da die Auswirkungen der Erkrankung sowie der Behandlung auf das Befinden der Patient:innen direkt abgebildet werden.

Lebensqualität gemäß EORTC QLQ-C30

Validität und Operationalisierung

Der EORTC QLQ-C30 ist ein validierter und etablierter Fragebogen zur Erhebung der Symptomatik und Lebensqualität von Patient:innen mit onkologischen Erkrankungen und ist als solcher auch für Patient:innen mit Niedrigrisiko-MDS geeignet (vgl. obigen Abschnitt zur Symptomatik). Dieser generische Fragebogen wurde auch vom G-BA im Beratungsgespräch zu Luspatercept sowie in mehreren Nutzenbewertungsverfahren als valide und geeignet anerkannt [16, 50-53].

Die Lebensqualität wird im Rahmen des EORTC QLQ-C30 (Version 3.0) anhand der folgenden Funktionsskalen erhoben, die jeweils aus mehreren Items bestehen:

- Körperliche Funktion (5 Items)
- Rollenfunktion (2 Items)
- Emotionale Funktion (4 Items)
- Kognitive Funktion (2 Items)
- Soziale Funktion (2 Items)
- Globaler Gesundheitsstatus (2 Items)

Die Bewertung der einzelnen Items erfolgt durch die Patient:innen selbst jeweils auf einer 4-Punkte-Likert-Skala (bzw. einer 7-Punkte-Likert-Skala beim globalen Gesundheitsstatus). Entsprechend den Auswertungskonventionen des Handbuchs und analog zu den Symptomskalen wird für jede Skala zunächst ein Rohwert entsprechend dem Mittelwert der zugehörigen Items gebildet, und dieser anschließend in einen standardisierten Skalenwert von 0–100 transformiert. Höhere Werte bedeuten eine bessere Lebensqualität [54].

Die Auswertung erfolgte analog zu den Symptomskalen als Responderanalyse hinsichtlich der Patient:innen, die nach 24 Wochen (d. h. bei der Visite zu Woche 25) eine bewertungsrelevante Verbesserung zeigten, sowie hinsichtlich der Patient:innen, die nach 24 Wochen (d. h. bei der Visite zu Woche 25) eine bewertungsrelevante Verschlechterung zeigten. Patient:innen ohne Angabe zu Woche 25, wurden von der Analyse ausgeschlossen.

Ergänzende Analysen, u. a. zur mittleren Änderung gemäß MMRM sowie zur Lebensqualität gemäß QoL-E, sind in Abschnitt 0 beschrieben.

Sicherheit

Unerwünschte Ereignisse

Patientenrelevanz

Die Erhebung von UE, die im zeitlichen Zusammenhang mit der Therapie auftreten, ist ein wesentlicher Bestandteil der Bewertung der Sicherheit und Verträglichkeit von Arzneimitteln. Im Allgemeinen ist das Auftreten von UE, insbesondere von schweren und schwerwiegenden UE, für Patient:innen unmittelbar erfahrbar und gilt als patientenrelevant.

Validität und Operationalisierung

Das Auftreten von UE stellt einen harten, etablierten Endpunkt dar, der zumindest für schwere und schwerwiegende UE weitgehend objektiv erfasst werden kann und als valide einzustufen ist. Die Operationalisierung der UE in der Studie MEDALIST beinhaltet alle UE, die ab dem Tag der ersten Dosis Studienmedikation (Therapiebeginn) bis 42 Tage nach der letzten Dosis auftraten. Die Erfassung der UE in der eingeschlossenen Studie folgte den internationalen Standards. Als UE wurden, unabhängig von einem kausalen Zusammenhang mit der Studienmedikation, alle schädlichen, unbeabsichtigten oder unerwünschten medizinischen Ereignisse betrachtet, die bei Studienbeginn noch nicht vorlagen oder sich während der Studie verschlimmerten.

Die Kodierung der UE wurde mittels *Medical Dictionary for Regulatory Activities* (MedDRA) Version 23.0 durchgeführt. Der Schweregrad der UE wurde nach den CTCAE in der Version 4.03 des National Cancer Institute (NCI) klassifiziert. UE, deren Schweregrad durch die CTCAE-Klassifizierung nicht definiert werden, wurden durch den Prüfarzt bzw. die Prüfärztin anhand einer 5-Punkte-Skala bewertet (Grad 1: mild; Grad 2: moderat; Grad 3: schwer; Grad 4: lebensbedrohlich; Grad 5: tödlich).

Als schwerwiegende UE (SUE) wurden solche Ereignisse berücksichtigt, die

- tödlich verliefen,
- lebensbedrohlich waren,
- eine Hospitalisierung erforderlich machten oder zur Verlängerung eines bestehenden stationären Aufenthalts führten,
- in bestehenden oder bedeutsamen Behinderungen/Unfähigkeiten resultierten,
- angeborene Anomalien/Geburtsdefekte nach sich zogen, oder
- wichtige medizinische Ereignisse waren, die nicht unmittelbar tödlich oder lebensbedrohlich waren oder eine Hospitalisierung oder Behinderung verursachten, aber Patient:innen diesen Risiken aussetzen oder eine medizinische oder chirurgische Behandlung zur Prävention dieser Ereignisse nötig machten.

Im Rahmen der Nutzenbewertung ist gemäß den Vorgaben der Modulvorlage eine Analyse der UE ohne Berücksichtigung von Ereignissen, die auf die Grunderkrankung zurückzuführen sind, vorzulegen. Um entsprechende Ereignisse zu identifizieren, wurde auf Basis der MedDRA PTs ein medizinischer Review aller in der Studie MEDALIST aufgetretenen Ereignisse vorgenommen. Hierbei wurde jedoch keine Ereignisse identifiziert, bei denen eine alternative Ätiologie (z. B. eine sich verschlimmernde Vorerkrankung oder die Studientherapie) mit hinreichender Sicherheit ausgeschlossen werden konnte.

Im Rahmen des Dossiers werden folgende UE-Kategorien betrachtet („UE-Hauptkategorien“):

- Jegliche UE (ergänzend dargestellt)
- SUE
- Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)
- Zum Therapieabbruch führende UE

Dargestellt wird der Anteil der Patient:innen mit einem UE pro Studienarm im Zeitraum bis einschließlich Woche 24. Als Behandlungseffekt wird das unter Berücksichtigung der für die Randomisierung verwendeten Stratifizierungsfaktoren mittels Mantel-Haenszel-Methode geschätzte relative Risiko betrachtet.

Zusätzlich werden die UE dieser Kategorien nach SOC und PT differenziert. Hierbei wurden den Anforderungen der Modulvorlage entsprechend innerhalb der Kategorie jeglicher UE alle SOC/PT dargestellt, bei denen Ereignisse bei mindestens 10 % der Patient:innen oder mindestens 10 Patient:innen in einem Behandlungsarmen auftraten. Innerhalb der Kategorie der schweren und schwerwiegenden UE wurden alle SOC/PT dargestellt, bei denen schwerwiegende bzw. schwere Ereignisse bei mindestens 5 % der Patient:innen oder mindestens 10 Patient:innen in einem Behandlungsarmen auftraten.

Darüber hinaus werden UE von besonderem Interesse, UE auf Basis des gesamten Behandlungszeitraums bis Studienende sowie Hospitalisierungen betrachtet. Details hierzu finden sich in Abschnitt 0.

4.2.5.2.3 Verwendete statistische Methodik

Analysen mit binären Messwerten

Für dichotome Zielvariablen wird der absolute und prozentuale Anteil der Patient:innen mit einem Ansprechen bzw. einem Ereignis pro Studienarm berichtet. Als Behandlungseffekt wird der Mantel-Haenszel-Schätzer des relativen Risikos (RR) mit Adjustierung für die Stratifizierungsfaktoren der Randomisierung (Transfusionslast zu Baseline [≥ 6 EK-Einheiten pro 8 Wochen vs. < 6 EK-Einheiten pro 8 Wochen; bezogen auf die letzten 16 Wochen vor Randomisierung] und IPSS-R-Score zu Baseline [sehr niedrig bis niedrig vs. intermediär]) verwendet. Der zugehörige p-Wert wurde mittels Normal-Approximation bestimmt. Zusätzlich werden die Mantel-Haenszel-Schätzer des Odds Ratio (OR) und der Risikodifferenz (RD) dargestellt.

Analysen mit stetigen Messwerten

ANCOVA

Für stetige Variablen wurde die Veränderung gegenüber Baseline mittels ANCOVA (*Analysis of Covariance*) ausgewertet. Im entsprechenden Modell wurden, neben dem Baseline-Wert und dem Behandlungsarm, die für die Randomisierung verwendeten Stratifizierungsfaktoren (Transfusionslast zu Baseline [≥ 6 EK-Einheiten pro 8 Wochen vs. < 6 EK-Einheiten pro 8 Wochen; bezogen auf die letzten 16 Wochen] und IPSS-R-Score zu Baseline [sehr niedrig bis niedrig vs. intermediär]) als unabhängige Variablen berücksichtigt. Zur Quantifizierung des Behandlungseffekts wird der adjustierte Modellschätzer der Mittelwertdifferenz sowie die hieraus abgeleitete standardisierte Mittelwertdifferenz (SMD) in Form von Hedges' g dargestellt.

Um im Zweifelsfall die Relevanz bei Vorliegen eines signifikanten Effekts zu beurteilen, wird je nach Effektrichtung eine Irrelevanzschwelle von 0,2 bzw. -0,2 für das 95-%-KI von Hedges' g (SMD) verwendet. Dies soll gewährleisten, dass der Effekt hinreichend sicher mindestens als „klein" angesehen werden kann [12].

MMRM

Als Zusatzanalyse für die patientenberichteten Endpunkte zur Symptomatik und Lebensqualität wurde zudem die Veränderung gegenüber Baseline mittels MMRM ausgewertet. Details zu den MMRM-Analysen finden sich bei der Beschreibung der Zusatzanalysen in Abschnitt 0.

Ereigniszeitanalysen

Ereigniszeitanalysen wurden anhand eines stratifizierten Cox-Regressionsmodell und eines stratifizierten Log-Rank-Tests durchgeführt. Als Behandlungseffekt wird das *Hazard Ratio* (HR) aus dem Cox-Regressionsmodell herangezogen. Die Stratifizierung erfolgt basierend auf den Stratifizierungsfaktoren der Randomisierung (Transfusionslast zu Baseline und IPSS-R-

Score zu Baseline). Zusätzlich werden Ereigniszeitkurven gemäß Kaplan-Meier-Methode dargestellt und die entsprechende mediane Zeit bis zum Ereignis pro Studienarm berichtet.

Analysepopulationen

Im vorliegenden Dossier werden die folgenden Analysepopulationen betrachtet:

- ITT-Population: Diese Population umfasst gemäß statistischem Analyseplan (SAP) alle randomisierten Patient:innen entsprechend der Gruppenzuteilung gemäß Randomisierung, unabhängig davon, welche Studienmedikation die Patient:innen tatsächlich erhalten haben.

- Safety-Population: Diese Population umfasst alle randomisierten Patient:innen, die mindestens eine Dosis Studienmedikation erhalten haben. Patient:innen werden dem Behandlungsarm zugeordnet, dessen Behandlung sie tatsächlich erhalten haben.

- HRQoL-Population: Diese Population umfasst gemäß SAP alle randomisierten Patient:innen, für die zu Baseline und zu mindestens einem Zeitpunkt während der Behandlungsphase eine Bewertung der Lebensqualität bzw. Symptomatik (d. h. ein ausgefüllter EORTC QLQ-C30 Fragebogen) vorliegt.

Die im vorliegenden Dossier präsentierten Auswertungen zu Patientencharakteristika, Mortalität und Morbidität (mit Ausnahme der patientenberichteten Symptomatik) basieren auf der ITT-Population. Für die patientenberichteten Endpunkte zur Symptomatik und Lebensqualität wurde dagegen die HRQoL-Population verwendet. Die Safety-Population wurde, sofern nicht anders gekennzeichnet, bei den Analysen zum Endpunkt Sicherheit zugrunde gelegt.

Datenbasis

Der primäre Behandlungsphase der Studie MEDALIST besteht aus einem doppelblinden Behandlungszeitraum von 24 Wochen, der von allen Patient:innen durchlaufen werden sollte. Im Anschluss daran erfolgte zu Woche 25 eine Bewertung der MDS-Erkrankung durch die Prüfärztin bzw. den Prüfarzt. Patient:innen, bei denen kein klinischer Nutzen festgestellt wurde oder die eine Progression der Erkrankung aufwiesen, mussten die Studientherapie beenden. Die übrigen Patient:innen durften ihre Therapie im Rahmen der nachfolgenden Extensionsphase fortführen. Bis zur Entblindung der Studie gemäß *Data Monitoring Committee* (DMC)-Empfehlung nach Datenbankschluss für die primäre Analyse erfolgte die Behandlung im Rahmen der Extensionsphase weiterhin doppelblind. Die Therapie der verbliebenen Placebo-Patient:innen wurde nach der Entblindung abgebrochen. Alle Patient:innen, die die Therapie abbrachen, wurden im Rahmen einer Posttreatment-Follow-up-Phase für mindestens 3 Jahre nach der letzten Dosis bzw. bis zur Beendigung der Studie nachbeobachtet.

Die Studie MEDALIST begann am 09. Februar 2016 (Datum der ersten Visite des oder der ersten Patient:in) und wurde am 26. November 2020 beendet (Datum der letzten Visite des oder der letzten Patient:in), nachdem alle verbliebenen Patient:innen in eine Rollover-Studie zu Luspatercept überführt worden waren.

Die Auswertungen im vorliegenden Dossier basieren auf dem finalen Datenschnitt der Studie MEDALIST (entsprechend der finalen Datenbank nach Studienende). Zur Bewertung des Zusatznutzens werden jedoch in erster Linie die Ergebnisse der primären Behandlungsphase (Woche 1–24) betrachtet, da in diesem Zeitraum alle Patient:innen gemäß Randomisierung behandelt werden sollten, die Weiterbehandlung in der nachfolgenden Extensionsphase jedoch nur bei Patient:innen erfolgte, die die Kriterien hierfür entsprechend der Bewertung der Prüfärztin oder des Prüfarztes erfüllten. Ergebnisse über den gesamten Zeitraum bis zum Studienende werden im Sinne eines umfassenden Bildes der Wirksamkeit und Sicherheit ergänzend berichtet.

4.2.5.3 Meta-Analysen

Sofern mehrere Studien vorliegen, sollen diese in einer Meta-Analyse quantitativ zusammengefasst werden, wenn die Studien aus medizinischen (z. B. Patientengruppen) und methodischen (z.B. Studiendesign) Gründen ausreichend vergleichbar sind. Es ist jeweils zu begründen, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde oder warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Für Meta-Analysen soll die im Folgenden beschriebene Methodik eingesetzt werden.

Für die statistische Auswertung sollen primär die Ergebnisse aus Intention-to-treat-Analysen, so wie sie in den vorliegenden Dokumenten beschrieben sind, verwendet werden. Die Meta-Analysen sollen in der Regel auf Basis von Modellen mit zufälligen Effekten nach der Knapp-Hartung-Methode mit der Paule-Mandel-Methode zur Heterogenitätsschätzung[6] erfolgen. Im Fall von sehr wenigen Studien ist die Heterogenität nicht verlässlich schätzbar. Liegen daher weniger als 5 Studien vor, ist auch die Anwendung eines Modells mit festem Effekt oder eine qualitative Zusammenfassung in Betracht zu ziehen. Kontextabhängig können auch alternative Verfahren wie z. B. Bayes'sche Verfahren oder Methoden aus dem Bereich der generalisierten linearen Modelle in Erwägung gezogen werden. Falls die für eine Meta-Analyse notwendigen Schätzer für Lage und Streuung in den Studienunterlagen nicht vorliegen, sollen diese nach Möglichkeit aus den vorhandenen Informationen eigenständig berechnet beziehungsweise näherungsweise bestimmt werden.

Für kontinuierliche Variablen soll die Mittelwertdifferenz, gegebenenfalls standardisiert mittels Hedges' g, als Effektmaß eingesetzt werden. Bei binären Variablen sollen Meta-Analysen primär sowohl anhand des Odds Ratios als auch des Relativen Risikos durchgeführt werden. In begründeten Ausnahmefällen können auch andere Effektmaße zum Einsatz kommen. Bei kategorialen Variablen soll ein geeignetes Effektmaß in Abhängigkeit vom konkreten Endpunkt und den verfügbaren Daten verwendet[7] werden.

[6] Veroniki AA, Jackson D, Viechtbauer W, Bender R, Knapp G, Kuss O et al. Recommendations for quantifying the uncertainty in the summary intervention effect and estimating the between-study heterogeneity variance in random-effects meta-analysis. Cochrane Database Syst Rev 2015: 25-27.
[7] Deeks JJ, Higgins JPT, Altman DG. Analysing data and undertaking meta-analyses. In: Higgins JPT, Green S (Ed). Cochrane handbook for systematic reviews of interventions. Chichester: Wiley; 2008. S. 243-296.

Die Effektschätzer und Konfidenzintervalle aus den Studien sollen mittels Forest Plots zusammenfassend dargestellt werden. Anschließend soll die Einschätzung einer möglichen Heterogenität der Studienergebnisse anhand geeigneter statistische Maße auf Vorliegen von Heterogenität[8, 6] erfolgen. Die Heterogenitätsmaße sind unabhängig von dem Ergebnis der Untersuchung auf Heterogenität immer anzugeben. Ist die Heterogenität der Studienergebnisse nicht bedeutsam (z. B. p-Wert für Heterogenitätsstatistik $\geq 0{,}05$), soll der gemeinsame (gepoolte) Effekt inklusive Konfidenzintervall dargestellt werden. Bei bedeutsamer Heterogenität sollen die Ergebnisse nur in begründeten Ausnahmefällen gepoolt werden. Außerdem soll untersucht werden, welche Faktoren diese Heterogenität möglicherweise erklären könnten. Dazu zählen methodische Faktoren (siehe Abschnitt 0) und klinische Faktoren, sogenannte Effektmodifikatoren (siehe Abschnitt 4.2.5.5).

Beschreiben Sie die für Meta-Analysen eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.

Es liegt nur eine relevante Studie vor, sodass keine Meta-Analyse durchgeführt wurde.

4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen

Zur Einschätzung der Robustheit der Ergebnisse sollen Sensitivitätsanalysen hinsichtlich methodischer Faktoren durchgeführt werden. Die methodischen Faktoren bilden sich aus den im Rahmen der Informationsbeschaffung und -bewertung getroffenen Entscheidungen, zum Beispiel die Festlegung von Cut-off-Werten für Erhebungszeitpunkte oder die Wahl des Effektmaßes. Insbesondere die Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse in die Kategorien „hoch“ und „niedrig“ soll für Sensitivitätsanalysen verwendet werden.

Das Ergebnis der Sensitivitätsanalysen kann die Einschätzung der Aussagekraft der Nachweise beeinflussen.

Begründen Sie die durchgeführten Sensitivitätsanalysen oder den Verzicht auf Sensitivitätsanalysen. Beschreiben Sie die für Sensitivitätsanalysen eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.

Im Folgenden werden neben Sensitivitätsanalysen zur Untersuchung der methodischen Robustheit auch weitere Zusatzanalysen (z. B. alternative Operationalisierungen oder supportive Endpunkte), die im Ergebnisteil präsentiert werden, beschrieben.

Mortalität

Zusätzlich zur Analyse der Todesfälle bis einschließlich Woche 24 (Hauptanalyse) wird im Dossier das Gesamtüberleben über den gesamten Beobachtungszeitraum bis Studienende dargestellt.

[8] Higgins JPT, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. BMJ 2003;327(7414):557-560.

Operationalisiert wurde das Gesamtüberleben als Zeit zwischen dem Datum der Randomisierung und dem Datum des Todes (unabhängig von der Todesursache). Bei Patient:innen ohne Dokumentation des Todesdatums wurde das Gesamtüberleben zum Zeitpunkt des letzten Kontakts zensiert. Zur Quantifizierung des Behandlungseffekts wurden das HR mit einem stratifizierten Cox-Regressionsmodell und ein stratifizierter Log-Rank-Test berechnet.

Transfusionsfreiheit

Ergänzend zur Hauptanalyse der Transfusionsfreiheit über 24 Wochen im Behandlungszeitraum bis einschließlich Woche 24 werden im Dossier Analysen zur längsten Dauer eines transfusionsfreien Zeitraums sowie ein Swimmer-Plot der Transfusionszeitpunkte und Intervalle, Analysen zur mittleren Änderung der Transfusionslast, zur mittleren Änderung der Hb-Werte und zum erythroiden Ansprechen (mHI-E) dargestellt. Darüber hinaus werden Auswertungen auch unter Berücksichtigung des Behandlungszeitraums bis einschließlich Woche 48 sowie des gesamten Behandlungszeitraums bis Studienende wiederholt.

Längste Dauer eines transfusionsfreien Zeitraums

Die längste Dauer eines transfusionsfreien Zeitraums wurde auf Basis des gesamten Behandlungszeitraums bis zum Studienende untersucht und ist definiert als längster zusammenhängender Zeitraum zwischen zwei aufeinanderfolgenden Transfusionszeitpunkten, in dem keine EK-Einheit transfundiert wurde. Aufgrund der eingeschränkten Interpretierbarkeit infolge unterschiedlich langer Beobachtungszeiten bis zum Behandlungsende erfolgte die Auswertung mittels einer Ereigniszeitanalyse. Patient:innen, deren längster transfusionsfreier Zeitraum am Ende des Beobachtungszeitraums noch andauerte, wurden zensiert. Zur Quantifizierung des Behandlungseffekts wurde das Hazard Ratio (HR) mit einem stratifizierten Cox-Regressionsmodell sowie ein stratifizierter Log-Rank-Test berechnet.

Swimmer-Plot der Transfusionszeitpunkte und transfusionsfreien Intervalle

Die Transfusionszeitpunkte und transfusionsfreien Intervalle werden im Rahmen eines Swimmer-Plots graphisch auf patientenindividueller Ebene dargestellt. Die Abbildung beinhaltet pro Patient:in den Beobachtungszeitraum ab 16 Wochen vor Therapiebeginn bis zum Ende des Behandlungszeitraums, die einzelnen Transfusionszeitpunkte, sowie eine farbliche Hervorhebung von Intervallen mit ≥ 24 Wochen Transfusionsfreiheit im Behandlungszeitraum.

Mittlere Änderung der Transfusionslast

Unter der Transfusionslast wird die Anzahl der transfundierten EK-Einheiten innerhalb eines definierten Zeitintervalls verstanden. Die Änderung der Transfusionslast in EK-Einheiten pro 24 Wochen wurde als Differenz aus der Baseline-Transfusionslast (basierend auf den 16 Wochen vor Therapiebeginn) und der Transfusionslast im Behandlungszeitraum bis einschließlich Woche 24 berechnet. Die Auswertung erfolgte mittels ANCOVA, wobei eine Adjustierung für den Baseline-Wert sowie die für die Randomisierung verwendeten Stratifizierungsfaktoren vorgenommen wurde. Zur Quantifizierung des Gruppenunterschieds wird die adjustierte Mittelwertdifferenz sowie der entsprechende Schätzer von Hedges' g dargestellt.

Mittlere Änderung der Hb-Werte

Der Hb-Wert wurde als klinisch relevanter Parameter im Kontext der Transfusionstherapie untersucht. Der Hb-Wert dient der Bewertung der anhaltenden Regulation der Erythropoese und somit der Korrektur des der Anämie zugrundeliegenden Mechanismus. Dabei korreliert der Hb-Wert mit dem klinischen Zustand der MDS-Patient:innen, der für die Indikation zur Transfusion von EK-Einheiten entscheidend ist [2, 35]. Erst eine stabile Verbesserung des Hb-Werts ermöglicht das Erreichen einer Transfusionsfreiheit. Das Absinken des Hb-Werts würde erneute Transfusionen notwendig machen. Somit demonstriert die stabile Verbesserung des Hb-Werts auch, dass eine Transfusionsfreiheit nicht auf Kosten einer Verschlechterung der Erythropoese und Anämie, gemessen als Verringerung des Hb-Werts, erreicht wird.

Die Änderung der Hb-Werte wurde operationalisiert als mittlere Änderung im Behandlungszeitraum bis einschließlich Woche 24 im Vergleich zu Baseline. Alle Hb-Messungen, die innerhalb von 14 Tagen nach einer Transfusion erfolgten, wurden mit Ausnahme solcher Messungen, auf die innerhalb von 3 Tagen eine weitere Transfusion folgte, von der Auswertung ausgeschlossen (14/3-Regel). Als Baseline-Wert wurde die letzte gültige Hb-Messung vor Behandlungsbeginn verwendet. Die Auswertung der Änderung der Hb-Werte erfolgte mittels ANCOVA, wobei eine Adjustierung für den Baseline-Wert sowie die für die Randomisierung verwendeten Stratifizierungsfaktoren vorgenommen wurde. Zur Quantifizierung des Gruppenunterschieds wird die adjustierte Mittelwertdifferenz sowie der entsprechende Schätzer von Hedges' g betrachtet.

Graphisch erfolgt zudem eine Verlaufsdarstellung über den gesamten Behandlungszeitraum bis Studienende anhand eines Line-Plots der mittleren Hb-Werte pro Visite.

Erreichen eines erythroiden Ansprechens gemäß modifizierter HI-E (mHI-E)-Kriterien

Zur Bewertung von klinisch relevanten Therapieerfolgen anhand der Reduktion der Transfusionslast und/oder der Verbesserung der Hb-Werte wurde im Rahmen der IWG-Kriterien das HI-E (*Hematologic Improvement – Erythroid*) etabliert. Das HI-E gilt im Anwendungsgebiet der Niedrigrisiko-MDS als valider, patientenrelevanter Endpunkt [15, 26].

In der Studie MEDALIST wurde als Ansprechen das mHI-E entsprechend einer modifizierten Version des HI-E (basierend auf den zum Zeitpunkt der Studienplanung und -durchführung aktuellen IWG-Kriterien aus dem Jahr 2006) betrachtet. Um ein mHI-E zu erreichen, mussten Patient:innen über 8 Wochen im Behandlungszeitraum die folgenden Kriterien erfüllen:

Baseline-Transfusionslast	**Kriterien für ein mHI-E**
≥ 4 EK-Einheiten pro 8 Wochen innerhalb der 16 Wochen vor Therapiebeginn	Verringerung der Transfusionslast um mindestens 4 EK-Einheiten pro 8 Wochen gegenüber den 16 Wochen vor Therapiebeginn
< 4 EK-Einheiten pro 8 Wochen innerhalb der 16 Wochen vor Therapiebeginn	Steigerung des durchschnittlichen Hb-Werts um ≥ 1,5 g/dl ohne Transfusionen gegenüber dem Baseline-Hb-Wert

Im Nutzendossier dargestellt werden Auswertungen zum Anteil der Patient:innen, die im Behandlungszeitraum bis einschließlich Woche 24 ein mHI-E erreichen. Zur Quantifizierung des Behandlungseffekts wird das relative Risiko unter Berücksichtigung der für die Randomisierung verwendeten Stratifizierungsfaktoren mittels Mantel-Haenszel-Methode betrachtet.

Auswertungen basierend auf dem Behandlungszeitraum bis einschließlich Woche 48 und dem gesamten Behandlungszeitraum bis Studienende

Zusätzlich zu den Auswertungen auf Basis des Behandlungszeitraums bis einschließlich Woche 24, werden für die Responderanalysen zur Transfusionsfreiheit, zum mHI-E, zur mittleren Änderung der Transfusionslast und zur mittleren Änderung der Hb-Werte auch Auswertungen basierend auf dem Behandlungszeitraum bis einschließlich Woche 48 und dem gesamten Behandlungszeitraum bis Studienende dargestellt.

Kontrolle der Eisenüberladung

Als weitere Analyse zur Kontrolle der Eisenüberladung wird neben der Änderung des sFerritin-Spiegels im Behandlungszeitraum bis einschließlich Woche 24 die Änderung des täglichen Eisenchelator-Bedarfs dargestellt. Darüber hinaus werden die Auswertungen unter Berücksichtigung des gesamten Behandlungszeitraums bis Studienende wiederholt.

Änderung des Eisenchelator-Bedarfs

Die Änderung des täglichen Eisenchelator-Bedarfs wird als mittlere Änderung der täglichen Eisenchelator-Dosis während des Behandlungszeitraums bis einschließlich Woche 24 im Vergleich zum Baseline-Wert dargestellt. Der Bedarf an Eisenchelatoren zu Baseline war definiert als tägliche Dosis der Eisenchelatoren, die die Patient:innen bei Therapiebeginn erhielten (Eisenchelatoren mit Startdatum vor Therapiebeginn und Enddatum nach Therapiebeginn). Die Auswertung der Änderung des Eisenchelator-Bedarfs erfolgte mittels ANCOVA, wobei eine Adjustierung für den Baseline-Wert sowie die für die Randomisierung verwendeten Stratifizierungsfaktoren vorgenommen wurde. Zur Quantifizierung des Gruppenunterschieds wurde die adjustierte Mittelwertdifferenz sowie der entsprechende Schätzer von Hedges' g betrachtet.

Auswertungen basierend auf dem gesamten Behandlungszeitraum bis Studienende

Zusätzlich zu den Auswertungen auf Basis des Behandlungszeitraums bis einschließlich Woche 24, werden die Auswertungen zur Änderung des sFerritin-Spiegels und zum täglichen Eisenchelator-Bedarf basierend auf dem gesamten Behandlungszeitraum bis Studienende dargestellt.

Symptomatik und Lebensqualität gemäß EORTC QLQ-C30

Zusätzlich zu den Responderanalysen hinsichtlich der Patient:innen mit einer klinisch relevanten Verbesserung bzw. Verschlechterung zu Woche 25, die unter Ausschluss der Patient:innen mit fehlenden Werten zu Woche 25 erfolgten, werden als ergänzende Evidenz für die patientenberichteten Endpunkte Responderanalysen mit einer Imputation fehlender Werte zu Woche 25, eine MMRM-Analyse der mittleren Änderung, sowie eine deskriptive Analyse

der mittleren Änderung in Form einer graphischen Darstellung als Line-Plot betrachtet. Darüber hinaus werden ergänzende Ergebnisse zur Lebensqualität gemäß dem Fragebogen QoL-E berichtet.

Responderanalysen mit Imputation fehlender Werte zu Woche 25

Um bei den Responderanalysen auch Patient:innen mit fehlenden Werten bei der Visite zu Woche 25 einzubeziehen wurden als Sensitivitätsanalysen (i) Auswertungen zum Anteil der Patient:innen mit einer bewertungsrelevanten Verbesserung zu Woche 25 vorgenommen, bei denen Patient:innen mit fehlenden Werten zu Woche 25 konservativ als nicht verbessert betrachtet wurden und (ii) Auswertungen zum Anteil der Patient:innen mit einer bewertungsrelevanten Verschlechterung zu Woche 25 vorgenommen, bei denen Patient:innen mit fehlenden Werten zu Woche 25 konservativ als verschlechtert betrachtet wurden.

Mixed Model for Repeated Measures (MMRM)-Analyse

Die MMRM-Analyse beruht auf der Veränderung gegenüber dem Ausgangswert über alle Visiten bis Woche 25. Im verwendeten Modell wurden, zusätzlich zur Behandlungsgruppe, der jeweilige Baseline-Wert, die Visite (als stetige Variable), die Interaktion Behandlungsgruppe* Visite, die Interaktion Baseline-Wert*Visite sowie die für die Randomisierung verwendeten Stratifizierungsfaktoren als feste Effekte verwendet. Der Achsenschnittpunkt (*Intercept*) und die Visite wurden zudem als zufällige Effekte definiert. Zur Quantifizierung des Behandlungseffekts wurde der adjustierte Modellschätzer der Mittelwertdifferenz zu Woche 25 (und insgesamt über den gesamten Behandlungszeitraum bis Woche 25) sowie die hieraus abgeleitete standardisierte Mittelwertdifferenz (SMD) in Form von Hedges' g dargestellt.

Deskriptive Darstellung der mittleren Veränderung (Line-Plot)

Um die mittlere Veränderung der patientenberichteten Endpunkte auch im zeitlichen Verlauf abzubilden, werden die arithmetischen Mittelwerte pro Behandlungsarm und Visite jeweils graphisch durch Line-Plots über den gesamten Studienverlauf dargestellt.

Auswertungen zur Lebensqualität gemäß QoL-E

Aufgrund unzureichender Validität fand der Endpunkt „krankheitsspezifische Lebensqualität erhoben mittels QoL-E" in der Nutzenbewertung des G-BA zum Verfahren D-561 keine Berücksichtigung [55]. Wenngleich keine neuen Erkenntnisse zur Validität des Fragebogens vorliegen, die über jene im Nutzendossier zum Verfahren D-561 hinausgehen, wird der Endpunkt im vorliegenden Dossier weiterhin ergänzend berichtet.

Der QoL-E wurde speziell zur Erhebung der krankheitsspezifischen Lebensqualität bei MDS-Patient:innen entwickelt [49, 56].

Der Fragebogen beinhaltet 29 Items, von denen 27 Items zu insgesamt sechs verschiedenen Subskalen/Domänen (Physisches Wohlbefinden, Funktionelles Wohlbefinden, Soziales und Familienleben, Sexuelles Wohlbefinden, Fatigue, MDS-spezifische Störungen) zusammengefasst werden, wobei alle Items gleichermaßen gewichtet werden. Zwei Items werden keiner Domäne zugeordnet und als „Allgemeine Gesundheitswahrnehmung I“ und „Allgemeine Gesundheitswahrnehmung II“ bezeichnet. Skalen, für die ≤ 50 % der Items beantwortet wurden, werden als fehlende Werte behandelt [56].

Des Weiteren werden aus den Subskalen drei zusammenfassende Summenscores berechnet:

- QoL-E Allgemeines Wohlbefinden (umfasst alle Subskalen mit Ausnahme der MDS-spezifischen Störungen)
- QoL-E Trial Outcome Index (umfasst die Subskalen Physisches Wohlbefinden, Funktionelles Wohlbefinden und MDS-spezifische Störungen)
- QoL-E Gesamtscore (umfasst alle Subskalen)

Vor der Auswertung werden alle Skalenwerte auf eine standardisierte Skala von 0–100 transformiert, sodass höhere Werte einer verbesserten Lebensqualität bzw. einem verbesserten Gesundheitsstatus entsprechen.

Die Summenskalen werden als Mittelwerte der jeweiligen Subskalen berechnet. Fehlen die Werte von zumindest einer der enthaltenen Subskalen, wird auch die resultierende Summenskala als fehlend angesehen. Eine Ausnahme stellt die Summenskala Allgemeines Wohlbefinden dar, welche auch berechnet wird, wenn für die enthaltenen Subskala Sexuelles Wohlbefinden keine Werte vorliegen.

Die Auswertung des QoL-E erfolgte mittels MMRM (analog zur MMRM-Analyse der EORTC QLQ-C30 Skalen). Als Baseline-Wert wurde der letzte verfügbare Wert vor Therapiebeginn herangezogen.

Sicherheit

Zusätzlich zu den UE-Hauptkategorien sowie den Analysen nach SOC/PT werden im Dossier präspezifizierte UE von besonderem Interesse sowie Ereigniszeitanalysen basierend auf dem Zeitraum bis Studienende betrachtet. Darüber hinaus erfolgt eine Auswertung der Hospitalisierungen.

UE über den gesamten Zeitraum bis Studienende

Zusätzlich zur Auswertung der UE, die bis einschließlich Woche 24 auftraten, wurden Auswertungen aller UE, die bis zum Studienende auftraten, anhand von Ereigniszeitanalysen basierend auf der Zeit bis zum ersten Ereignis ausgewertet. Patient:innen, bei denen bis zum Studienende kein UE auftrat, wurden einheitlich 42 Tage nach der letzten Dosis der Studienmedikation bzw. bei Studienabbruch oder Tod zensiert. Zur Quantifizierung des Behandlungseffekts wurde das *Hazard Ratio* HR) mit einem stratifizierten Cox-Regressionsmodell berechnet. Für zum Therapieabbruch führende UE auf Ebene der SOC und

PT wurden anstelle der Ereigniszeitanalysen deskriptive Analysen vorgenommen. Alle Auswertungen sind in Anhang 4-G dokumentiert.

UE von besonderem Interesse

Luspatercept greift als Erythrozyten-Reifungs-Aktivator in die Erythropoese ein. Um auszuschließen, dass dieser Eingriff in die Hämatopoese bösartige Aberrationen zur Folge hat, wurden in der Studie MEDALIST prämaligne Erkrankungen und Malignitäten (einschließlich Progression in ein Hochrisiko-MDS oder in die akute myeloische Leukämie [AML]) als UE von besonderem Interesse definiert.

Zur Bestimmung der prämalignen Erkrankungen und Malignitäten wurde jeweils die entsprechende MedDRA SMQ (*Standardised MedDRA Query)* herangezogen. Als Progression in eine Hochrisiko-MDS wurden alle UE eingestuft, die vom Prüfarzt bzw. der Prüfärztin entsprechend bewertet wurden (Abfrage im Prüfbogen [*Electronic Case Report Form*, eCRF]). Als Transformation in eine AML wurden UE mit dem PT „Transformation zu einer akuten myeloischen Leukämie“ betrachtet. Zusätzlich zur Gesamtbetrachtung der Kategorien, werden schwere (CTCAE-Grad ≥ 3) und schwerwiegende Ereignisse separat betrachtet. Dargestellt wird jeweils der Anteil der Patient:innen pro Studienarm, bei denen bis einschließlich Woche 24 ein entsprechendes UE von besonderem Interesse auftrat. Darüber hinaus wurden anhand von Ereigniszeitanalysen Auswertungen der UE von besonderem Interesse, die bis zum Studienende auftraten, vorgenommen.

Hospitalisierungen

Alle dokumentierten stationären Krankenhausaufenthalte während der Studie wurden unabhängig von ihrer Ursache als Hospitalisierungen gezählt. Die Auswertung erfolgt auf Basis des Anteils der Patient:innen mit einer Hospitalisierung im Zeitraum von der Randomisierung bis einschließlich Woche 24. Als Behandlungseffekt wird das unter Berücksichtigung der für die Randomisierung verwendeten Stratifizierungsfaktoren mittels Mantel-Haenszel-Methode geschätzte relative Risiko betrachtet. Um eine bessere Beurteilung der Relevanz des Endpunkts Hospitalisierungen für die Nutzenbewertung zu ermöglichen, werden zudem die Gründe der Hospitalisierungen dargestellt. Hierzu wurde die Häufigkeit der unterschiedlichen Gründe anhand des Anteils betroffener Patient:innen pro Studienarm ausgewertet. Da UE, die zu Hospitalisierungen führen, auch als schwerwiegende UE erfasst werden, wurde des Weiteren eine Auswertung der Hospitalisierungen unter Ausschluss UE-bedingter Hospitalisierungen vorgenommen, um eine doppelte Berücksichtigung dieser Ereignisse zu vermeiden.

Darüber hinaus wurden auch entsprechende Auswertungen der Hospitalisierungen, die bis zum Studienende auftraten, anhand von Ereigniszeitanalysen vorgenommen. Die Analysen sind in Anhang 4-G zu finden.

4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren

Die Ergebnisse sollen hinsichtlich potenzieller Effektmodifikatoren, das heißt klinischer Faktoren, die die Effekte beeinflussen, untersucht werden. Dies können beispielsweise direkte Patientencharakteristika (Subgruppenmerkmale) sowie Spezifika der Behandlungen (z. B. die Dosis) sein. Im Gegensatz zu den in Abschnitt 4.2.5.4 beschriebenen methodischen Faktoren für Sensitivitätsanalysen besteht hier das Ziel, mögliche Effektunterschiede zwischen Patientengruppen und Behandlungsspezifika aufzudecken. Eine potenzielle Effektmodifikation soll anhand von Homogenitäts- bzw. Interaktionstests oder von Interaktionstermen aus Regressionsanalysen (mit Angabe von entsprechenden Standardfehlern) untersucht werden. Subgruppenanalysen auf der Basis individueller Patientendaten haben in der Regel eine größere Ergebnissicherheit als solche auf Basis von Meta-Regressionen oder Meta-Analysen unter Kategorisierung der Studien bezüglich der möglichen Effektmodifikatoren, sie sind deshalb zu bevorzugen. Es sollen, soweit sinnvoll, folgende Faktoren bezüglich einer möglichen Effektmodifikation berücksichtigt werden:

– Geschlecht
– Alter
– Krankheitsschwere bzw. –stadium
– Zentrums- und Ländereffekte

Sollten sich aus den verfügbaren Informationen Anzeichen für weitere mögliche Effektmodifikatoren ergeben, können diese ebenfalls begründet einbezogen werden. Die Ergebnisse von in Studien a priori geplanten und im Studienprotokoll festgelegten Subgruppenanalysen für patientenrelevante Endpunkte sind immer darzustellen (zu ergänzenden Kriterien zur Darstellung siehe Abschnitt 4.3.1.3.2).

Bei Identifizierung möglicher Effektmodifikatoren kann gegebenenfalls eine Präzisierung der aus den für die Gesamtgruppe beobachteten Effekten abgeleiteten Aussagen erfolgen. Ergebnisse von Subgruppenanalysen können die Identifizierung von Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen unterstützen.

Benennen Sie die durchgeführten Subgruppenanalysen. Begründen Sie die Wahl von Trennpunkten, wenn quantitative Merkmale kategorisiert werden. Verwenden Sie dabei nach Möglichkeit die in dem jeweiligen Gebiet gebräuchlichen Einteilungen und begründen Sie etwaige Abweichungen. Begründen Sie die durchgeführten Subgruppenanalysen bzw. die Untersuchung von Effektmodifikatoren oder den Verzicht auf solche Analysen. Beschreiben Sie die für diese Analysen eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.

Gemäß dem statistischen Analyseplan der Studie MEDALIST waren Subgruppenanalysen hinsichtlich ausgewählter Merkmale u. a. für den primären Endpunkt festgelegt. Im vorliegenden Dossier wurden Subgruppenanalysen unter Berücksichtigung dieser präspezifizierten Merkmale hinsichtlich der Hauptanalyse für sämtliche patientenrelevante Endpunkte vorgenommen. Die betrachteten Merkmale und Subgruppen sind in der nach-

folgenden Tabelle 4-3 aufgeführt. Die Trennpunkte der Subgruppen waren *a priori* im statistischen Analyseplan definiert.

Tabelle 4-3: Subgruppenanalysen der Studie MEDALIST

Merkmal	**Subgruppe**
Alter	≤ 64 Jahre 65–74 Jahre ≥ 75 Jahre
Geschlecht	Männlich Weiblich
Abstammung	Weiß Nicht weiß
Region[(1)]	Nordamerika Europa
WHO-Klassifizierung der MDS zu Baseline	MDS RCMD MDS RARS
Zeit seit initialer MDS-Diagnose zu Baseline	≤ 2 Jahre 2–5 Jahre > 5 Jahre
ECOG Performance-Status zu Baseline	0 oder 1 2
Transfusionslast zu Baseline bezogen auf die letzten 8 Wochen vor Behandlungsbeginn	< 4 EK-Einheiten pro 8 Wochen ≥ 4–6 EK-Einheiten pro 8 Wochen ≥ 6 EK-Einheiten pro 8 Wochen
Transfusionslast zu Baseline bezogen auf die letzten 16 Wochen vor Behandlungsbeginn	< 4 EK-Einheiten pro 8 Wochen ≥ 4–6 EK-Einheiten pro 8 Wochen ≥ 6 EK-Einheiten pro 8 Wochen
Risikogruppe gemäß IPSS-R zu Baseline	Sehr niedrig niedrig intermediär
Thrombozytenzahl zu Baseline	< 100 × 10^9/l 100–400 × 10^9/l >400 × 10^9/l
Nierenfunktionsstatus (gemessen anhand der Kreatinin-Clearance)	CrCL 40–< 60 ml/min CrCL ≥ 60 ml/min
Serum-EPO-Spiegel zu Baseline	< 100 U/l 100–< 200 U/l 200–500 U/l > 500 U/l
SF3B1-Mutationsstatus	Mutiert nicht mutiert
Längste Dauer einer vorherigen ESA-Behandlung	< 6 Monate 6 bis 12 Monate > 12–24 Monate > 24 Monate
[(1)] Das Merkmal Region war nicht präspezifiziert und wurde *post-hoc* definiert. Die Subgruppe „Nordamerika“ fasst die in Kanada und den USA behandelten Patient:innen zusammen, während die Länder Belgien, Deutschland, Frankreich,	

Merkmal	Subgruppe
Großbritannien, Italien, Niederlande, Schweden, Spanien und die Türkei in der Subgruppe „Europa“ zusammengefasst wurden. CrCL: *Creatinin Clearance*; ECOG: *Eastern Cooperative Oncology Group*; EK: Erythrozytenkonzentrat; EPO: Erythropoetin; ESA: Erythropoese-stimulierende Agenzien (E*rythropoiesis-Stimulating Agents*); IPSS-R: *International Prognostic Scoring System-revised*; MDS: Myelodysplastische Syndrome; seit 2022: Myelodysplastische Neoplasien (gemäß WHO-Kriterien); RARS: *Refractory Anemia With Ring Sideroblasts* (Refraktäre Anämie mit Ringsideroblasten); RCMD: *Refractory Cytopenia With Multi-Lineage Dysplasia* (Refraktäre Zytopenie mit multilineären Dysplasien); SF3B1: *Splicing factor 3B subunit 1*	

Methodik von Subgruppenanalysen

Zur Identifikation potenzieller Effektmodifikatoren wurde pro Endpunkt ein entsprechender Test für jedes Merkmal durchgeführt. Da alle patientenrelevanten Endpunkte im Dossier in erster Linie als binäre Endpunkte operationalisiert sind, wurde hierfür ein Heterogenitätstest bzgl. der logarithmierten relativen Risiken innerhalb der Subgruppen (jeweils ohne Adjustierung für die Stratifizierungsfaktoren) verwendet. Subgruppen mit weniger als zehn Patient:innen (bezogen auf beide betrachteten Studienarme zusammengenommen) wurden bei der Durchführung der Subgruppenanalysen nicht berücksichtigt. Darüber hinaus wurde die Subgruppenanalyse hinsichtlich eines bestimmten Merkmals nur dann betrachtet, wenn für den jeweiligen Endpunkt in mindestens einer der entsprechenden Subgruppen mindestens zehn Ereignisse auftraten (vgl. Angaben in Abschnitt 4.3.1.3.2).

Interpretation der Ergebnisse der Subgruppenanalysen

Bei der Bewertung der Subgruppenergebnisse sind die generellen Limitationen der Aussagekraft dieser Analysen zu beachten. Im Allgemeinen sind Subgruppenergebnisse als hypothesengenerierend und nicht als konfirmatorische Überprüfung einer Hypothese zu betrachten. Zudem sind die Ergebnisse der Interaktionstests insbesondere dann sehr vorsichtig zu interpretieren, wenn die Patientenzahlen in den Subgruppen ungleich bzw. unverhältnismäßig zwischen den Behandlungsarmen verteilt sind oder wenn eine bestimmte Subgruppe in einem Behandlungsarm nur sehr wenige Patient:innen umfasst. Die Ableitung separater Nutzenaussagen für Subgruppen allein auf Basis signifikanter Interaktionstests wäre daher mit hoher Unsicherheit behaftet und wird von BMS nicht als adäquat betrachtet. Neben dem Interaktionstest sollte immer auch die medizinische oder (patho-)physiologische Plausibilität der Subgruppenergebnisse geprüft und in der Bewertung berücksichtigt werden.

4.2.5.6 Indirekte Vergleiche

Zurzeit sind international Methoden in der Entwicklung, um indirekte Vergleiche zu ermöglichen. Es besteht dabei internationaler Konsens, dass Vergleiche einzelner Behandlungsgruppen aus verschiedenen Studien ohne Bezug zu einem gemeinsamen Komparator (häufig als nicht adjustierte indirekte Vergleiche bezeichnet) regelhaft keine valide Analysemethode darstellen[9]. Eine Ausnahme kann das Vorliegen von dramatischen Effekten sein. An Stelle von nicht adjustierten indirekten Vergleichen sollen je nach Datenlage einfache adjustierte indirekte Vergleiche[10] oder komplexere Netzwerk-Meta-Analysen (auch als „Mixed Treatment Comparison [MTC] Meta-Analysen“ oder „Multiple Treatment Meta-Analysen“ bezeichnet) für den simultanen Vergleich von mehr als zwei Therapien unter Berücksichtigung sowohl direkter als auch indirekter Vergleiche berechnet werden. Aktuelle Verfahren wurden beispielsweise von Lu und Ades (2004)[11] und Rücker (2012)[12] vorgestellt.

Alle Verfahren für indirekte Vergleiche gehen im Prinzip von den gleichen zentralen Annahmen aus. Hierbei handelt es sich um die Annahmen der Ähnlichkeit der eingeschlossenen Studien, der Homogenität der paarweisen Vergleiche und der Konsistenz zwischen direkter und indirekter Evidenz innerhalb des zu analysierenden Netzwerkes. Als Inkonsistenz wird dabei die Diskrepanz zwischen dem Ergebnis eines direkten und eines oder mehreren indirekten Vergleichen verstanden, die nicht mehr nur durch Zufallsfehler oder Heterogenität erklärbar ist[13].

Das Ergebnis eines indirekten Vergleichs kann maßgeblich von der Auswahl des Brückenkomparators bzw. der Brückenkomparatoren abhängen. Als Brückenkomparatoren sind dabei insbesondere Interventionen zu berücksichtigen, für die sowohl zum bewertenden Arzneimittel als auch zur zweckmäßigen Vergleichstherapie mindestens eine direkt vergleichende Studie vorliegt (Brückenkomparatoren ersten Grades). Insgesamt ist es notwendig, die zugrunde liegende Methodik für alle relevanten Endpunkte genau und reproduzierbar zu beschreiben und die zentralen Annahmen zu untersuchen[14, 15, 16]

---

[9] Bender R, Schwenke C, Schmoor C, Hauschke D. Stellenwert von Ergebnissen aus indirekten Vergleichen - Gemeinsame Stellungnahme von IQWiG, GMDS und IBS-DR [online]. [Zugriff: 31.10.2016]. URL: http://www.gmds.de/pdf/publikationen/stellungnahmen/120202_IQWIG_GMDS_IBS_DR.pdf.

[10] Bucher HC, Guyatt GH, Griffith LE, Walter SD. The results of direct and indirect treatment comparisons in meta-analysis of randomized controlled trials. J Clin Epidemiol 1997; 50(6): 683-691.

[11] Lu G, Ades AE. Combination of direct and indirect evidence in mixed treatment comparisons. Stat Med 2004; 23(20): 3105-3124.

[12] Rücker G. Network meta-analysis, electrical networks and graph theory. Res Synth Methods 2012; 3(4): 312-324.

[13] Schöttker B, Lühmann D, Boulkhemair D, Raspe H. Indirekte Vergleiche von Therapieverfahren. Schriftenreihe Health Technology Assessment Band 88, DIMDI, Köln, 2009.

[14] Song F, Loke YK, Walsh T, Glenny AM, Eastwood AJ, Altman DJ. Methodological problems in the use of indirect comparisons for evaluating healthcare interventions: survey of published systematic reviews. BMJ 2009; 338: b1147.

[15] Song F, Xiong T, Parekh-Bhurke S, Loke YK, Sutton AJ, Eastwood AJ et al. Inconsistency between direct and indirect comparisons of competing interventions: meta-epidemiological study BMJ 2011; 343 :d4909

[16] Donegan S, Williamson P, D'Alessandro U, Tudur Smith C. Assessing key assumptions of network meta-analysis: a review of methods. Res Synth Methods 2013; 4(4): 291-323.

Beschreiben Sie detailliert und vollständig die zugrunde liegende Methodik des indirekten Vergleichs. Dabei sind mindestens folgende Angaben notwendig:

- *Benennung aller potentiellen Brückenkomparatoren ersten Grades und ggf. Begründung für die Auswahl.*
- *Genaue Spezifikation des statistischen Modells inklusive aller Modellannahmen. Bei Verwendung eines Bayes'schen Modells sind dabei auch die angenommenen A-priori-Verteilungen (falls informative Verteilungen verwendet werden, mit Begründung), die Anzahl der Markov-Ketten, die Art der Untersuchung der Konvergenz der Markov-Ketten und deren Startwerte und Länge zu spezifizieren.*
- *Art der Prüfung der Ähnlichkeit der eingeschlossenen Studien.*
- *Art der Prüfung der Homogenität der Ergebnisse direkter paarweiser Vergleiche.*
- *Art der Prüfung der Konsistenzannahme im Netzwerk.*
- *Bilden Sie den Code des Computerprogramms inklusive der einzulesenden Daten in lesbarer Form ab und geben Sie an, welche Software Sie zur Berechnung eingesetzt haben (ggf. inklusive Spezifizierung von Modulen, Prozeduren, Packages etc.; siehe auch Modul 5 zur Ablage des Programmcodes).*
- *Art und Umfang von Sensitivitätsanalysen.*

Es wurde kein indirekter Vergleich durchgeführt.

4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen

In den nachfolgenden Abschnitten sind die Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen zu beschreiben. Abschnitt 4.3.1 enthält dabei die Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien, die mit dem zu bewertenden Arzneimittel durchgeführt wurden (Evidenzstufen Ia/Ib).

Abschnitt 4.3.2 enthält weitere Unterlagen anderer Evidenzstufen, sofern diese aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers zum Nachweis des Zusatznutzens erforderlich sind. Diese Unterlagen teilen sich wie folgt auf:

– Randomisierte, kontrollierte Studien für einen indirekten Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie, sofern keine direkten Vergleichsstudien mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorliegen oder diese keine ausreichenden Aussagen über den Zusatznutzen zulassen (Abschnitt 4.3.2.1)
– Nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2)
– Weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3)

Falls für die Bewertung des Zusatznutzens mehrere Komparatoren (z.B. Wirkstoffe) herangezogen werden, sind die Aussagen zum Zusatznutzen primär gegenüber der Gesamtheit der gewählten Komparatoren durchzuführen (z. B. basierend auf Meta-Analysen unter gemeinsamer Betrachtung aller direkt vergleichender Studien). Spezifische methodische Argumente, die gegen eine gemeinsame Analyse sprechen (z. B. statistische oder inhaltliche Heterogenität), sind davon unbenommen. Eine zusammenfassende Aussage zum Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist in jedem Fall erforderlich.

4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

Nachfolgend sollen alle Studien (RCT), die an die Zulassungsbehörde übermittelt wurden (Zulassungsstudien), sowie alle Studien (RCT), für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, benannt werden. Beachten Sie dabei folgende Konkretisierungen:

- *Es sollen alle RCT, die der Zulassungsbehörde im Zulassungsdossier übermittelt wurden und deren Studienberichte im Abschnitt 5.3.5 des Zulassungsdossiers enthalten sind, aufgeführt werden. Darüber hinaus sollen alle RCT, für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, aufgeführt werden.*

- *Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle nur solche RCT, die ganz oder teilweise innerhalb des in diesem Dokument beschriebenen Anwendungsgebiets durchgeführt wurden. Fügen Sie dabei für jede Studie eine neue Zeile ein.*

Folgende Informationen sind in der Tabelle darzulegen: Studienbezeichnung, Angabe „Zulassungsstudie ja/nein", Angabe über die Beteiligung (Sponsor ja/nein), Studienstatus (abgeschlossen, abgebrochen, laufend), Studiendauer, Angabe zu geplanten und durchgeführten Datenschnitten und Therapiearme. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile.

Tabelle 4-4: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Zulassungs-studie (ja/nein)**	**Sponsor (ja/nein)**	**Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)**	**Studiendauer ggf. Datenschnitt**	**Therapiearme**
MEDALIST	ja	ja	abgeschlossen	02/2016–11/2020 Futility-Interimsanalyse: 27.06.2017 Primärer Datenschnitt: 08.05.2018 Ad-hoc Follow-up-Datenschnitte: 07.01.2019 und 01.07.2019 (Unterstützung des Zulassungsverfahrens) Finale Daten/ Studienende: 26.11.2020[(1)]	a) Luspatercept + BSC b) Placebo + BSC
[(1)] Datum der letzten Visite des oder der letzten Patient:in BSC: *Best Supportive Care*					

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-4 hat, d. h. zu welchem Datum der Studienstatus abgebildet wird. Das Datum des Studienstatus soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Stand der Information: 03. April 2023.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-4 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-5: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie
Nicht zutreffend.	

4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der bibliografischen Literaturrecherche. Illustrieren Sie den Selektionsprozess und das Ergebnis der Selektion mit einem Flussdiagramm. Geben Sie dabei an, wie viele Treffer sich insgesamt (d. h. über alle durchsuchten Datenbanken) aus der bibliografischen Literaturrecherche ergeben haben, wie viele Treffer sich nach Entfernung von Dubletten ergeben haben, wie viele Treffer nach Sichtung von Titel und, sofern vorhanden, Abstract als nicht relevant angesehen wurden, wie viele Treffer im Volltext gesichtet wurden, wie viele der im Volltext gesichteten Treffer nicht relevant waren (mit Angabe der Ausschlussgründe) und wie viele relevante Treffer verblieben. Geben Sie zu den relevanten Treffern an, wie vielen Einzelstudien diese zuzuordnen sind. Listen Sie die im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-C.

[Anmerkung: „Relevanz“ bezieht sich in diesem Zusammenhang auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.]

Geben Sie im Flussdiagramm auch das Datum der Recherche an. Die Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Orientieren Sie sich bei der Erstellung des Flussdiagramms an dem nachfolgenden Beispiel.

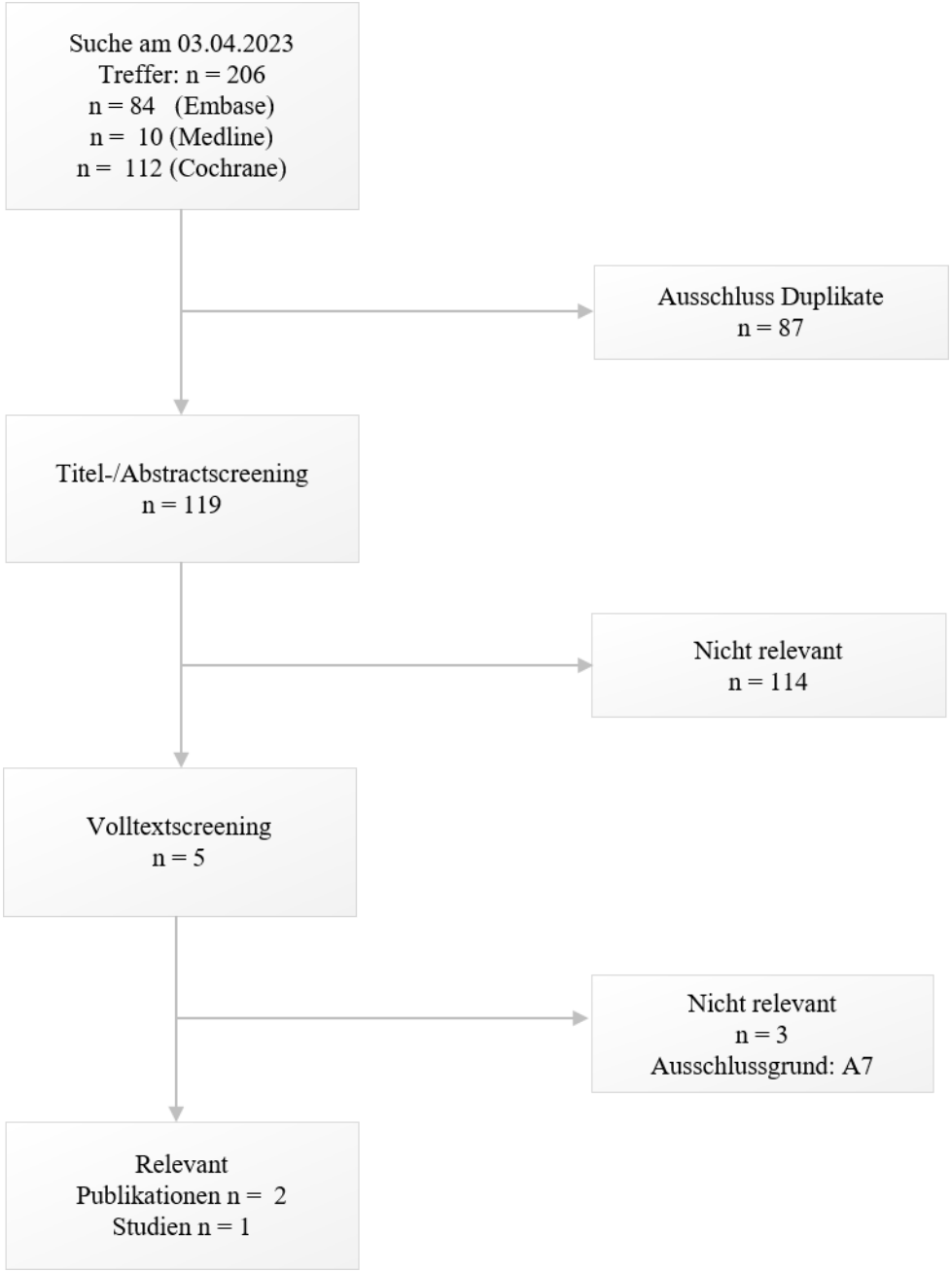


Abbildung 4-1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Am 03. April 2023 wurde eine bibliografische Literaturrecherche in den Datenbanken MEDLINE, EMBASE und The Cochrane Library zur Identifizierung von relevanten RCTs mit dem zu bewertenden Arzneimittel Luspatercept durchgeführt. Zur Bewertung der Relevanz wurden die in Abschnitt 4.2.2 definierten Kriterien für den Ein- und Ausschluss von Studien herangezogen. Insgesamt ergab die Recherche 206 Treffer, von denen 119 nach Entfernung der Dubletten (n = 87) anhand der Titel und Abstracts gesichtet wurden. Publikationen, deren Relevanz anhand der Titel und/oder Abstracts nicht eindeutig erkennbar war, wurden anschließend anhand der Volltexte bewertet. Nicht relevante Publikationen wurden ausgeschlossen (n = 114 nach Titel-/Abstractscreening, n = 3 nach Volltextscreening), sodass zwei relevante Publikationen verblieben, welche sich auf die relevante Einzelstudie MEDALIST beziehen.

4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, in welchem Studienregister / Studienergebnisdatenbank die Studie identifiziert wurde und welche Dokumente dort zur Studie jeweils hinterlegt sind (z. B. Studienregistereintrag, Bericht über Studienergebnisse etc.). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-4) und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Listen Sie die ausgeschlossenen Studien unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-D.

[Anmerkung: „Relevanz“ bezieht sich in diesem Zusammenhang auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.]

Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an der beispielhaften ersten Tabellenzeile.

Tabelle 4-6: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Identifikationsorte (Name des Studienregisters/ der Studienergebnisdatenbank und Angabe der Zitate[a])	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Status (abgeschlossen/ abgebrochen/ laufend)
MEDALIST	clinicaltrials.gov: NCT02631070 [Studienregistereintrag] [57] EUCTR: 2015-003454-41 [Studienregistereintrag] [58] ICTRP: 2015-003454-41 [Studienregistereintrag] [59], NCT02631070 [Studienregistereintrag] [60]	ja	ja [61, 62]	abgeschlossen
a: Zitat des Studienregistereintrags, die Studienregisternummer (NCT-Nummer, EudraCT-Nummer) sowie, falls vorhanden, der im Studienregister/in der Studienergebnisdatenbank aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse. EU-CTR: *EU Clinical Trials Register*; ICTRP: *International Clinical Trials Registry Platform*				

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-6 hat, d. h. zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Stand der Informationen: 04. April 2023.

4.3.1.1.4 Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Sichtung der Internetseite des G-BA identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, welche Dokumente dort hinterlegt sind (z. B. Dossier eines anderen pharmazeutischen Unternehmers, IQWiG Nutzenbewertung). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-4) und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche bzw. Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbank identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

[Anmerkung: „Relevanz“ bezieht sich in diesem Zusammenhang auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.]

Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an der beispielhaften ersten Tabellenzeile.

Tabelle 4-7: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Relevante Quellen**[a]	**Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)**	**Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)**	**Studie durch Suche in Studienregistern / Studien-ergebnisdatenbanken identifiziert (ja/nein)**
MEDALIST	Nutzenbewertungs-verfahren zum Wirkstoff Luspatercept (MDS) (D-561) [55]	ja	ja [55]	ja
a: Quellen aus der Suche auf der Internetseite des G-BA				

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-7 hat, d. h. zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Stand der Informationen: 04. April 2023.

4.3.1.1.5 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle den aus den verschiedenen Suchschritten (Abschnitte 4.3.1.1.1, 4.3.1.1.2, 4.3.1.1.3 und 4.3.1.1.4) resultierenden Pool relevanter Studien (exklusive laufender Studien) für das zu bewertende Arzneimittel, auch im direkten Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Führen Sie außerdem alle relevanten Studien einschließlich aller verfügbaren Quellen in Abschnitt 4.3.1.4 auf. Alle durch die vorhergehenden Schritte identifizierten und in der Tabelle genannten Quellen der relevanten Studien sollen für die Bewertung dieser Studien herangezogen werden.

Folgende Informationen sind in der Tabelle darzulegen: Studienbezeichnung, Studienkategorie und verfügbare Quellen. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Hierbei sollen die Studien durch Zwischenzeilenüberschriften ggf. sinnvoll angeordnet werden, beispielsweise nach Therapieschema (Akut-/Langzeitstudien) und jeweils separat nach Art der Kontrolle (Placebo, zweckmäßige Vergleichstherapie, beides). Sollten Sie eine Strukturierung des Studienpools vornehmen, berücksichtigen Sie diese auch in den weiteren Tabellen in Modul 4.

Tabelle 4-8: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Studienkategorie**			**verfügbare Quellen[a]**		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	**gesponserte Studie[b] (ja/nein)**	**Studie Dritter (ja/nein)**	**Studienberichte (ja/nein [Zitat])**	**Register-einträge[c] (ja/nein [Zitat])**	**Publikation und sonstige Quellen[d] (ja/nein [Zitat])**
Placebokontrolliert + BSC[e]						
MEDALIST	ja	ja	nein	ja [63]	ja [57-60]	ja [61, 62]

a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Quelle(n) (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge) mit anzugeben, und zwar als Verweis auf die in Abschnitt 4.6 genannte Referenzliste. Darüber hinaus ist darauf zu achten, dass alle Quellen, auf die in dieser Tabelle verwiesen wird, auch in Abschnitt 4.3.1.4 (Liste der eingeschlossenen Studien) aufgeführt werden.
b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war.
c: Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.
d: Sonstige Quellen: Dokumente aus der Suche auf der Internetseite des G-BA.
e: BSC umfasste insbesondere die regelmäßige, bedarfsgerechte Transfusionstherapie mit Erythrozytenkonzentraten ggf. in Kombination mit einer Eisenchelattherapie.
BSC: *Best Supportive Care*

4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen

Beschreiben Sie das Studiendesign und die Studienpopulation der in die Bewertung eingeschlossenen Studien mindestens mit den Informationen in den folgenden Tabellen. Falls Teilpopulationen berücksichtigt werden, ist die Charakterisierung der Studienpopulation auch für diese Teilpopulation durchzuführen. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Geben Sie bei den Datenschnitten auch den Anlass des Datenschnittes an. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Weitere Informationen zu Studiendesign, Studienmethodik und Studienverlauf sind in Anhang 4-E zu hinterlegen.

Tabelle 4-9: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Studiendesign** <RCT, doppelblind/einfach, verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	**Population** <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	**Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)**	**Studiendauer/ Datenschnitte** <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	**Ort und Zeitraum der Durchführung**	**Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte**
MEDALIST	RCT, doppelblind, parallel	Erwachsene, Anämie aufgrund von MDS mit Ringsideroblasten mit sehr niedrigem, niedrigem oder intermediärem Risiko, auf Transfusionen mit EK angewiesen, ESA bereits erhalten oder für ESA nicht geeignet	Luspatercept + BSC[1] (n = 153) Placebo + BSC[1] (n = 76)	Screening: 5 Wochen[2] Primäre Behandlungsphase: 24 Wochen Extensionsphase: Weiterbehandlung von Patient:innen, die zu Woche 25 die Kriterien hierfür erfüllten[3] Posttreatment-Follow-up-Phase: Nach Therapieabbruch für 3 Jahre Beendigung der Studie: Nach Ende der Datenerhebung für alle definierten Endpunkte und dem Abschluss der Behandlung und Posttreatment-Follow-up-Phase durch alle Patient:innen oder der Verfügbarkeit einer Rollover-Studie für verbliebene Patient:innen Datenschnitte: 06/2017: Futility-Interimsanalyse durch das DMC[4] 05/2018: Primäre Analyse 01/2019 + 07/2019: Auswertungen zur Unterstützung des Zulassungs-verfahrens 11/2020[5]: Finale Daten/Studienende	Regionen: Europa (Belgien, Deutschland, Frankreich, Italien, Niederlande, Schweden, Spanien, Türkei, Vereinigtes Königreich), Nordamerika (Kanada, USA) Zeitraum: 02/2016–11/2020[5]	Primärer Endpunkt: Transfusionsfreiheit Sekundäre Endpunkte: Erythroides Ansprechen (mHI-E), EK-Transfusionslast, Hb-Werte, sFerritin-Spiegel, Eisenchelattherapie, Hospitalisierungen, gesundheits-bezogene Lebens-qualität, uner-wünschte Ereignisse, OS

[1] BSC umfasste insbesondere die regelmäßige, bedarfsgerechte Transfusionstherapie mit Erythrozytenkonzentraten ggf. in Kombination mit einer Eisenchelattherapie.
[2] Eine historische Dokumentation der Transfusionsabhängigkeit in den 16 Wochen vor Randomisierung (transfundierte EK-Einheiten, Prätransfusions-Hb-Werte) musste vorliegen.
[3] Voraussetzung für das Weiterführen der Therapie ab Woche 25 war der Nachweis eines klinischen Nutzens (z. B. Reduktion der benötigten EK-Transfusionen oder Erhöhung des Hb-Werts im Vergleich zu Baseline) sowie das Nichtvorliegen einer Progression gemäß IWG-Kriterien. Bis zur Entblindung der Studie gemäß DMC-Empfehlung nach Datenbankschluss für die primäre Analyse erfolgte die Behandlung im Rahmen der Extensionsphase weiterhin doppelblind. Im Anschluss daran wurde die Therapie der verbliebenen Placebo-Patient:innen abgebrochen.

Studie	**Studiendesign** <RCT, doppelblind/einfach, verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	**Population** <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	**Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)**	**Studiendauer/ Datenschnitte** <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	**Ort und Zeitraum der Durchführung**	**Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte**

[(4)] Die Futility-Analyse erfolgte nach Abschluss der primären Behandlungsphase durch ca. 105 Patient:innen. Auf Basis der Ergebnisse konnte das DMC empfehlen, die Studie wegen mangelnder Wirksamkeit abzubrechen. Es war nicht vorgesehen, mit dieser Analyse die Überlegenheit von Luspatercept nachzuweisen; der Sponsor blieb gegenüber den Ergebnissen verblindet.
[(5)] Die Studie MEDALIST wurde am 26. November 2020 beendet (Datum der letzten Visite des oder der letzten Patient:in), nachdem alle verbliebenen Patient:innen in die Rollover-Studie ACE-536-LTFU-001 überführt worden waren. Im Rahmen dieser Studie konnten Patient:innen weiter mit Luspatercept behandelt werden oder das Post-Treatment-Follow-up zu Ende führen.

BSC: *Best Supportive Care*; DMC: *Data Monitoring Committee*; EK: Erythrozytenkonzentrat; ESA: Erythropoese-stimulierende Agenzien (*Erythropoiesis-Stimulating Agents*); Hb: Hämoglobin; IWG: *International Working Group*; mHI-E: *modified Hematologic Improvement-Erythroid*; MDS: Myelodysplastische Syndrome; seit 2022: Myelodysplastische Neoplasien (gemäß WHO-Kriterien); OS: *Overall Survival* (Gesamtüberleben); RCT: *Randomized Controlled Trial*; sFerritin: Serum-Ferritin; USA: *United States of America*

Tabelle 4-10: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Luspatercept + BSC[(1)]**	**Placebo + BSC[(1)]**	***ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.***
MEDALIST	Startdosis: 1,0 mg/kg Körpergewicht Luspatercept s. c. alle 3 Wochen Dosistitration bis maximal 1,75 mg/kg Körpergewicht Dosisreduktion bis minimal 0,45 mg/kg Körpergewicht[(2)]	Volumenäquivalent Placebo zur Luspatercept-Gruppe s. c. alle 3 Wochen	Dosistitration ab dem 1. Tag des 3. Behandlungszyklus unter Berücksichtigung definierter Kriterien (Transfusionslast, Dosis vorheriger Behandlungszyklen) auf 1,33 mg/kg Körpergewicht bzw. maximal 1,75 mg/kg Körpergewicht In beiden Studienarmen war eine Dosisreduktion um eine Dosierungsstufe von etwa 25 % erlaubt, wenn dies aufgrund unerwünschter Ereignisse oder eines erhöhten Hämoglobinwerts erforderlich war. 1. Dosisreduktion: 0,8 mg/kg Körpergewicht 2. Dosisreduktion: 0,6 mg/kg Körpergewicht 3. Dosisreduktion: 0,45 mg/kg Körpergewicht In beiden Behandlungsarmen war eine supportive Behandlung (BSC) mit Antimykotika, Antibiotika, Virostatika und begleitenden Ernährungsmaßnahmen, sofern angezeigt, erlaubt[(3)]

[(1)] BSC umfasste insbesondere die regelmäßige, bedarfsgerechte Transfusionstherapie mit Erythrozytenkonzentraten ggf. in Kombination mit einer Eisenchelattherapie.
[(2)] In der Studie MEDALIST hatte lediglich ein Patient bzw. eine Patientin eine Dosisreduktion unter 0,8 mg/kg Körpergewicht.
[(3)] Während der Studie explizit ausgeschlossen waren zytotoxische, chemotherapeutische, gezielte Substanzen/Therapien oder Prüfsubstanzen, Azacitidin, Decitabin oder andere HMAs, Lenalidomid, Thalidomid oder andere ImiDs, ESA oder andere erythroide hämatopoetische Wachstumsfaktoren, G- oder GM-CSF (außer zur Behandlung neutropenen Fiebers oder bei klinischer Indikation gemäß Zulassung), Hydroxyurea, Androgene (außer zur Behandlung des Hypogonadismus), orale Retinoide, Arsentrioxid und Interferon.

BSC: *Best Supportive Care*; ESA: Erythropoese-stimulierende Agenzien; G-CSF: *Granulocyte-Colony-Stimulating Factor* (Granulozyten-Kolonie-stimulierender Faktor); GM-CSF: *Granulocyte-Macrophage-Colony-Stimulating Factor* (Granulozyten-Makrophagen-Kolonie-stimulierender Faktor); HMA: Hypomethylierende Agenzien; ImiD: Immunmodulierende Arzneimittel; s. c.: subkutan

Tabelle 4-11: Charakterisierung der Studienpopulationen in der Studie MEDALIST

Studie MEDALIST	**Luspatercept + BSC[(1)]** **(N = 153)**	**Placebo + BSC[(1)]** **(N = 76)**
Demographische Charakteristika		
Alter [Jahre]		
Mittelwert (SD)	70,5 (8,68)	70,7 (10,88)
Median (Min; Max)	71,0 (40; 95)	72,0 (26; 91)
Altersgruppe [n (%)]		
≤ 64 Jahre	29 (19,0)	16 (21,1)
65 - 74 Jahre	72 (47,1)	29 (38,2)
≥ 75 Jahre	52 (34,0)	31 (40,8)
Geschlecht [n (%)]		
männlich	94 (61,4)	50 (65,8)
weiblich	59 (38,6)	26 (34,2)
Abstammung [n (%)]		
schwarz oder afroamerikanisch	1 (0,7)	0 (0,0)
weiß	107 (69,9)	51 (67,1)
nicht berichtet	44 (28,8)	24 (31,6)
andere	1 (0,7)	1 (1,3)
Größe [cm]	(n = 152)	(n = 75)
Mittelwert (SD)	168,9 (10,29)	168,8 (8,85)
Median (Min; Max)	169,0 (142; 192)	169,0 (148; 188)
Gewicht [kg]		
Mittelwert (SD)	76,2 (15,07)	77,4 (15,78)
Median (Min; Max)	76,0 (46; 124)	75,0 (51; 153)
Gewicht-Gruppe [n (%)]		
< 70 kg	53 (34,6)	24 (31,6)
70–< 5 kg	56 (36,6)	32 (42,1)
85–< 100 kg	32 (20,9)	14 (18,4)
≥ 100 kg	12 (7,8)	6 (7,9)
BMI [kg/m²]	(n = 152)	(n = 75)
Mittelwert (SD)	26,6 (4,19)	27,0 (4,58)
Median (Min; Max)	26,2 (17; 40)	27,1 (20; 48)
BMI-Gruppe [n (%)]		
< 20 kg/m²	6 (3,9)	3 (3,9)
20–< 25 kg/m²	49 (32,0)	24 (31,6)
25–< 30 kg/m²	68 (44,4)	29 (38,2)
≥ 30 kg/m²	29 (19,0)	19 (25,0)
fehlend	1 (0,7)	1 (1,3)
Geographische Region		
Europa	122 (79,7)	57 (75,0)
Nordamerika	31 (20,3)	19 (25,0)

Studie MEDALIST	**Luspatercept + BSC[1]** **(N = 153)**	**Placebo + BSC[1]** **(N = 76)**
Krankheitsspezifische Charakteristika		
Zeit seit ursprünglicher MDS-Diagnose [Monate]		
Mittelwert (SD)	57,8 (56,59)	52,7 (42,29)
Median (Min; Max)	44,0 (3; 421)	36,1 (4; 193)
Zeit seit ursprünglicher MDS-Diagnose – Gruppen [n (%)]		
≤ 2 Jahre	40 (26,1)	19 (25,0)
> 2–5 Jahre	62 (40,5)	34 (44,7)
> 5 Jahre	51 (33,3)	23 (30,3)
Ringsideroblasten-Status [n (%)]		
≥ 15 %	153 (100,0)	76 (100,0)
WHO-Klassifikation der MDS [n (%)]		
MDS RARS	7 (4,6)	2 (2,6)
MDS RCMD[2]	145 (94,8)	74 (97,4)
andere[3]	1 (0,7)	0 (0,0)
Risiko gemäß IPSS-R [n (%)]		
sehr niedrig bis niedrig	127 (83,0)	63 (82,9)
sehr niedrig	18 (11,8)	6 (7,9)
niedrig	109 (71,2)	57 (75,0)
intermediär	25 (16,3)	13 (17,1)
hoch	1 (0,7)	0 (0,0)
SF3B1-Mutationsstatus [n (%)]		
mutiert	141 (92,2)	65 (85,5)
nicht mutiert	12 (7,8)	10 (13,2)
fehlend	0 (0,0)	1 (1,3)
Transfusionslast zu Baseline		
Transfundierte EK-Einheiten pro 8 Wochen bezogen auf die letzten 8 Wochen vor Behandlungsbeginn		
Mittelwert (SD)	5,9 (2,97)	6,2 (2,99)
Median (Min; Max)	6,0 (2; 16)	6,0 (0; 16)
Transfundierte EK-Einheiten pro 8 Wochen bezogen auf die letzten 8 Wochen vor Behandlungsbeginn – Gruppen [n (%)]		
≥ 6 Einheiten	78 (51,0)	46 (60,5)
≥ 4–< 6 Einheiten	47 (30,7)	19 (25,0)
< 4 Einheiten	28 (18,3)	11 (14,5)

Studie MEDALIST	**Luspatercept + BSC[1]** **(N = 153)**	**Placebo + BSC[1]** **(N = 76)**
Transfundierte EK-Einheiten pro 8 Wochen bezogen auf die letzten 16 Wochen vor Behandlungsbeginn		
Mittelwert (SD)	5,5 (2,76)	5,8 (2,95)
Median (Min; Max)	5,0 (1; 15)	5,0 (2; 20)
Transfundierte EK-Einheiten pro 8 Wochen bezogen auf die letzten 16 Wochen vor Behandlungs-beginn – Gruppen [n (%)]		
≥ 6 Einheiten	66 (43,1)	33 (43,3)
≥ 4–< 6 Einheiten	41 (26,8)	23 (30,3)
< 4 Einheiten	46 (30,1)	20 (26,3)
ECOG-Performance-Status zu Baseline [n (%)]		
0	54 (35,3)	33 (43,4)
1	91 (59,5)	32 (42,1)
2	8 (5,2)	11 (14,5)
Behandlungsverlauf der MDS		
Vorherige ESA-Therapie [n (%)]		
ja	148 (96,7)	70 (92,1)
nein	5 (3,3)	6 (7,9)
Gründe für den Therapieabbruch der vorherigen ESA-Therapie[4] [n (%)]		
refraktär[5]	144 (97,3)	69 (98,6)
intolerant[6]	4 (2,7)	1 (1,4)
Zeit seit Beendigung der vorherigen ESA-Therapie bis Studienbeginn [Monate]	(n = 148)[7]	(n = 70)[7]
Mittelwert (SD)	14,79 (28,824)	11,18 (13,553)
Median (Min; Max)	5,26 (0,9; 257,9)	5,13 (0,2; 64,9)
Zeit seit Beendigung der vorherigen ESA-Therapie bis Studienbeginn – Gruppen [n (%)]		
< 6 Monate	82 (55,4)	37 (52,9)
6–12 Monate	21 (14,2)	13 (18,6)
> 12–24 Monate	19 (12,8)	7 (10,0)
> 24 Monate	26 (17,6)	13 (18,6)
Längste Dauer einer vorherigen ESA-Therapie [Monate]	(n = 148)[7]	(n = 70)[7]
Mittelwert (SD)	17,83 (22,415)	19,51 (20,202)
Median (Min; Max)	10,48 (1,2; 143,2)	13,17 (1,4; 90,9)

Studie MEDALIST	**Luspatercept + BSC[1]** **(N = 153)**	**Placebo + BSC[1]** **(N = 76)**
Längste Dauer einer vorherigen ESA-Therapie – Gruppen [n (%)]		
< 6 Monate	48 (32,4)	20 (28,6)
6–12 Monate	34 (23,0)	9 (12,9)
> 12–24 Monate	35 (23,6)	21 (30,0)
> 24 Monate	31 (20,9)	20 (28,6)
Vorherige Therapie mit Eisenchelatoren [n (%)]		
ja	71 (46,4)	40 (52,6)
nein	82 (53,6)	36 (47,4)
Vorherige Therapie mit G-CSF/GM-CSF[8] [n (%)]		
ja	51 (33,3)	22 (28,9)
nein	102 (66,7)	54 (71,1)
Laborparameter		
Hämoglobin[9] [g/dl] zu Baseline		
Mittelwert (SD)	7,7 (0,84)	7,6 (0,77)
Median (Min; Max)	7,6 (6; 10)	7,6 (5; 9)
sFerritin-Spiegel zu Baseline [µg/l]		
Mittelwert (SD)	1.348,0 (971,24)	1.503,8 (1.242,94)
Median (Min; Max)	1.089,2 (64; 5.968)	1.122,1 (165; 5.849)
Serum-EPO[10] [U/l]	(n = 152)	(n = 76)
Mittelwert (SD)	279,6 (361,33)	284,5 (433,84)
Median (Min; Max)	156,9 (12; 2454)	130,8 (29; 2760)
Serum-EPO-Gruppe [n (%)]		
< 100 U/l	51 (33,3)	31 (40,8)
100–< 200 U/l	37 (24,2)	19 (25,0)
200–500 U/l	43 (28,1)	15 (19,7)
> 500 U/l	21 (13,7)	11 (14,5)
fehlend	1 (0,7)	0 (0,0)
Kreatinin-Clearance [ml/min] zu Baseline		
< 40	7 (4,6)	1 (1,3)
40–< 60	33 (21,6)	12 (15,8)
≥ 60	113 (73,9)	62 (81,6)
fehlend	0 (0,0)	1 (1,3)
Thrombozytenzahl[11] [10^9/l] zu Baseline		
Mittelwert (SD)	259,3 (122,58)	251,7 (123,93)
Median (Min; Max)	235,0 (59; 892)	222,5 (60; 689)

Studie MEDALIST	**Luspatercept + BSC[(1)]** **(N = 153)**	**Placebo + BSC[(1)]** **(N = 76)**
Absolute Neutrophilenzahl (ANC) [10^9/l] zu Baseline		
Mittelwert (SD)	2,8 (2,06)	2,7 (2,03)
Median (Min; Max)	2,3 (0; 16)	2,2 (1; 12)
Absolute Neutrophilenzahl (ANC) zu Baseline – Gruppen [10^9/l]		
< 0,5	1 (0,7)	0 (0,0)
0,5–< 1,0	14 (9,2)	10 (13,2)
≥ 1,0	138 (90,2)	66 (86,8)
Komorbiditäten		
Kardiovaskuläre Komorbiditäten[(12)] (MACE) [n (%)]		
ja	47 (30,7)	23 (30,3)
nein	105 (68,6)	53 (69,7)

Primärer Datenschnitt vom 08. Mai 2018; Population: ITT-Population

[(1)] BSC umfasste insbesondere die regelmäßige, bedarfsgerechte Transfusionstherapie mit Erythrozytenkonzentraten ggf. in Kombination mit einer Eisenchelattherapie.
[(2)] Alle Patient:innen waren als RCMD-RS klassifiziert, da das Vorliegen von Ringsideroblasten Einschlusskriterium war.
[(3)] Lokal diagnostizierte MDS-RS mit multilineärer Dysplasie.
[(4)] Prozentsatz bezogen auf die Anzahl Patient:innen mit vorheriger ESA-Therapie.
[(5)] Definiert als dokumentiertes Nicht-Ansprechen oder nicht anhaltendes Ansprechen auf ein vorheriges ESA-haltiges Therapieregime.
[(6)] Definiert als dokumentierter Therapieabbruch eines ESA-haltigen Therapieregimes zu jeglichem Zeitpunkt nach Therapiebeginn aufgrund einer Unverträglichkeit oder eines unerwünschten Ereignisses.
[(7)] Anzahl Patient:innen mit einer vorherigen ESA-Therapie.
[(8)] Jegliches Arzneimittel mit ATC-Code L oder L03 für G-CSF-/GM-CSF-Gebrauch.
[(9)] Der Baseline-Werte entspricht der letzten gültige Hb-Messung vor Behandlungsbeginn. Hb-Messungen, die innerhalb von 14 Tagen nach einer Transfusion erfolgten, mit Ausnahme solcher Messungen, auf die innerhalb von 3 Tagen eine weitere Transfusion folgte, wurden nicht berücksichtigt (14/3-Regel).
[(10)] Baseline-EPO war definiert als der höchste EPO-Spiegel innerhalb der 35 Tage vor Gabe der ersten Dosis der Studienmedikation.
[(11)] Thrombozytenzahl zu Baseline war definiert als der kleinste Wert innerhalb von 35 Tagen der ersten Dosis der Studienmedikation.
[(12)] Kardiovaskuläre Komorbiditäten wurden anhand der Safety-Population analysiert, welche alle randomisierten Studienteilnehmer:innen umfasst, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben.

ANC: *Absolute Neutrophil Count* (absolute Neutrophilenzahl); ATC: *Anatomical Therapeutic Chemical*; BMI: Body Mass Index; BSC: *Best Supportive Care*; EK: Erythrozytenkonzentrat; EPO: Erythropoetin; ESA: Erythropoese-stimulierende Agenzien (*erythropoiesis stimulating agent*); G-CSF: *Granulocyte-Colony-Stimulating Factor* (Granulozyten-Kolonie-stimulierender Faktor); GM-CSF: *Granulocyte-Macrophage-Colony-Stimulating Factor* (Granulozyten-Makrophagen-Kolonie-stimulierender Faktor); IPSS-R: *International Prognostic Scoring System-revised*; ITT: *Intention to Treat*; KM: Knochenmark; MACE: *Major Adverse Cardiac Events*; Max: Maximum; MDS: Myelodysplastische Syndrome; seit 2022: Myelodysplastische Neoplasien (gemäß WHO-Kriterien); Min: Minimum; RARS: *Refractory Anemia with Ring Sideroblasts* (Refraktäre Anämie mit Ringsideroblasten); RCMD: *Refractory Cytopenia with Multi-Lineage Dysplasia* (Refraktäre Zytopenie mit multilineären Dysplasien); SD: *Standard Deviation* (Standardabweichung); sFerritin: Serum-Ferritin; WHO: *World Health Organization*

Beschreiben Sie die Studien zusammenfassend. In der Beschreibung der Studien sollten Informationen zur Behandlungsdauer sowie zu geplanter und tatsächlicher Beobachtungsdauer enthalten sein. Sofern sich die Beobachtungsdauer zwischen den relevanten Endpunkten unterscheidet, sind diese unterschiedlichen Beobachtungsdauern endpunktbezogen anzugeben.

Beschreiben Sie zudem, ob und aus welchem Anlass verschiedene Datenschnitte durchgeführt wurden oder noch geplant sind. Geben Sie dabei auch an, ob diese Datenschnitte jeweils vorab (d.h. im statistischen Analyseplan) geplant waren. In der Regel ist nur die Darstellung von a priori geplanten oder von Zulassungsbehörden geforderten Datenschnitten erforderlich. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Sollte es Unterschiede zwischen den Studien geben, weisen Sie in einem erläuternden Text darauf hin.

Studie MEDALIST

Die Studie MEDALIST ist eine doppelblinde, randomisierte Phase-III-Studie, in der die Wirksamkeit und Sicherheit von Luspatercept im Vergleich zu Placebo, jeweils ergänzt durch eine bestmöglich unterstützende Therapie (*Best Supportive Care* [BSC]), bei erwachsenen Patient:innen 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, untersucht wurde. Geeignete Patient:innen wurden im Verhältnis 2:1 in den Luspatercept-Arm oder Placebo-Arm randomisiert, wobei eine Stratifizierung nach Transfusionslast bezogen auf die 16 Wochen vor Randomisierung (≥ 6 EK-Einheiten pro 8 Wochen vs. < 6 EK-Einheiten pro 8 Wochen) und IPSS-R-Score zu Baseline (sehr niedrig bis niedrig vs. intermediär) erfolgte.

Das primäre Ziel der Studie war es, den Anteil der Patient:innen, die im Behandlungszeitraum von Woche 1 bis 24 eine Transfusionsunabhängigkeit über ≥ 8 Wochen erreichten, zwischen den beiden Studienarmen zu vergleichen.

Patientenpopulation

Die einzuschließende Studienpopulation umfasste erwachsene Patient:innen mit MDS mit Ringsideroblasten entsprechend der WHO-Klassifikation 2016 und sehr niedrigem, niedrigem oder intermediärem Risiko gemäß IPSS-R, bei denen eine ESA-Vortherapie bereits versagt hatte oder die für eine ESA-Vortherapie nicht geeignet waren. Darüber hinaus mussten alle Patient:innen eine Transfusionsbedürftigkeit entsprechend eines Transfusionsbedarfs von ≥ 2 EK-Einheiten pro 8 Wochen in den 16 Wochen vor Randomisierung aufweisen (berechnet als durchschnittlicher Transfusionsbedarf der zwei 8-Wochen-Abschnitte in den 16 Wochen vor Randomisierung).

MDS mit Ringsideroblasten gemäß WHO-Klassifikation

Gemäß den WHO-Kriterien 2016 zur Klassifikation der MDS, die in der Studie MEDALIST herangezogen wurden, werden Patient:innen mit Ringsideroblasten durch das Vorliegen einer der beiden folgenden Eigenschaften charakterisiert [2, 14, 26, 64]:

- Anteil der Ringsideroblasten an der Gesamtzahl erythroider Zellen im Knochenmark ≥ 15 %; < 5 % Blasten im Knochenmark; < 1 % Blasten im peripheren Blut; keine Auerstäbchen; Ausschluss einer isolierten del(5q)-Anomalie

oder

- Anteil der Ringsideroblasten an der Gesamtzahl erythroider Zellen im Knochenmark ≥ 5 %, wenn gleichzeitig eine SF3B1-Genmutation vorliegt; < 5 % Blasten im Knochenmark; < 1 % Blasten im peripheren Blut; keine Auerstäbchen; Ausschluss einer isolierten del(5q)-Anomalie.

In die Studie MEDALIST wurden entsprechend der Kriterien der WHO (2016) nur solche MDS-Patient:innen eingeschlossen, bei denen der Anteil der Ringsideroblasten an erythroiden Vorläuferzellen im Knochenmark ≥ 15 % (MDS-Patient:innen ohne eine SF3B1-Mutation) bzw. ≥ 5 % (MDS-Patient:innen mit einer SF3B1-Mutation) betrug.

MDS mit sehr niedrigem, niedrigem oder intermediärem Risiko gemäß IPSS-R

Neben der Klassifizierung der zugrundeliegenden Zytopenie(n) und vorliegenden Mutationen hat die Einstufung der MDS-Patient:innen in prognostische Risikogruppen eine besondere Bedeutung, da das Gesamtüberleben und das Risiko einer Progression in eine AML dadurch abgeschätzt werden können. Zu diesem Zweck stehen die Risiko-Scores IPSS-R (*International Prognostic Scoring System-revised*) und seit dem Jahr 2022 auch der IPSS-M (IPSS-*molecular*) als etablierte und validierte Systeme zur Verfügung (vgl. auch Modul 3B) [2]. In der Studie MEDALIST wird ausschließlich eine Einteilung nach IPSS-R verwendet.

Im IPSS-R werden MDS-Patient:innen in die fünf Risikogruppen sehr niedrig, niedrig, intermediär, hoch und sehr hoch eingeteilt. Für Therapieempfehlungen erfolgt in aller Regel eine Zusammenfassung der Patient:innen mit sehr niedrigem, niedrigem oder intermediärem Risiko gemäß IPSS-R als Niedrigrisiko-MDS-Patient:innen sowie der Patient:innen mit hohem und sehr hohem Risiko als Hochrisiko-MDS-Patient:innen [2, 14, 26].

Gemäß Einschlusskriterien konnten an der Studie MEDALIST ausschließlich Patient:innen mit sehr niedrigem, niedrigem oder intermediärem Risiko gemäß IPSS-R teilnehmen. Es handelt sich somit um Niedrigrisiko-MDS-Patient:innen.

Transfusionsabhängigkeit

Eine symptomatische Anämie aufgrund von Niedrigrisiko-MDS wird gemäß Leitlinienempfehlungen mit einer supportiven, bedarfsgerechten Transfusionstherapie mit EK ggf. in Kombination mit Eisenchelatoren behandelt (vgl. auch Modul 3 B) [2, 26].

In die Studie MEDALIST wurden nur MDS-Patient:innen eingeschlossen, die über einen Zeitraum von mindestens 16 Wochen vor Randomisierung regelmäßig EK-Transfusionen (≥ 2 EK-Einheiten pro 8 Wochen) benötigten. Eingeschlossene Patient:innen durften in diesen 16 Wochen kein transfusionsfreies Intervall von ≥ 56 Tagen aufweisen. Einmalig und somit nicht regelmäßig transfundierte MDS-Patient:innen wurden aus der Studie ausgeschlossen, sodass sichergestellt war, dass nur regelmäßig und dauerhaft transfundierte und somit transfusionsabhängige MDS-Patient:innen in die Studie aufgenommen wurden.

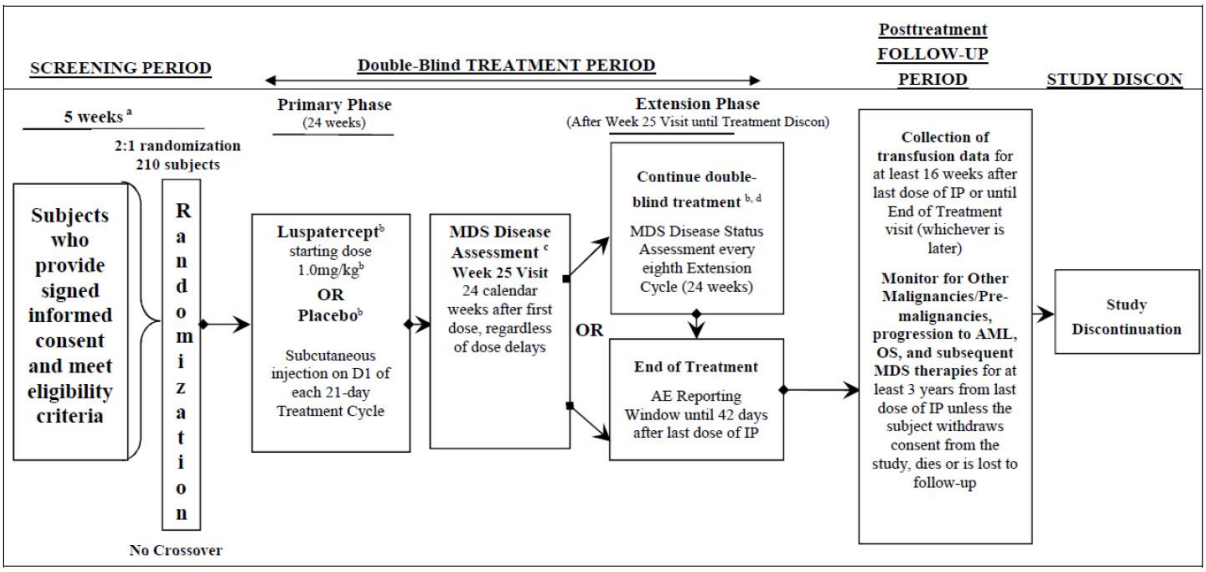
Vortherapie mit ESA mit nicht zufriedenstellendem Ansprechen oder fehlender Eignung für eine ESA-Therapie

Initial sprechen rund 30–50 % der MDS-Patient:innen, die für eine ESA-Therapie geeignet sind, auf diese Behandlung an, ca. 70 % dieser MDS-Patient:innen werden innerhalb von ein bis 2 Jahren jedoch therapierefraktär, sodass eine Weiterbehandlung mit ESA nicht indiziert ist [65, 66]. Darüber hinaus sind manche MDS-Patient:innen aufgrund von Unverträglichkeiten, Kontraindikationen, fehlender Eignung gemäß Zulassung (Serum-EPO ≥ 200 U/l) oder auch geringer Ansprechprognose gemäß Nordic-Score nicht für eine Therapie mit ESA geeignet [2, 67].

In die Studie MEDALIST wurden solche MDS-Patient:innen eingeschlossen, bei denen das Versagen einer vorhergehenden ESA-Therapie dokumentiert war (entsprechend einer Therapierefraktärität, definiert als fehlendes Ansprechen oder Verlust des Ansprechens), oder die für eine ESA-Therapie nicht geeignet waren, weil sie einen endogenen Serum-EPO-Spiegel ≥ 200 U/l aufwiesen oder weil sie bereits eine vorhergehende ESA-Therapie aufgrund einer Unverträglichkeit oder eines unerwünschten Ereignisses abbrechen mussten.

Studiendesign und Therapie

Die Studie MEDALIST wurde an mehreren Zentren in Nordamerika sowie elf europäischen Ländern, darunter auch Deutschland, durchgeführt. Die Studie umfasste neben einer Screening-Phase und einer primären Behandlungsphase eine anschließende Extensionsphase zur Weiterbehandlung von Patient:innen, die die Kriterien hierfür erfüllten, sowie eine *Posttreatment-Follow-up*-Phase (siehe Abbildung 4-2).



[a] Historische Dokumentation der Transfusionsabhängigkeit sollte für mindestens 16 Wochen vor Randomisierung verfügbar sein (Anzahl transfundierte EK-Einheiten, Prätransfusions-Hb).
[b] Dosistitration bis maximal 1,75 mg/kg war erlaubt.
[c] Patient:innen, die nach Ermessen der Prüfärztin bzw. des Prüfarztes zu Woche 25 von der Behandlung profitiert haben, durften im Rahmen der doppelblinden Extensionsphase weiter behandelt werden bis die Kriterien zum Therapieabbruch erfüllt wurden.
[d] Eine Bewertung der Erkrankung entsprechend der Kriterien zur Woche 25-Visite musste zu Tag 1 von jedem 8. Behandlungszyklus durchgeführt werden.

AE: *Adverse Event* (unerwünschtes Ereignis); AML: akute myeloische Leukämie; D1: *Day 1* (Tag 1); EK: Erythrozytenkonzentrat; Hb: Hämoglobin; IP: *Investigational Product* (Prüfsubstanz); MDS: Myelodysplastische Syndrome; seit 2022: Myelodysplastische Neoplasien (gemäß WHO-Kriterien); OS: *Overall Survival* (Gesamtüberleben)

Abbildung 4-2: Übersicht des Studiendesigns der Studie MEDALIST [63]

Screening-Phase

Während einer initialen Screening-Phase wurde die Eignung der Patient:innen für die Studienteilnahme geprüft. Diese Prüfung umfasste unter anderem die Diagnose und Klassifizierung der MDS gemäß Einschlusskriterien sowie die Erhebung der Transfusionslast in den fünf Wochen vor Randomisierung. Darüber hinaus musste eine Transfusionshistorie bis mindestens 16 Wochen vor Randomisierung vorliegen. Transfusionslast und -historie mussten die Art der Transfusion (z. B. EK, Thrombozytenkonzentrat), Anzahl an verabreichten Einheiten und das Datum der Transfusionen enthalten. Zudem sollten Angaben zu den Hb-Werten vorhanden sein, auf deren Grundlage die Transfusionen verabreicht wurden (Prätransfusions-Hb).

Primäre Behandlungsphase (Woche 1–24)

Die erste Dosis der Studienmedikation wurde innerhalb von drei Tagen nach Randomisierung verabreicht. Im Luspatercept-Arm wurde Luspatercept zu einer anfänglichen Dosierung von 1,0 mg/kg Körpergewicht alle 3 Wochen als subkutane Injektion verabreicht, welche gemäß Studienprotokoll bis maximal 1,75 mg/kg Körpergewicht auftitriert werden durfte. Patient:innen im Placebo-Arm erhielten eine subkutane Placebo-Injektion (Natriumchlorid-Lösung, 0,9 %), die analog zur Luspatercept-Behandlung alle 3 Wochen verabreicht wurde, um die Verblindung in der Studie aufrecht zu erhalten. In beiden Behandlungsarmen war im Rahmen von BSC eine regelmäßige, bedarfsgerechte Transfusionstherapie ggf. in Kombination mit einer Eisenchelattherapie erlaubt, welche dem Behandlungsstandard in der vorliegenden Indikation entspricht (nähere Angaben zur Umsetzung von BSC in der Studie MEDALIST siehe Tabelle 4-10).

Die Gabe der Studienmedikation sollte mindestens über den Zeitraum der ersten 24 Wochen erfolgen, es sei denn, es traten nicht akzeptable Toxizitäten auf, die Patient:innen zogen die Einverständniserklärung zurück oder ein anderes Kriterium für den Studienabbruch war erfüllt.

Extensionsphase

Bei der Visite zu Woche 25 (d. h. 24 Wochen nach Therapiebeginn) erfolgte eine Bewertung der MDS-Erkrankung durch die Prüfärztin bzw. den Prüfarzt. Damit ein Patient bzw. eine Patientin die Behandlung mit der Studientherapie im Rahmen der Extensionsphase fortführen durfte, musste anhand der folgenden Kriterien bestätigt werden, dass der Patient bzw. die Patientin von der Behandlung profitierte:

- Nachweis eines klinischen Nutzens (z. B. Reduktion der benötigten EK-Transfusionen oder Erhöhung des Hb-Werts im Vergleich zu Baseline) und
- keine Progression der Erkrankung gemäß IWG-Kriterien [15].

Basierend auf dem Ergebnis der Bewertung erfolgte entweder ein Therapieabbruch und Wechsel in die *Posttreatment-Follow-up*-Phase oder die Patient:innen nahmen an der Extensionsphase teil und wurden weiterhin gemäß Randomisierung mit der Studienmedikation behandelt bis ein Progress erfolgte, inakzeptable Toxizitäten auftraten, die Therapie aus anderen Gründen abgebrochen wurde oder bis die Studie beendet wurde. Die Bewertung der Erkrankung durch den Prüfarzt bzw. die Prüfärztin wurde dabei während der Extensionsphase alle acht Behandlungszyklen wiederholt. Bis zur Entblindung der Studie gemäß DMC-Empfehlung nach Datenbankschluss für die primäre Analyse erfolgte die Behandlung im Rahmen der Extensionsphase weiterhin doppelblind und konnte im Anschluss von den verbliebenen Patient:innen im Luspatercept-Arm offen weitergeführt werden.

Posttreatment-Follow-up-Phase

Patient:innen, die die Studienmedikation abbrachen, wurden im Rahmen des *Posttreatment-Follow-ups* für drei Jahre nach der letzten Dosis bzw. bis zur Beendigung der Studie nachbeobachtet.

Die Beendigung der Studie durch den Sponsor konnte nach Ende der Datenerhebung für alle definierten Endpunkte und der Verfügbarkeit einer Rollover-Studie für die Weiterbehandlung bzw. Nachbeobachtung aller verbliebenen Patient:innen erfolgen.

Datenschnitte

Der Datenbankschluss für die primäre Analyse war gemäß statistischem Analyseplan präspezifiziert auf den Zeitpunkt, zu dem alle Patient:innen 48 Wochen behandelt worden waren oder die Behandlung abgebrochen hatten. Der Datenschnitt für die primäre Analyse erfolgte am 08. Mai 2018. In der Folge wurde die Studie am 01. August 2018 entblindet. Weitere Analysen vor Studienende waren nicht *a priori* geplant.

Die Studie MEDALIST wurde am 26. November 2020 beendet (Datum der letzten Visite des bzw. der letzten Patient:in; im Folgenden als finaler Datenschnitt bezeichnet), nachdem alle verbliebenen Patient:innen zur Weiterbehandlung und/oder Nachbeobachtung in eine Rollover-Studie (ACE-536-LTFU-001 [68]) überführt worden waren.

Die Auswertungen im vorliegenden Dossier basieren, sofern nicht anders gekennzeichnet, auf dem finalen Datenschnitt der Studie MEDALIST (entsprechend der finalen Datenbank nach Studienende). Zur Bewertung des Zusatznutzens werden jedoch in erster Linie die Ergebnisse der primären Behandlungsphase (Woche 1–24) betrachtet, da in diesem Zeitraum alle Patient:innen gemäß Randomisierung behandelt werden sollten, die Weiterbehandlung in der nachfolgenden Extensionsphase jedoch nur bei Patient:innen erfolgte, die die Kriterien hierfür entsprechend der Bewertung der Prüfärztin bzw. des Prüfarztes erfüllten. Ergebnisse über den gesamten Zeitraum bis zum Studienende werden im Sinne eines umfassenden Bilds der Wirksamkeit und Sicherheit ergänzend berichtet.

Ergebnisse

Analysepopulationen

Der Einschluss von Patient:innen begann am 09. Februar 2016 und endete am 03. Mai 2017. Insgesamt wurden 153 Patient:innen in den Luspatercept-Arm und 76 Patient:innen in den Placebo-Arm randomisiert (ITT-Population). Alle randomisierten Patient:innen erhielten entsprechend der Randomisierung mindestens eine Dosis der Studienmedikation. Die Safety-Population entspricht daher der ITT-Population. Bis auf 4 Patient:innen (im Luspatercept-Arm) lag für alle Patient:innen ein ausgefüllter EORTC QLQ-C30 Fragebogen zu Baseline und zu mindestens einem Zeitpunkt im Studienverlauf vor (HRQoL-Population).

Die Verteilung der Patient:innen auf die Analysepopulationen der Studie ist in Tabelle 4-12 zusammengefasst.

Tabelle 4-12: Analysepopulationen auf Studienebene in der Studie MEDALIST

Studie MEDALIST	**Luspatercept + BSC[(1)]** **n (%)[(2)]**	**Placebo + BSC[(1)]** **n (%)[(2)]**
ITT-Population[(3)]	153 (100)	76 (100)
Safety-Population[(4)]	153 (100)	76 (100)
HRQoL-Population[(5)]	149 (97,4)	76 (100)

Finaler Datenschnitt vom 26. November 2020.
[(1)] BSC umfasste insbesondere die regelmäßige, bedarfsgerechte Transfusionstherapie mit Erythrozytenkonzentraten ggf. in Kombination mit einer Eisenchelattherapie.
[(2)] Prozentualer Anteil bezogen auf alle randomisierten Patient:innen des Behandlungsarms.
[(3)] Die ITT-Population umfasst alle randomisierten Patient:innen entsprechend ihrer Gruppenzuteilung und zwar unabhängig davon, welche Studienmedikation die Patient:innen tatsächlich erhalten haben.
[(4)] Die Safety-Population umfasst alle randomisierten Patient:innen, die mindestens eine Dosis Studienmedikation erhalten haben. Patient:innen werden dem Behandlungsarm zugeordnet, dessen Behandlung sie tatsächlich erhalten haben.
[(5)] Die HRQoL-Population umfasst alle randomisierten Patient:innen, für die zu Baseline und zu mindestens einem Zeitpunkt während der Behandlungsphase eine Bewertung der Lebensqualität bzw. Symptomatik vorliegt.
BSC: *Best Supportive Care*; HRQoL: H*ealth Related Quality of Life* (gesundheitsbezogene Lebensqualität); ITT: *Intention to Treat*

Baseline-Charakteristika

Die in die Studie MEDALIST eingeschlossenen Patient:innen wurden anhand generischer Merkmale, wie Alter, Geschlecht, Abstammung, sowie krankheitsspezifischer Merkmale charakterisiert. Insgesamt waren die Charakteristika zwischen den Studienarmen gut ausbalanciert und es konnten keine relevanten Unterschiede festgestellt werden (siehe Tabelle 4-11).

Die Mehrheit der randomisierten Patient:innen in beiden Studienarmen war männlich (61,4 % im Luspatercept-Arm bzw. 65,8 % im Placebo-Arm),weiß (69,9 % bzw. 67,1 %) und im Alter von 65 bis 74 Jahren (47,1 % bzw. 38,2 %) oder ≥ 75 Jahren (34,0 % bzw. 40,8 %). Das mediane Alter betrug 71,0 Jahre im Luspatercept-Arm und 72,0 Jahre im Placebo-Arm. Der mediane BMI der Patient:innen lag bei 26,2 kg/m^2 im Luspatercept-Arm und bei 27,1 kg/m^2 im Placebo-Arm. Etwa Dreiviertel der Patient:innen wurden an Studienzentren in Europa

eingeschlossen (79,7 % bzw. 75,0%), die übrigen Patient:innen an Studienzentren in Nordamerika (20,3 % bzw. 25,0%).

Die mediane Zeit seit der MDS-Diagnose belief sich im Luspatercept-Arm auf 44,0 Monate und im Placebo-Arm auf 36,1 Monate. Die überwiegende Mehrheit der Patient:innen (94,8 % bzw. 97,4 %) wies entsprechend der WHO-Klassifikation der MDS-Subtypen (2008) eine refraktäre Zytopenie mit multilineärer Dysplasie (MDS-RCMD) auf. Gemäß IPSS-R lag bei 83,0 % der Patient:innen im Luspatercept-Arm und 82,9 % der Patient:innen im Placebo-Arm ein sehr niedriges oder niedrigen Risiko vor; der Anteil der Patient:innen mit intermediärem Risiko betrug im Luspatercept-Arm 16,3 % und im Placebo-Arm 17,1 %. Bei der Mehrheit der Patient:innen lag der Serum-EPO-Spiegel im Bereich von < 100 U/l (33,3 % bzw. 40,8 %) oder im Bereich von 100 bis < 200 U/l (24,2 % bzw. 25,0 %). Eine SF3B1-Mutation lag bei 92,2 % der Patient:innen im Luspatercept-Arm und bei 85,5 % der Patient:innen im Placebo-Arm vor.

Der mediane Hb-Wert der Patient:innen betrug zu Studienbeginn in beiden Behandlungsarmen 7,6 g/dl. Die mediane Anzahl der transfundierten EK-Einheiten in den 8 Wochen vor Therapiebeginn lag in beiden Studienarmen bei 6,0. Der Anteil der Patient:innen, die in diesem Zeitraum < 4 EK-Einheiten benötigten, lag im Luspatercept-Arm bei 18,3 % und im Placebo-Arm bei 14,5 %. Bezogen auf die 16 Wochen vor Therapiebeginn lag die mediane Anzahl transfundierter EK-Einheiten in beiden Studienarmen bei 5,0 pro 8 Wochen. Der Anteil der Patient:innen, die in diesem Zeitraum < 4 EK-Einheiten pro 8 Wochen benötigten, lag im Luspatercept-Arm bei 30,1 % und im Placebo-Arm bei 26,3 %.

Die Mehrheit der Patient:innen in der Studie MEDALIST war mit ESA vorbehandelt (96,7 % bzw. 92,1 %). Der häufigste Grund für den Abbruch der vorhergehenden ESA-Therapie war eine Therapierefraktärität (97,3 % bzw. 98,6 % bezogen auf die Patient:innen mit vorangegangener ESA-Therapie). Die längste Dauer einer vorangegangenen ESA-Therapie betrug bei den Patient:innen im Luspatercept-Arm im Median 10,48 Monate und bei den Patient:innen im Placebo-Arm im Median 13,17 Monate. Der Anteil der Patient:innen mit vorangegangener G-CSF/GM-CSF-Therapie lag im Luspatercept-Arm bei 33,3 % und im Placebo-Arm bei 28,9 %. Etwa die Hälfte der Patient:innen war zudem mit Eisenchelatoren vorbehandelt (46,4 % bzw. 52,6 %).

Therapie- und Studienabbrüche

Ein Großteil der Patient:innen in beiden Studienarmen (83,7 % bzw. 89,5 %) verblieb über die gesamten 24 Wochen der primären Behandlungsphase unter Behandlung mit der Studienmedikation. Der Anteil der Patient:innen, die die Kriterien für eine Weiterbehandlung in der Extensionsphase erfüllten und die Therapie über mindestens 48 Wochen fortführten war im Luspatercept-Arm mit 54,2 % erkennbar höher als im Placebo-Arm mit 15,8 %.

Zum Zeitpunkt des finalen Datenschnitts hatten alle Patient:innen die Behandlung in der Studie MEDALIST beendet, wobei 29 Patient:innen aus dem Luspatercept-Arm (19,0 %) ihre Behandlung mit Luspatercept im Rahmen der Rollover-Studie ACE-536-LTFU-001 weiterführten.

Insgesamt 16 Patient:innen (davon vier im Luspatercept-Arm [2,6 %] und 12 im Placebo-Arm [15,8 %]) beendeten ihre Studienteilnahme, nachdem sie die Posttreatment-Follow-up-Phase von drei Jahren nach der letzten Dosis vollständig abgeschlossen hatten. Alle übrigen Patient:innen brachen die Studienteilnahme vor Abschluss ihrer *Posttreatment-Follow-up*-Phase ab, wobei 52 Patient:innen aus dem Luspatercept-Arm (34,0 %) und 21 Patient:innen aus dem Placebo-Arm (27,6 %) zur Weiterbehandlung und/oder Nachbeobachtung in die Rollover-Studie ACE-536-LTFU-001 wechselten.

In der primären Behandlungsphase (Woche 1–24) betrug die mediane Behandlungsdauer in beiden Behandlungsarmen 24 Wochen. Einschließlich der Extensionsphase wurden die Patient:innen im Luspatercept-Arm bis zum Therapieabbruch im Median 51 Wochen behandelt, während die Behandlungsdauer im Placebo-Arm auch unter Berücksichtigung der Extensionsphase im Median nicht über 24 Wochen hinausging. Die mediane Gesamtbeobachtungsdauer bis zum letzten Patientenkontakt während der Studie belief sich im Luspatercept-Arm auf 148 Wochen und im Placebo-Arm auf 149 Wochen.

Tabelle 4-13: Therapie- und Studienabbrüche in der Studie MEDALIST

Studie MEDALIST	**Anzahl Patient:innen (%)**	
	Luspatercept + BSC[(1)] (N = 153)	**Placebo + BSC[(1)] (N = 76)**
Behandlungszeitraum von ≥ 24 Wochen abgeschlossen	128 (83,7)	68 (89,5)
Behandlungszeitraum von ≥ 48 Wochen abgeschlossen	83 (54,2)	12 (15,8)
Therapieabbruch	153 (100,0)	76 (100,0)
Grund für Therapieabbruch		
- Mangelnde Wirksamkeit	74 (48,4)	50 (65,8)
- Wechsel in Rollover-Studie (zur Weiterbehandlung mit Luspatercept)	29 (19,0)	0
- Patientenentscheidung	18 (11,8)	10 (13,3)
- UE	16 (10,5)	4 (5,3)
- Progress der Erkrankung[(2)]	8 (5,2)	2 (2,6)
- Protokollverletzung	2 (1,3)	0
- Sonstiges[(3)]	6 (3,9)	10 (13,2)

Studie MEDALIST	**Anzahl Patient:innen (%)**	
	Luspatercept + BSC[1] (N = 153)	**Placebo + BSC[1] (N = 76)**
Studienabbruch	149 (97,4)	64 (84,2)
Grund für Studienabbruch		
- Wechsel in Rollover-Studie	52 (34,0)	21 (27,6)
- Tod	45 (29,4)	24 (31,6)
- Patientenentscheidung	35 (22,9)	13 (17,1)
- Lost to Follow-up	5 (3,3)	1 (1,3)
- Sonstiges	12 (7,8)	5 (6,6)
Studie abgeschlossen[4]	4 (2,6)	12 (15,8)

Finaler Datenschnitt vom 26. November 2020; Population: ITT-Population
[1] BSC umfasste insbesondere die regelmäßige, bedarfsgerechte Transfusionstherapie mit Erythrozytenkonzentraten ggf. in Kombination mit einer Eisenchelattherapie.
[2] Progression in ein Hochrisiko-MDS oder eine AML.
[3] Einschließlich sechs Placebo-Patient:innen, die die Therapie mit Placebo infolge der Entblindung der Studie bzw. der Offenlegung der erhaltenen Studientherapie beendeten.
[4] *Posttreatment-Follow-up* von drei Jahren im Rahmen der Studie MEDALIST abgeschlossen.
AML: Akute myeloische Leukämie; BSC: *Best Supportive Care*; ITT: *Intention to Treat*; MDS: Myelodysplastische Syndrome; seit 2022: Myelodysplastische Neoplasien (gemäß WHO-Kriterien)

Tabelle 4-14: Behandlungsdauer in der Studie MEDALIST

Studie MEDALIST	**Anzahl Patient:innen (%)**	
	Luspatercept + BSC[1] (N = 153)	**Placebo + BSC[1] (N = 76)**
Primäre Behandlungsphase (Woche 1–24)		
Behandlungsdauer (Wochen)[2]		
Mittel (SD)	22,8 (3,68)	23,0 (3,30)
Median (Min; Max)	24 (6; 24)	24 (7; 24)
Gesamtstudie inkl. Extensionsphase		
Behandlungsdauer (Wochen)[2]		
Mittel (SD)	76,7 (60,51)	31,7 (18,23)
Median (Min; Max)	51 (6; 207)	24 (7; 103)

Finaler Datenschnitt vom 26. November 2020; Population: Safety-Population.
[1] BSC umfasste insbesondere die regelmäßige, bedarfsgerechte Transfusionstherapie mit Erythrozytenkonzentraten ggf. in Kombination mit einer Eisenchelattherapie.
[2] Zeit von der ersten Dosis bis zu 20 Tage nach der letzten Dosis bzw. bis zum Studienabbruch oder Tod.
BSC: *Best Supportive Care*; ITT: *Intention to Treat*; Max: Maximum; Min: Minimum; SD: *Standard Deviation* (Standardabweichung)

Tabelle 4-15: Therapie: Gesamtbeobachtungsdauer in der Studie MEDALIST

Studie MEDALIST	**Anzahl Patient:innen (%)**	
	Luspatercept + BSC[1] (N = 153)	**Placebo + BSC[1] (N = 76)**
Primäre Behandlungsphase (Woche 1–24)		
Beobachtungsdauer (Wochen)[2]		
Mittel (SD)	23,6 (2,11)	23,5 (2,96)
Median (Min; Max)	24 (12; 24)	24 (7; 24)
Gesamtstudie inkl. Extensionsphase		
Beobachtungsdauer (Wochen)[2]		
Mittel (SD)	128,9 (57,93)	127,5 (60,78)
Median (Min; Max)	148 (12; 207)	149 (7; 211)

Finaler Datenschnitt vom 26. November 2020; Population: ITT-Population
[1] BSC umfasste insbesondere die regelmäßige, bedarfsgerechte Transfusionstherapie mit Erythrozytenkonzentraten ggf. in Kombination mit einer Eisenchelattherapie.
[2] Zeit von der Randomisierung bis zum letzten Patientenkontakt bzw. Studienabbruch oder Tod.
BSC: *Best Supportive Care*; ITT: *Intention to Treat*; Max: Maximum; Min: Minimum; SD: *Standard Deviation* (Standardabweichung)

Übertragbarkeit der Ergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

Insgesamt ist von einer guten Übertragbarkeit der Ergebnisse der Studie MEDALIST auf den deutschen Versorgungskontext auszugehen:

- Die Baseline-Charakteristika der eingeschlossenen Patient:innen spiegeln die Charakteristika der in Deutschland lebenden Patient:innen mit MDS wider, welche im Rahmen des MDS-Registers in Düsseldorf gut beschrieben sind [69-71]:
    - Medianes Erkrankungsalter 70–72 Jahre und
    - leicht erhöhtes Auftreten der Erkrankung bei Männern [69-71].
- Durch den Einschluss von Patient:innen in den USA und Europa – darunter auch 5 Zentren in Deutschland – wurden vornehmlich weiße Patient:innen eingeschlossen. Dies entspricht der Bevölkerungszusammensetzung in Deutschland.
- Die beteiligten Studienzentren liegen vornehmlich in westeuropäischen und nordamerikanischen Ländern, sodass von einem ähnlichen Versorgungsstandard wie in Deutschland auszugehen ist. Systematische Unterschiede hinsichtlich der Behandlung von MDS-Patient:innen zwischen den beteiligten Ländern sind nicht bekannt.

4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial der RCT auf Studienebene mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-16: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungs-sequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patient	Behandelnde Personen			
MEDALIST	ja	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Studie MEDALIST wurde randomisiert und doppelblind durchgeführt. Um die adäquate Gruppenzuteilung und Wahrung der Verblindung der Studienteilnehmer:innen, behandelnden Personen sowie des pharmazeutischen Unternehmers zu gewährleisten, erfolgten die Randomisierung, Arzneimittelausgabe, Dosistitration/-reduktion und Therapieabbrüche gestützt durch ein IRT (*Interactive Response Technology*)-System. Ausgenommen von der Verblindung waren lediglich ausgewählte Einzelpersonen (z. B. Apotheker:innen des Studienzentrums), die eine adäquate Herstellung der Luspatercept-/Placebo-Gaben sicherstellten.

Die Erhebung von präspezifizierten Endpunkten sowie die Darstellung der Ergebnisse erfolgte wie vorab definiert. Der Patientenfluss ist nachvollziehbar dargestellt und es wurden keine außergewöhnlichen, das Verzerrungspotential der Studie maßgeblich beeinflussenden Unregelmäßigkeiten berichtet. Dementsprechend liegen weder Hinweise auf eine ergebnis-abhängige Berichterstattung noch sonstige Aspekte vor, die die Ergebnissicherheit der Studie in Frage stellen würden.

Angaben zum Verzerrungspotential auf Endpunktebene finden sich in Abschnitt 4.3.1.3.1.

Insgesamt ist das Verzerrungspotential der Studie MEDALIST niedrig und die Studie somit geeignet, um Ergebnisse mit hoher Aussagesicherheit zu liefern.

4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien

Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens beruht. Geben Sie dabei an, welche dieser Endpunkte in den relevanten Studien jeweils untersucht wurden. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-17: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Mortalität**	**Morbidität**			**Lebensqualität**	**Sicherheit**[1]
		Transfusionsfreiheit	**Kontrolle der Eisenüberladung (ergänzend dargestellt)**	**Symptomatik gemäß EORTC QLQ-C30**	**Lebensqualität gemäß EORTC QLQ-C30**	
MEDALIST	ja	ja	ja	ja	ja	ja

[1] Dargestellt anhand von UE, insbesondere SUE, schweren UE und zum Therapieabbruch führenden UE

EORTC QLQ-C30: *European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core-Module*; SUE: Schwerwiegendes UE; UE: Unerwünschtes Ereignis

4.3.1.3.1 Endpunkte – RCT

Die Ergebnisdarstellung für jeden Endpunkt umfasst 3 Abschnitte. Zunächst soll für jede Studie das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene in einer Tabelle zusammengefasst werden. Dann sollen die Ergebnisse der einzelnen Studien zu dem Endpunkt tabellarisch dargestellt und in einem Text zusammenfassend beschrieben werden. Anschließend sollen die Ergebnisse, wenn möglich und sinnvoll, in einer Meta-Analyse zusammengefasst und beschrieben werden.

Die tabellarische Darstellung der Ergebnisse für den jeweiligen Endpunkt soll mindestens die folgenden Angaben enthalten:

– Ergebnisse der ITT-Analyse
– Zahl der Patienten, die in die Analyse eingegangen sind inkl. Angaben zur Häufigkeit von und zum Umgang mit nicht oder nicht vollständig beobachteten Patienten (bei Verlaufsbeobachtungen pro Messzeitpunkt)
– dem Endpunkt entsprechende Kennzahlen pro Behandlungsgruppe
– bei Verlaufsbeobachtungen Werte zu Studienbeginn und Studienende inklusive Standardabweichung
– bei dichotomen Endpunkten die Anzahlen und Anteile pro Gruppe sowie Angabe des relativen Risikos, des Odds Ratios und der absoluten Risikoreduktion
– entsprechende Maße bei weiteren Messniveaus
– Effektschätzer mit zugehörigem Standardfehler
– Angabe der verwendeten statistischen Methodik inklusive der Angabe der Faktoren, nach denen ggf. adjustiert wurde.

Unterschiedliche Beobachtungszeiten zwischen den Behandlungsgruppen sollen durch adäquate Analysen (z.B. Überlebenszeitanalysen) adressiert werden, und zwar für alle Endpunkte (einschließlich UE nach den nachfolgend genannten Kriterien), für die eine solche Analyse aufgrund deutlich unterschiedlicher Beobachtungszeiten erforderlich ist.

Bei Überlebenszeitanalysen soll die Kaplan-Meier-Kurve einschließlich Angaben zu den Patienten unter Risiko im Zeitverlauf (zu mehreren Zeitpunkten) abgebildet werden. Dabei ist für jeden Endpunkt, für den eine solche Analyse durchgeführt wird, eine separate Kaplan-Meier-Kurve darzustellen.

Zu mit Skalen erhobenen patientenberichteten Endpunkten (z.B. zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität oder zu Symptomen) sind immer auch die Werte im Studienverlauf anzugeben, auch als grafische Darstellung, sowie eine Auswertung, die die über den Studienverlauf ermittelten Informationen vollständig berücksichtigt (z.B. als Symptomlast über die Zeit, geschätzt mittels MMRM-Analyse [falls aufgrund der Datenlage geeignet]). Die Auswertung von Responderanalysen mittels klinischer Relevanzschwellen bei komplexen Skalen soll nach dem folgenden Vorgehen erfolgen:

1. Falls in einer Studie Responderanalysen unter Verwendung einer MID präspezifiziert sind und das Responsekriterium mindestens 15 % der Skalenspannweite des verwendeten

Erhebungsinstruments entspricht, sind diese Responderanalysen für die Bewertung darzustellen.

2. Falls präspezifiziert Responsekriterien im Sinne einer MID unterhalb von 15 % der Skalenspannweite liegen, bestehen in diesen Fällen und solchen, in denen gar keine Responsekriterien präspezifiziert wurden, aber stattdessen Analysen kontinuierlicher Daten zur Verfügung stehen, verschiedene Möglichkeiten. Entweder können post hoc spezifizierte Analysen mit einem Responsekriterium von genau 15 % der Skalenspannweite dargestellt werden. Alternativ können Analysen der kontinuierlichen Daten dargestellt werden, für die Relevanzbewertung ist dabei auf ein allgemeines statistisches Maß in Form von standardisierten Mittelwertdifferenzen (SMDs, in Form von Hedges' g) zurückzugreifen. Dabei ist eine Irrelevanzschwelle als Intervall von -0,2 bis 0,2 zu verwenden: Liegt das zum Effektschätzer korrespondierende Konfidenzintervall vollständig außerhalb dieses Irrelevanzbereichs, wird davon ausgegangen, dass die Effektstärke nicht in einem sicher irrelevanten Bereich liegt. Dies soll gewährleisten, dass der Effekt hinreichend sicher mindestens als klein angesehen werden kann.

3. Liegen sowohl geeignete Responderanalysen (Responsekriterium präspezifiziert mindestens 15 % der Skalenspannweite oder post hoc genau 15 % der Skalenspannweite) als auch Analysen stetiger Daten vor, sind die Responderanalysen darzustellen.

Zu unerwünschten Ereignissen (UE) sind folgende Auswertungen vorzulegen:

1. Gesamtrate UE,

2. Gesamtrate schwerwiegender UE (SUE),

3. Gesamtrate der Abbrüche wegen UE,

4. Gesamtraten von UE differenziert nach Schweregrad, sofern dies in der/den relevante/n Studie/n erhoben wurde (z.B. gemäß CTCAE und/oder einer anderen etablierten bzw. validierten indikationsspezifischen Klassifikation) einschließlich einer Abgrenzung schwerer und nicht schwerer UE,

5. zu den unter 1, 2 und 4 genannten Kategorien (UE ohne weitere Differenzierung, SUE, UE differenziert nach Schweregrad) soll zusätzlich zu den Gesamtraten die Darstellung nach Organsystemen und Einzelereignissen (als System Organ Class [SOCs] und Preferred Terms [PT] nach MedDRA) jeweils nach folgenden Kriterien erfolgen:

- UE (unabhängig vom Schweregrad): Ereignisse, die bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind

- Schwere UE (z.B. CTCAE-Grad ≥ 3) und SUE: Ereignisse, die bei mindestens 5% der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind

- zusätzlich für alle Ereignisse unabhängig vom Schweregrad: Ereignisse, die bei mindestens 10 Patienten UND bei mindestens 1 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind.

6. A priori definierte UE von besonderem Interesse [AESI]) sowie prädefinierte SOC-übergreifende UE-Auswertungen (z.B. als Standardised MedDRA Queries, SMQs) sollen unabhängig von der Ereignisrate dargestellt werden und zwar differenziert nach Schweregrad (dargestellt als Gesamtrate und differenziert nach Schweregrad, nicht schwer, schwer, schwerwiegend).

7. zu Kategorie 3: Die Abbruchgründe auf SOC/PT-Ebene müssen vollständig, jedoch nur deskriptiv dargestellt werden.

Sofern bei der Erhebung unerwünschter Ereignisse erkrankungsbezogenen Ereignisse (z. B. Progression, Exazerbation) berücksichtigt werden (diese Ereignisse also in die UE-Erhebung eingehen), sollen für die Gesamtraten (UE, schwere UE und SUE) zusätzliche UE-Analysen durchgeführt werden, bei denen diese Ereignisse unberücksichtigt bleiben. Alle Auswertungen zu UE können auch in einem separaten Anhang des vorliegenden Modul 4 dargestellt werden. Dabei kann die Ausgabe der Statistik-Software unverändert verwendet werden, sofern diese alle notwendigen Angaben enthält. Eine Darstellung ausschließlich in Modul 5 ist nicht ausreichend. Davon unbenommen sind die Gesamtraten (UE, schwere UE, SUE und Abbrüche wegen UE), sowie die für die Gesamtaussage zum Zusatznutzen herangezogenen Ergebnisse im vorliegenden Abschnitt darzustellen.

Auswertungen zu den im Abschnitt 4.3.1.2.1 aufgeführten Datenschnitten sollen vollständig, d.h. für alle erhobenen relevanten Endpunkte, durchgeführt und vorgelegt werden. Das gilt auch dann wenn ein Datenschnitt ursprünglich nur zur Auswertung einzelner Endpunkte geplant war. Auf die Darstellung der Ergebnisse einzelner Endpunkte eines Datenschnitts bzw. eines gesamten Datenschnitts kann verzichtet werden, wenn hierdurch kein wesentlicher Informationsgewinn gegenüber einem anderen Datenschnitt zu erwarten ist (z. B. wenn die Nachbeobachtung zu einem Endpunkt bereits zum vorhergehenden Datenschnitt nahezu vollständig war oder ein Datenschnitt in unmittelbarer zeitlicher Nähe zu einem anderen Datenschnitt liegt).

Falls für die Auswertung eine andere Population als die ITT-Population herangezogen wird, soll diese benannt (z.B. Safety-Population) und definiert werden.

Sofern mehrere Studien vorliegen, sollen diese in einer Meta-Analyse zusammengefasst werden, wenn die Studien aus medizinischen (z. B. Patientengruppen) und methodischen (z. B. Studiendesign) Gründen ausreichend vergleichbar sind. Es ist jeweils zu begründen, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde oder warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Sofern die vorliegenden Studien für eine Meta-Analyse geeignet sind, sollen die Meta-Analysen als Forest-Plot dargestellt werden. Die Darstellung soll ausreichende Informationen zur Einschätzung der Heterogenität der Ergebnisse zwischen den Studien in Form von geeigneten statistischen Maßzahlen enthalten (siehe Abschnitt 4.2.5.3). Eine Gesamtanalyse aller Patienten

aus mehreren Studien ohne Berücksichtigung der Studienzugehörigkeit (z. B. Gesamt-Vierfeldertafel per Addition der Einzel-Vierfeldertafeln) soll vermieden werden, da so die Heterogenität nicht eingeschätzt werden kann.

4.3.1.3.1.1 Mortalität

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-18: Operationalisierung des Endpunkts „Mortalität“

Studie	Operationalisierung
MEDALIST	Die Mortalität wird anhand der in der Studie aufgetretenen Todesfälle operationalisiert. Es werden alle Todesfälle unabhängig von der Todesursache berücksichtigt. Die Hauptanalyse umfasst den Anteil Todesfälle pro Behandlungsarm im Zeitraum von der Randomisierung bis einschließlich Woche 24. Als Behandlungseffekt wird das unter Berücksichtigung der für die Randomisierung verwendeten Stratifizierungsfaktoren mittels Mantel-Haenszel-Methode geschätzte relative Risiko betrachtet. das zugehörige Konfidenz-intervall und der p-Wert wurden mittels Normalapproximation berechnet. Ergänzend wird das Gesamtüberleben, operationalisiert als Zeit zwischen dem Datum der Randomisierung und dem Datum des Todes, dargestellt. Bei Patient:innen, die nicht verstarben, wurde das Gesamtüberleben zum Zeitpunkt des letzten Kontakts zensiert. Zur Quantifizierung des Behandlungseffekts wurde das HR mit einem stratifizierten Cox-Regressionsmodell sowie ein stratifizierter Log-Rank-Test berechnet. Die Analysen basieren auf der ITT-Population. **Darstellung der Ergebnisse:** • **Hauptanalyse:** Anteil der Todesfälle in Woche 1–24 • **Zusatzanalysen:** ○ Gesamtüberleben bis zum Studienende
HR: *Hazard Ratio*; ITT: *Intention to Treat*	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-19: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Mortalität“ in der Studie MEDALIST

Studie	**Verzerrungspotenzial auf Studienebene**	**Verblindung Endpunkterheber**	**Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**	**Ergebnisunabhängige Berichterstattung**	**Keine sonstigen Aspekte**	**Verzerrungspotenzial Endpunkt**
MEDALIST	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Der Endpunkt „Mortalität“ wurde verblindet erhoben. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Anhaltspunkte für eine ergebnisabhängige Berichterstattung oder sonstige Aspekte, die zu einer Verzerrung führen könnten, liegen nicht vor. Der Eintritt des Todes jeglicher Ursache ist ein objektives Kriterium, dessen Feststellung frei von Subjektivität erfolgt.

Insgesamt ergibt sich somit für den vorliegenden Endpunkt ein niedriges Verzerrungspotenzial.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt xxx für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Hauptanalyse: Anteil der Todesfälle in Woche 1–24

Tabelle 4-20: Ergebnisse für den Endpunkt „Mortalität“ – Anteil der Todesfälle in Woche 1–24 aus der Studie MEDALIST (Hauptanalyse)

Studie MEDALIST	**Luspatercept + BSC[(1)] (N=153)**		**Placebo + BSC[(1)] (N=76)**		**Luspatercept + BSC[(1)] vs. Placebo + BSC[(1)]**		
	N	Patient:innen mit Ereignis n (%)	N	Patient:innen mit Ereignis n (%)	RD[(2)] [95-%-KI][(3)]	OR[(2)] [95-%-KI][(3)]	RR[(2)] [95-%-KI]; p-Wert[(3)]
Anteil der Todesfälle in Woche 1–24							
Todesfälle in Woche 1–24	153	6 (3,9)	76	2 (2,6)	1,39 [-3,4; 6,17]	1,55 [0,31; 7,78]	1,52 [0,32; 7,23]; 0,597

Finaler Datenschnitt vom 26. November 2020; ITT-Population.
[(1)] BSC umfasste insbesondere die regelmäßige, bedarfsgerechte Transfusionstherapie mit Erythrozytenkonzentraten ggf. in Kombination mit einer Eisenchelattherapie.
[(2)] RD, OR und RR mittels Mantel-Haenszel-Methode adjustiert für IPSS-R-Risikogruppe und Transfusionslast zu Baseline.
[(3)] KIs und p-Wert wurden mittels Normalapproximation berechnet.
BSC: *Best Supportive Care*; IPSS-R: *International Prognostic Scoring System-revised*; KI: Konfidenzintervall; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko

Beim Endpunkt „Mortalität“ gab es keinen Unterschied zwischen den Studienarmen (RR [95-%-KI]: 1,52 [0,32; 7,23]; p = 0,597). Während der primären Studienphase in Woche 1–24 verstarben 6 Patient:innen (3,9 %) im Luspatercept-Arm und 2 Patient:innen (2,6 %) im Placebo-Arm.

Zusatzanalysen

Gesamtüberleben

Tabelle 4-21: Ergebnisse für den Endpunkt „Mortalität“ – Gesamtüberleben aus der Studie MEDALIST (Zusatzanalyse)

Studie MEDALIST	**Luspatercept + BSC[1] (N=153)**			**Placebo + BSC[1] (N=76)**			**Luspatercept + BSC[1] vs. Placebo + BSC[1]**	
	N	Patient:innen mit Ereignis n (%)	Median in Wochen[2] [95-%-KI]	N	Patient:innen mit Ereignis n (%)	Median in Wochen[2] [95-%-KI]	Hazard Ratio[3] [95-%-KI]	p-Wert[4]
Gesamtüberleben								
Gesamtüberleben bis zum Studienende	153	45 (29,4)	200,1 [182,4; N.A.]	76	24 (31,6)	N.A. [187,4; N.A.]	0,99 [0,59; 1,64]	0,958

Finaler Datenschnitt: 26. November 2020; ITT-Population.

[1] BSC umfasste insbesondere die regelmäßige, bedarfsgerechte Transfusionstherapie mit Erythrozytenkonzentraten ggf. in Kombination mit einer Eisenchelattherapie.
[2] Mediane Zeit nach Kaplan-Meier. Das zweiseitige 95-%-KI wurde über eine Log-Log-Transformation nach Brookmeyer und Crowley berechnet.
[3] Cox-Regressionsmodell stratifiziert nach IPSS-R-Risikogruppe und Transfusionslast zu Baseline mit Behandlung als Kovariable.
[4] Log-Rank-Test stratifiziert nach IPSS-R-Risikogruppe und Transfusionslast zu Baseline.

BSC: *Best Supportive Care*; IPSS-R: *International Prognostic Scoring System-revised*; ITT: *Intention to Treat*; KI: Konfidenzintervall; N.A.: nicht angegeben, nicht erreicht oder nicht berechnet

Bis zum Studienende verstarben insgesamt 29,4 % der Patient:innen im Luspatercept-Arm und 31,6 % der Patient:innen im Placebo-Arm. In Bezug auf das Gesamtüberleben liegt kein Unterschied zwischen den Studienarmen vor (HR [95-%-KI]: 0,99 [0,59; 1,64]; p = 0,958) (siehe Tabelle 4-21 und Abbildung 4-3).

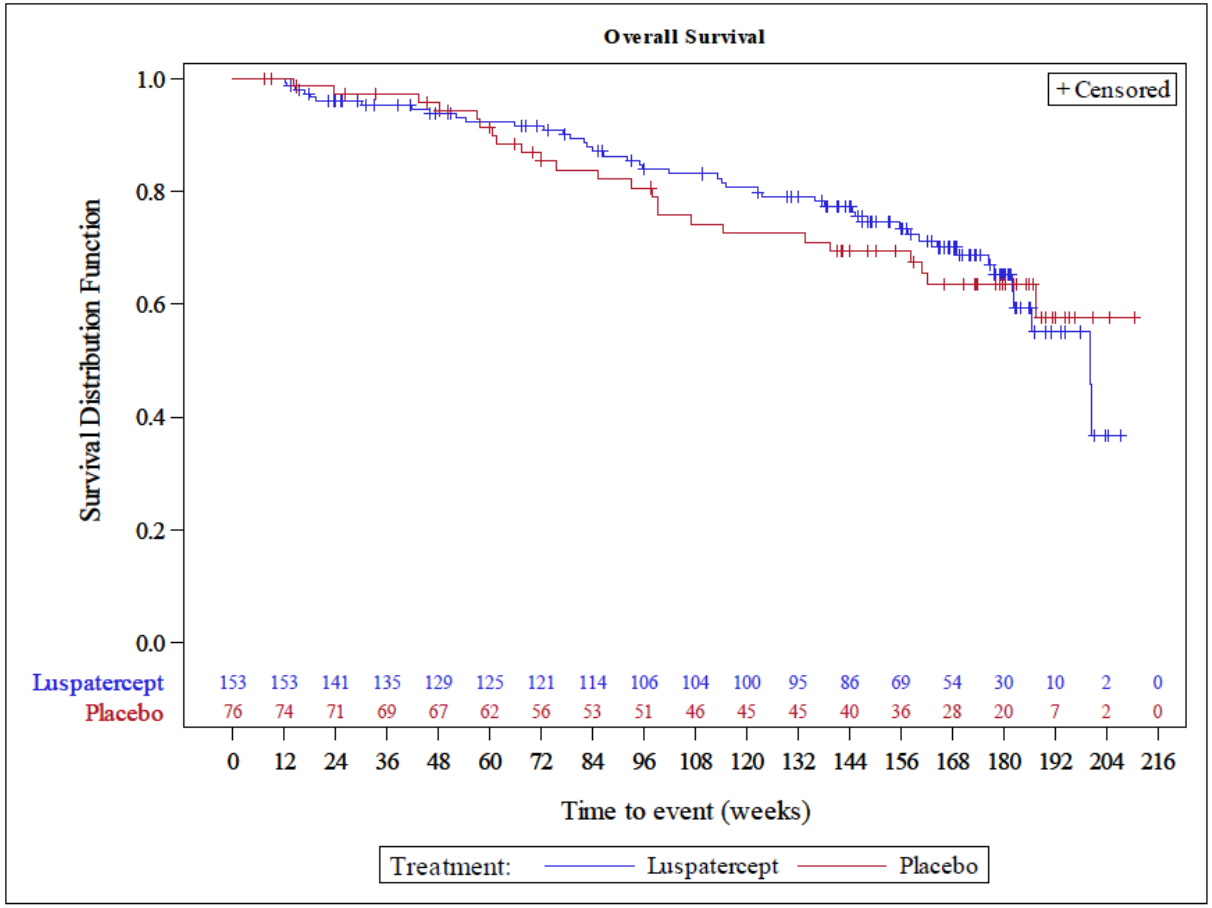


Abbildung 4-3: Kaplan-Meier-Kurven zum Gesamtüberleben

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Zusammenfassung der Ergebnisse mithilfe von Meta-Analysen

Nicht zutreffend. Es liegen Ergebnisse einer RCT vor, sodass keine Meta-Analysen durchgeführt wurden.

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Die Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ist in Abschnitt 4.3.1.2.1 beschrieben.

Für den Endpunkt „Mortalität“ liegt keine abweichende Bewertung vor. Insgesamt ist somit von einer guten Übertragbarkeit der Ergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext auszugehen.

4.3.1.3.1.2 Morbidität – Transfusionsfreiheit

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-22: Operationalisierung des Endpunkts „Morbidität – Transfusionsfreiheit“

Studie	Operationalisierung
MEDALIST	Transfusionen wurden in der Screening-Phase ab 35 Tage vor Therapiebeginn und danach bis 16 Wochen nach der letzten Dosis prospektiv erfasst. Darüber hinaus wurde die Transfusionshistorie für mindestens 16 Wochen vor Randomisierung retrospektiv erhoben. Im Rahmen der Hauptanalyse wird der Anteil der Patient:innen betrachtet, die während der primären Behandlungsphase bis einschließlich Woche 24 eine Transfusionsfreiheit von ≥ 24 Wochen erreichten, d. h. der Anteil der Patient:innen, die über den gesamten Behandlungszeitraum bis einschließlich Woche 24 transfusionsfrei waren. Als Behandlungseffekt wird das unter Berücksichtigung der für die Randomisierung verwendeten Stratifizierungsfaktoren mittels Mantel-Haenszel-Methode geschätzte relative Risiko betrachtet. Das zugehörige Konfidenzintervall und der p-Wert wurden mittels Normalapproximation berechnet. Ergänzend werden Analysen zur längsten Dauer eines transfusionsfreien Zeitraums sowie ein Swimmer-Plot der Transfusionszeitpunkte und Intervalle, Analysen zur mittleren Änderung der Transfusionslast, zur mittleren Änderung der Hb-Werte und zum Erreichen eines mHI-E dargestellt. Die längste Dauer eines transfusionsfreien Zeitraums wurde auf Basis des gesamten Behandlungszeitraums bis Studienende untersucht und ist definiert als längster zusammenhängender Zeitraum zwischen zwei aufeinanderfolgenden Transfusionszeitpunkten, in denen keine EK-Transfusion verabreicht wurde. Die Auswertung erfolgte mittels einer Ereigniszeitanalyse. Patient:innen, deren längster transfusionsfreier Zeitraum am Ende des

Beobachtungszeitraums noch andauerte, wurden zensiert. Zur Quantifizierung des Behandlungseffekts wurden das HR mit einem stratifizierten Cox-Regressionsmodell sowie ein stratifizierter Log-Rank-Test berechnet.

Die Transfusionszeitpunkte und transfusionsfreien Intervalle werden im Rahmen eines Swimmer-Plots graphisch auf patientenindividueller Ebene dargestellt. Die Abbildung beinhaltet pro Patient:in den Beobachtungszeitraum ab 16 Wochen vor Therapiebeginn bis zum Ende des Behandlungszeitraums, die einzelnen Transfusionszeitpunkte, sowie eine farbliche Hervorhebung von Intervallen mit ≥ 24 Wochen Transfusionsfreiheit im Behandlungszeitraum.

Unter der Transfusionslast wird die Anzahl der transfundierten EK-Einheiten innerhalb eines definierten Zeitintervalls verstanden. Die Änderung der Transfusionslast in EK-Einheiten pro 24 Wochen wurde als Differenz aus der Baseline-Transfusionslast (basierend auf den 16 Wochen vor Therapiebeginn) und der Transfusionslast im Behandlungszeitraum bis einschließlich Woche 24 berechnet. Zur Quantifizierung des Gruppenunterschieds wird die adjustierte Mittelwertdifferenz sowie der entsprechende Schätzer von Hedges' g dargestellt.

Die Bestimmung der Hb-Werte erfolgte durch ein Zentrallabor für mindestens einen Zeitpunkt während des Screenings (in den 35 Tagen vor Therapiebeginn), für jede Behandlungsvisite in der primären Behandlungsphase und der Extensionsphase (und zusätzlich an Tag 8 und Tag 15 nach Therapiebeginn sowie an Tag 8 nach der fünften Dosis), bei der Visite zu Woche 25, sowie bei Behandlungsabbruch. Die Messungen bei den Behandlungsvisiten erfolgten vor der Gabe der Studienmedikation.

Die Änderung der Hb-Werte wurde operationalisiert als mittlere Änderung im Behandlungszeitraum bis einschließlich Woche 24 im Vergleich zu Baseline. Alle Hb-Messungen, die innerhalb von 14 Tagen nach einer Transfusion erfolgten, wurden mit Ausnahme solcher Messungen, auf die innerhalb von 3 Tagen eine weitere Transfusion folgte, von der Auswertung ausgeschlossen (14/3-Regel). Als Baseline-Wert wurde die letzte gültige Hb-Messung vor Behandlungsbeginn verwendet. Die Auswertung der Änderung der Hb-Werte erfolgte mittels ANCOVA, wobei eine Adjustierung für den Baseline-Wert sowie die für die Randomisierung verwendeten Stratifizierungsfaktoren vorgenommen wurde. Graphisch erfolgt zudem eine Verlaufsdarstellung über den Behandlungszeitraum bis Studienende anhand eines Line-Plots der mittleren Hb-Werte pro Visite.

Der Anteil der Patient:innen, die ein mHI-E erreichten, wurde auf Basis des Behandlungszeitraums bis einschließlich Woche 24 bewertet. Zur Quantifizierung des Behandlungseffekts wird das relative Risiko unter Berücksichtigung der für die Randomisierung verwendeten Stratifizierungsfaktoren mittels Mantel-Haenszel-Methode betrachtet. Das mHI-E war definiert als Ansprechen gemäß einer modifizierten Version des HI-E (basierend auf den zum Zeitpunkt der Studienplanung und -durchführung aktuellen IWG-Kriterien aus dem Jahr 2006), das im Behandlungszeitraum über 8 Wochen aufrechterhalten werden musste. Um ein mHI-E zu erreichen, mussten Patient:innen die folgenden Kriterien über 8 Wochen erfüllen:

Baseline-Transfusionslast	Kriterien für ein mHI-E
≥ 4 EK-Einheiten pro 8 Wochen innerhalb der 16 Wochen vor Therapiebeginn	Verringerung der Transfusionslast um mindestens 4 EK-Einheiten pro 8 Wochen gegenüber den 16 Wochen vor Therapiebeginn
< 4 EK-Einheiten pro 8 Wochen innerhalb der 16 Wochen vor Therapiebeginn	Steigerung des durchschnittlichen Hb-Werts um ≥ 1,5 g/dl ohne Transfusionen gegenüber dem Baseline-Hb-Wert

Zusätzlich zu den Auswertungen auf Basis des Behandlungszeitraums bis einschließlich Woche 24, werden für die Responderanalysen zur Transfusionsfreiheit, zum mHI-E, zur mittleren Änderung der Transfusionslast und zur mittleren Änderung des Hb-Werts auch Auswertungen basierend auf dem Behandlungszeitraum bis einschließlich Woche 48 und dem gesamten Behandlungszeitraum bis Studienende dargestellt.

Alle Analysen basieren auf der ITT-Population.

Studie	Operationalisierung
	Darstellung der Ergebnisse: • **Hauptanalyse**: Anteil der Patient:innen mit einer Transfusionsfreiheit ≥ 24 Wochen im Behandlungszeitraum bis einschließlich Woche 24 • **Zusatzanalysen:** ○ Anteil der Patient:innen mit einer Transfusionsfreiheit über ≥ 24 Wochen, ≥ 36 Wochen bzw. ≥ 48 Wochen im Behandlungszeitraum bis einschließlich Woche 48 und bis Studienende ○ Längste Dauer eines transfusionsfreien Zeitraums über den gesamten Behandlungszeitraum bis Studienende ○ Swimmer-Plot der Transfusionszeitpunkte mit Darstellung der Intervalle einer Transfusionsfreiheit ≥ 24 Wochen über den gesamten Behandlungszeitraum bis Studienende ○ Mittlere Änderung der Transfusionslast im Behandlungszeitraum bis einschließlich Woche 24 im Vergleich zu Baseline ○ Mittlere Änderung der Hb-Werte im Behandlungszeitraum bis einschließlich Woche 24 im Vergleich zu Baseline ○ Line Plot zur mittleren Änderung der Hb-Werte über den gesamten Behandlungsverlauf bis Studienende ○ Anteil der Patient:innen mit einem mHI-E im Behandlungszeitraum bis einschließlich Woche 24 • **Zusatzanalysen in Anhang 4-G:** Weitere Auswertungen auf Basis des Behandlungszeitraums bis einschließlich Woche 48 und auf Basis des gesamten Behandlungszeitraums bis zum Studienende: ○ Anteil der Patient:innen mit einer Transfusionsfreiheit über ≥ 8 Wochen, ≥ 12 und ≥ 16 Wochen ○ Mittlere Änderung der Transfusionslast ○ Mittlere Änderung der Hb-Werte im Vergleich zu Baseline ○ Anteil der Patient:innen mit einem mHI-E
ANCOVA: A*nalysis of Covariance*; EK: Erythrozytenkonzentrat; Hb: Hämoglobin; HR: *Hazard Ratio*; ITT: *Intention to Treat*; IWG: *International Working Group*; mHI-E: *Modified Hematologic Improvement – Erythroid*; RR: Relatives Risiko	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-23: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Morbidität – Transfusionsfreiheit“ in der Studie MEDALIST

Studie	**Verzerrungspotenzial auf Studienebene**	**Verblindung Endpunkterheber**	**Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**	**Ergebnisunabhängige Berichterstattung**	**Keine sonstigen Aspekte**	**Verzerrungspotenzial Endpunkt**
MEDALIST	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Der Endpunkt „Transfusionsfreiheit“ wurde verblindet erhoben. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Anhaltspunkte für eine ergebnisabhängige Berichterstattung oder sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotential beeinflussen könnten, liegen nicht vor.

Insgesamt ergibt sich somit für den vorliegenden Endpunkt ein niedriges Verzerrungspotenzial.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt xxx für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Hauptanalyse: Anteil der Patient:innen mit einer Transfusionsfreiheit über 24 Wochen

Tabelle 4-24: Ergebnisse für den Endpunkt „Morbidität – Transfusionsfreiheit“ – Anteil der Patient:innen mit einer Transfusionsfreiheit über 24 Wochen in Woche 1–24 aus der Studie MEDALIST (Hauptanalyse)

Studie MEDALIST	**Luspatercept + BSC[(1)] (N=153)**		**Placebo + BSC[(1)] (N=76)**		**Luspatercept + BSC[(1)] vs. Placebo + BSC[(1)]**		
	N	Patient:innen mit Ansprechen n (%)	N	Patient:innen mit Ansprechen n (%)	RD[(2)] [95-%-KI][(3)]	OR[(2)] [95-%-KI][(3)]	RR[(2)] [95-%-KI]; p-Wert[(3)]
Transfusionsfreiheit über 24 Wochen in Woche 1–24							
Transfusionsfreiheit ≥ 24 Wochen	153	20 (13,1)	76	1 (1,3)	11,89 [5,82; 17,97]	10,19 [1,47; 70,59]	9,84 [1,36; 71,31]; **0,024**

Finaler Datenschnitt vom 26. November 2020; ITT-Population.

(1) BSC umfasste insbesondere die regelmäßige, bedarfsgerechte Transfusionstherapie mit Erythrozytenkonzentraten ggf. in Kombination mit einer Eisenchelattherapie.
(2) RD, OR und RR wurden mittels Mantel-Haenszel-Methode adjustiert für IPSS-R-Risikogruppe und Transfusionslast zu Baseline berechnet.
(3) KIs und p-Wert wurden mittels Normalapproximation berechnet.

BSC: *Best Supportive Care*; IPSS-R: *International Prognostic Scoring System-revised*; ITT: *Intention to Treat*; KI: Konfidenzintervall; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko

Der Anteil der Patient:innen, die eine Transfusionsfreiheit über die gesamte primäre Behandlungsphase von 24 Wochen erreichten, war mit 13,1 % gegenüber 1,3 % im Luspatercept-Arm statistisch signifikant höher als im Placebo-Arm (RR [95-%-KI]: 9,84 [1,36; 71,31], p = 0,024). Dies zeigt, dass ein Teil der Patient:innen durch die Therapie mit Luspatercept bereits ab der ersten Dosis von einer vollständigen Vermeidung von Transfusionen über mindestens 24 Wochen profitieren konnte.

Ein höherer Anteil der Patient:innen unter Luspatercept profitierte darüber hinaus, da sich auch in Bezug auf das Erreichen einer Transfusionsfreiheit über mindestens 8, 12 und 16 Wochen jeweils signifikante Vorteile gegenüber Placebo ergaben (vgl. Anhang 4-G)[17]. Dazu zeigen Analysen unter Berücksichtigung des weiteren Behandlungsverlaufs nach Woche 24 ebenfalls signifikante Vorteile in Bezug auf eine längerfristige Vermeidung von Transfusionen (siehe nachfolgenden Abschnitt).

[17] Der Anteil der Patient:innen mit einer Transfusionsfreiheit ≥ 8 Wochen im Behandlungszeitraum bis Woche 24 war der primäre Endpunkt der Studie MEDALIST.

Zusatzanalysen

Anteil der Patient:innen mit einer Transfusionsfreiheit über mindestens 24, 36 und 48 Wochen unter Berücksichtigung des weiteren Behandlungsverlaufs nach Woche 24

Tabelle 4-25: Ergebnisse für den Endpunkt „Morbidität – Transfusionsfreiheit" – Anteil der Patient:innen mit einer Transfusionsfreiheit über mindestens 24, 36 und 48 Wochen in Woche 1–48 und bis zum Studienende aus der Studie MEDALIST (Zusatzanalyse)

Studie MEDALIST	**Luspatercept + BSC[(1)] (N=153)**		**Placebo + BSC[(1)] (N=76)**		**Luspatercept + BSC[(1)] vs. Placebo + BSC[(1)]**		
	N	Patient:innen mit Ansprechen n (%)	N	Patient:innen mit Ansprechen n (%)	RD[(2)] [95-%-KI][(3)]	OR[(2)] [95-%-KI][(3)]	RR[(2)] [95-%-KI]; p-Wert[(3)]
Transfusionsfreiheit über mindestens 24, 36 oder 48 Wochen in Woche 1–48							
Transfusionsfreiheit ≥ 24 Wochen	153	38 (24,8)	76	2 (2,6)	22,32 [14,36; 30,29]	10,63 [2,69; 42,06]	9,04 [2,31; 35,41]; **0,002**
Transfusionsfreiheit ≥ 36 Wochen	153	25 (16,3)	76	2 (2,6)	13,63 [6,58; 20,68]	6,55 [1,58; 27,14]	5,91 [1,48; 23,58]; **0,012**
Transfusionsfreiheit ≥ 48 Wochen	153	12 (7,8)	76	1 (1,3)	6,56 [1,47; 11,64]	5,97 [0,81; 44,11]	5,87 [0,78; 44,04]; 0,085
Transfusionsfreiheit über mindestens 24, 36 oder 48 Wochen bis Studienende							
Transfusionsfreiheit ≥ 24 Wochen	153	45 (29,4)	76	4 (5,3)	24,04 [15,32; 32,77]	7,99 [2,73; 23,39]	5,46 [2,08; 14,33]; **< 0,001**
Transfusionsfreiheit ≥ 36 Wochen	153	36 (23,5)	76	3 (3,9)	19,55 [11,46; 27,64]	7,39 [2,22; 24,58]	5,79 [1,88; 17,79]; **0,002**
Transfusionsfreiheit ≥ 48 Wochen	153	31 (20,3)	76	2 (2,6)	17,5 [10,09; 24,91]	8,92 [2,11; 37,65]	7,30 [1,86; 28,63]; **0,004**

Finaler Datenschnitt vom 26. November 2020; ITT-Population.

[(1)] BSC umfasste insbesondere die regelmäßige, bedarfsgerechte Transfusionstherapie mit Erythrozytenkonzentraten ggf. in Kombination mit einer Eisenchelattherapie.
[(2)] RD, OR und RR mittels Mantel-Haenszel-Methode adjustiert für IPSS-R-Risikogruppe und Transfusionslast zu Baseline.
[(3)] KIs und p-Wert wurden mittels Normalapproximation berechnet.

BSC: *Best Supportive Care*; IPSS-R: *International Prognostic Scoring System-revised*; ITT: *Intention to Treat*; KI: Konfidenzintervall; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko

Konsistent zu den Ergebnissen im Behandlungszeitraum bis einschließlich Woche 24 zeigte auch basierend auf dem Behandlungszeitraum bis einschließlich Woche 48 im Luspatercept-Arm ein statistisch signifikant höherer Anteil der Patient:innen als im Placebo-Arm eine Transfusionsfreiheit über mindestens 24 Wochen (24,8 % vs. 2,6 %), ebenso wie eine Transfusionsfreiheit über mindestens 36 Wochen (16,3 % vs. 2,6 %). Zudem war der Anteil der Patient:innen, die eine Transfusionsfreiheit über den gesamten Behandlungszeitraum bis einschließlich Woche 48 erreichten, unter Luspatercept numerisch höher als unter Placebo (7,8 % vs. 1,3 %).

Darüber hinaus war der Anteil der Patient:innen mit einer Transfusionsfreiheit über mindestens 24, 36 und 48 Wochen unter Luspatercept im Vergleich zu Placebo auch bei Zugrundelegung des gesamten Behandlungszeitraums bis Studienende jeweils statistisch signifikant höher (29,4 % vs. 5,3 % bzw. 23,5 % vs. 3,9 % bzw. 20,3 % vs. 2,6 %). Gut ein Fünftel der Patient:innen benötigte unter Luspatercept über einen Mindestzeitraum von einem knappen Jahr (48 Wochen) gar keine Transfusionen und profitierte somit besonders von der Therapie.

Längste Dauer eines transfusionsfreien Zeitraums

Tabelle 4-26: Ergebnisse für den Endpunkt „Morbidität – Transfusionsfreiheit“ – Längste Dauer eines transfusionsfreien Zeitraums aus der Studie MEDALIST (Zusatzanalyse)

Studie MEDALIST	**Luspatercept + BSC[1] (N=153)**			**Placebo + BSC[1] (N=76)**			**Luspatercept + BSC[1] vs. Placebo + BSC[1]**	
	N	Patient:innen mit Ereignis [2] n (%)	Median in Wochen[3] [95-%-KI]	N	Patient:innen mit Ereignis [2] n (%)	Median in Wochen[3] [95-%-KI]	Hazard Ratio[4] [95-%-KI]	p-Wert[5]
Längster transfusionsfreier Zeitraum bis Studienende								
Längster transfusionsfreier Zeitraum	153	132 (86,3)	8,1 [6,0; 10,0]	76	65 (85,5)	4,0 [3,7; 4,6]	0,45 [0,32; 0,61]	**< 0,001**

Finaler Datenschnitt: 26. November 2020; ITT-Population.

[1] BSC umfasste insbesondere die regelmäßige, bedarfsgerechte Transfusionstherapie mit Erythrozytenkonzentraten ggf. in Kombination mit einer Eisenchelattherapie.
[2] Als Ereignis betrachtet wurde eine Transfusion am Ende des längsten transfusionsfreien Zeitraums. Patient:innen, deren längster transfusionsfreier Zeitraum am Ende des Beobachtungszeitraums noch andauerte, wurden zensiert.
[3] Mediane Zeit nach Kaplan-Meier. Das zweiseitige 95-%-KI wurde über eine Log-Log-Transformation nach Brookmeyer und Crowley berechnet.
[4] Cox-Regressionsmodell stratifiziert nach IPSS-R-Risikogruppe und Transfusionslast zu Baseline mit Behandlung als Kovariable.
[5] Log-Rank-Test stratifiziert nach IPSS-R-Risikogruppe und Transfusionslast zu Baseline.

BSC: *Best Supportive Care*; IPSS-R: *International Prognostic Scoring System-revised*; ITT: *Intention to Treat*; KI: Konfidenzintervall

Im Median war der längste transfusionsfreie Zeitraum mit 8,1 Wochen gegenüber 4,0 Wochen im Luspatercept-Arm doppelt so lang wie im Placebo-Arm (siehe Tabelle 4-26 und Abbildung 4-4).

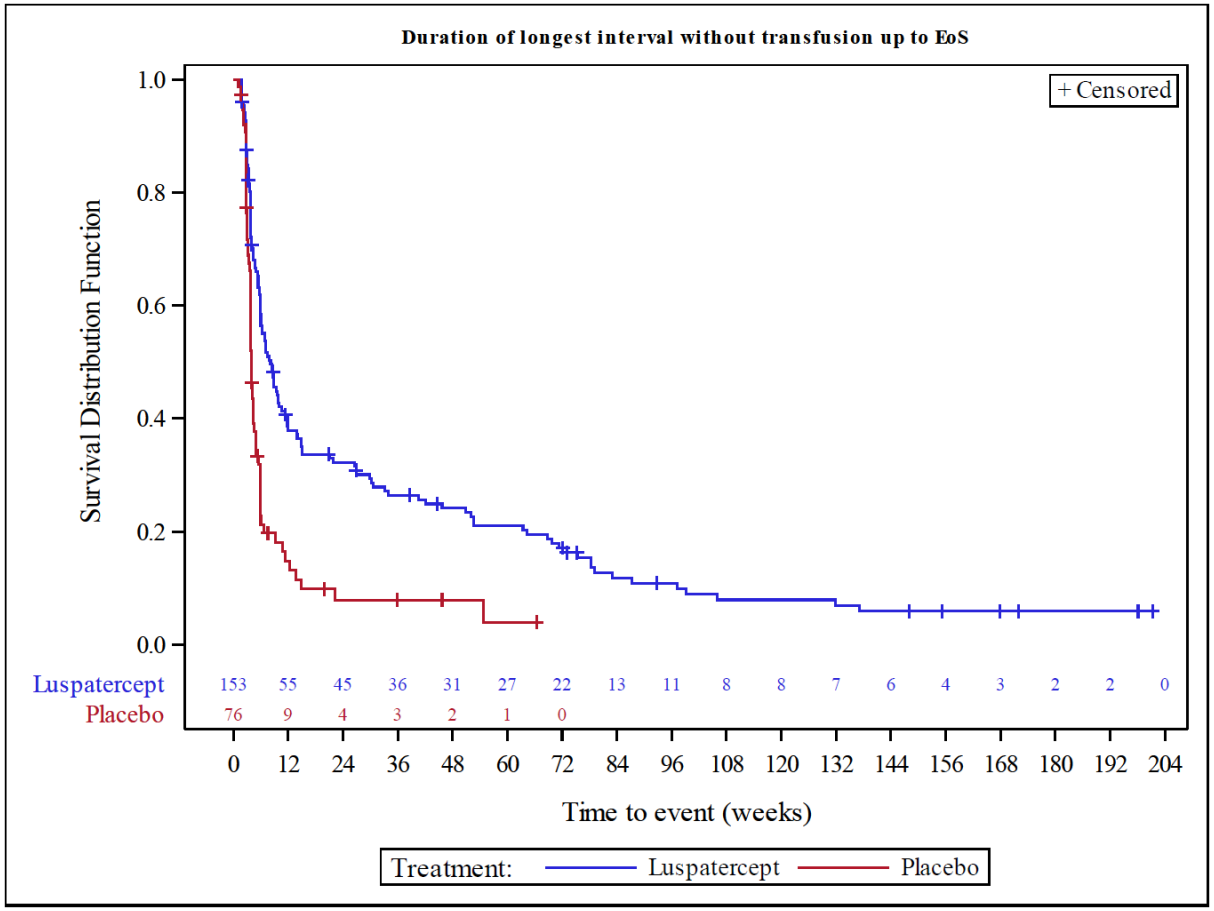
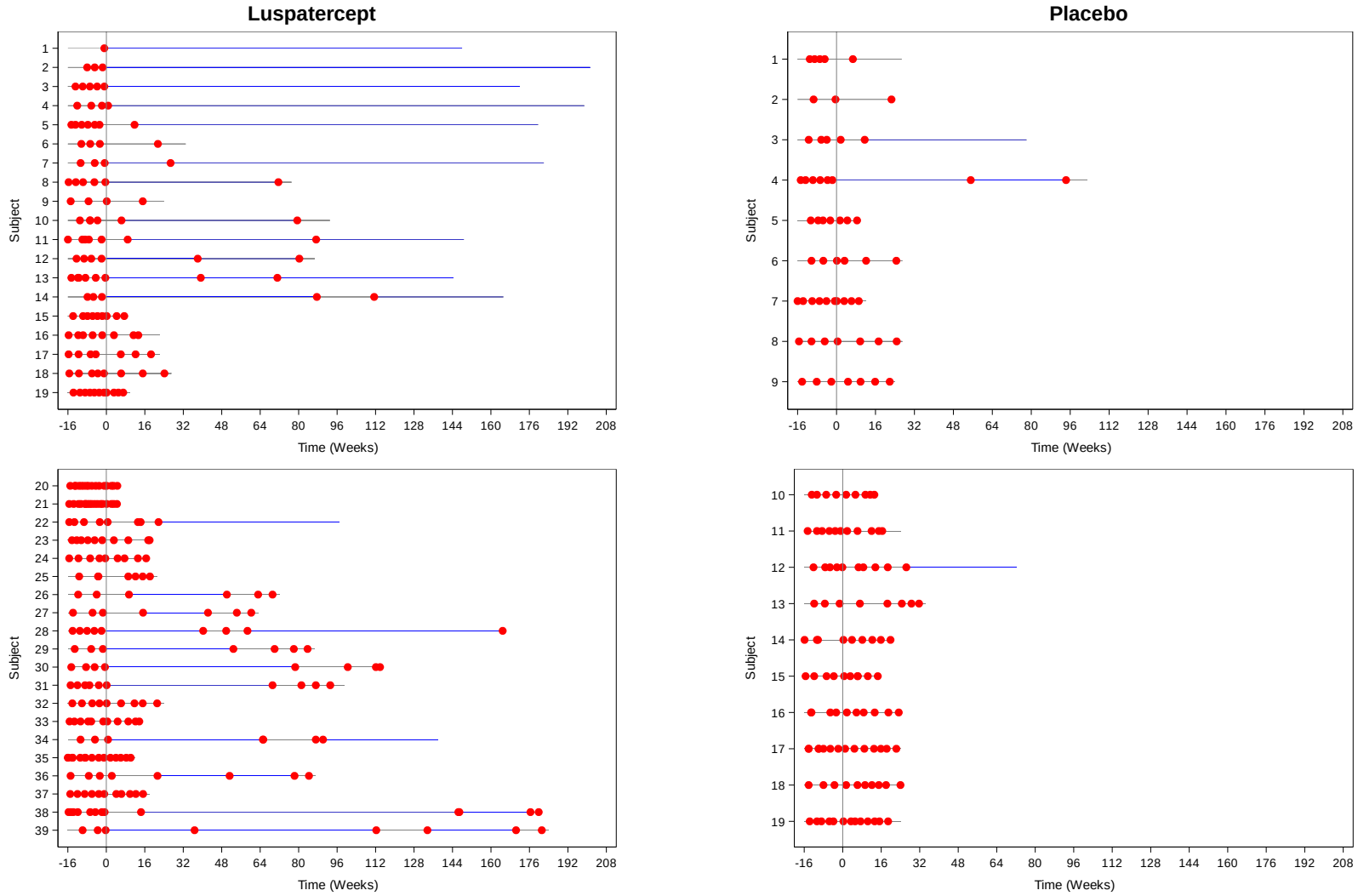


Abbildung 4-4: Kaplan-Meier-Kurven zum längsten transfusionsfreien Zeitraum

Der Swimmer-Plot im nachfolgenden Abschnitt zeigt auf Ebene der einzelnen Patient:innen eine Übersicht über die Häufigkeit der Transfusionen vor und nach Therapiebeginn, einschließlich der Darstellung von Intervallen mit einer Transfusionsfreiheit ≥ 24 Wochen.

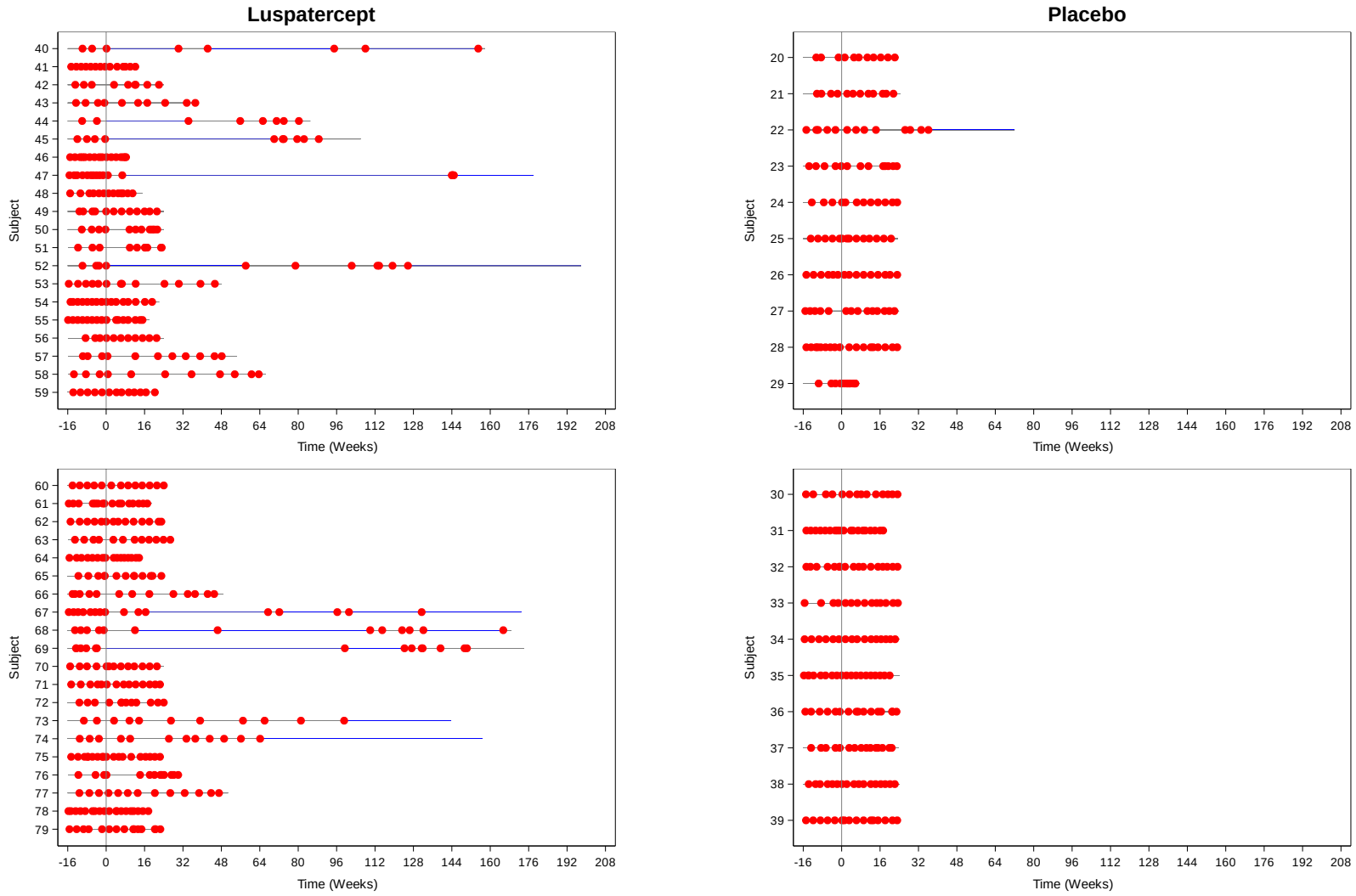
Swimmer-Plot der Transfusionszeitpunkte mit Darstellung der Intervalle einer Transfusionsfreiheit ≥ 24 Wochen

Abbildung, Seite 1 von 4



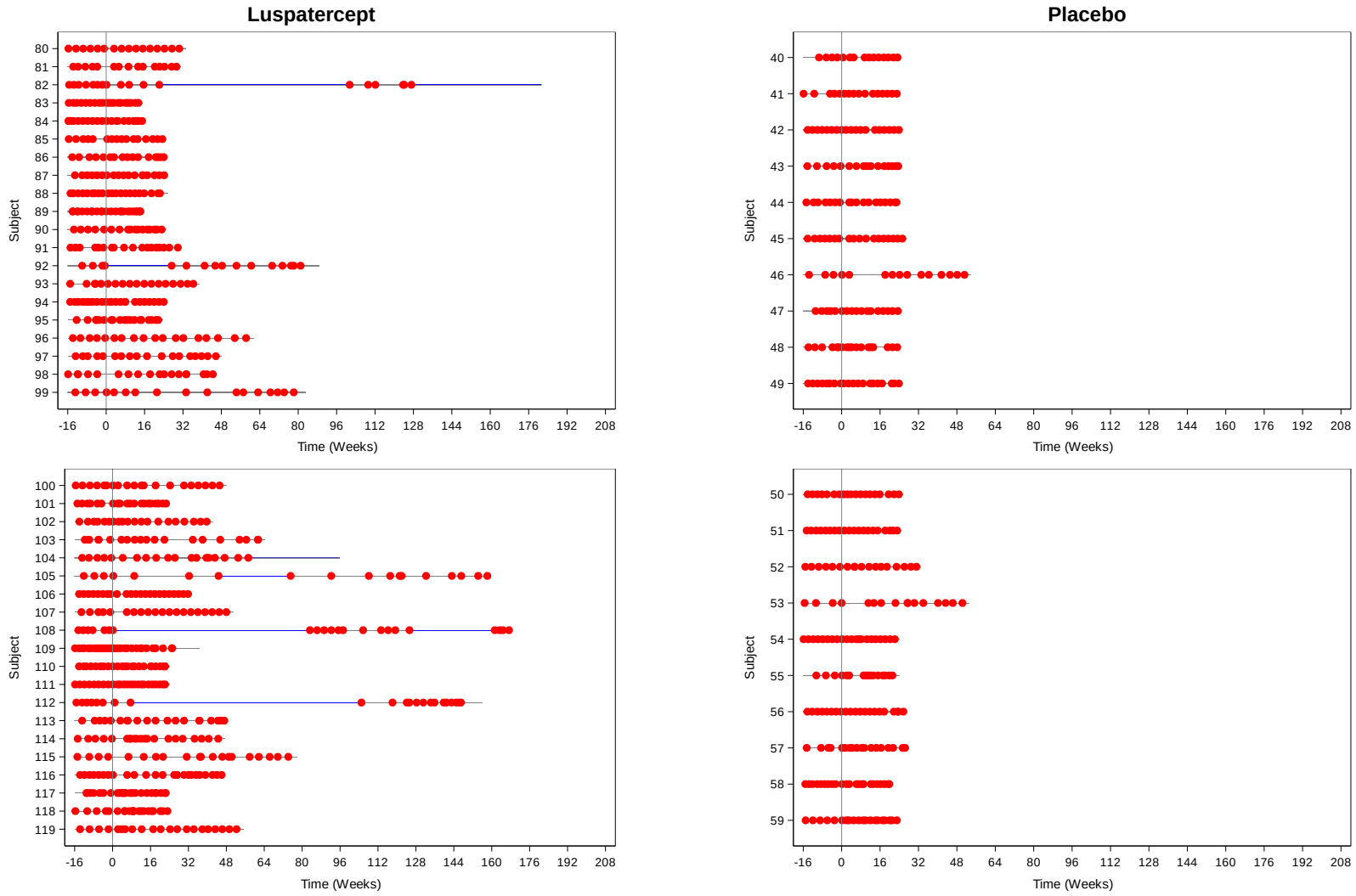
● Transfusionszeitpunkt | ━ Behandlungsphase mit Transfusionsfreiheit ≥ 24 Wochen | ━ Behandlungsphase ohne Transfusionsfreiheit ≥ 24 Wochen / Erhebungszeitraum vor Therapiebeginn

Abbildung, Seite 2 von 4



● Transfusionszeitpunkt | ━ Behandlungsphase mit Transfusionsfreiheit ≥ 24 Wochen | ━ Behandlungsphase ohne Transfusionsfreiheit ≥ 24 Wochen / Erhebungszeitraum vor Therapiebeginn

Abbildung, Site 3 von 4



●Transfusionszeitpunkt | ━ Behandlungsphase mit Transfusionsfreiheit ≥ 24 Wochen | ─ Behandlungsphase ohne Transfusionsfreiheit ≥ 24 Wochen / Erhebungszeitraum vor Therapiebeginn

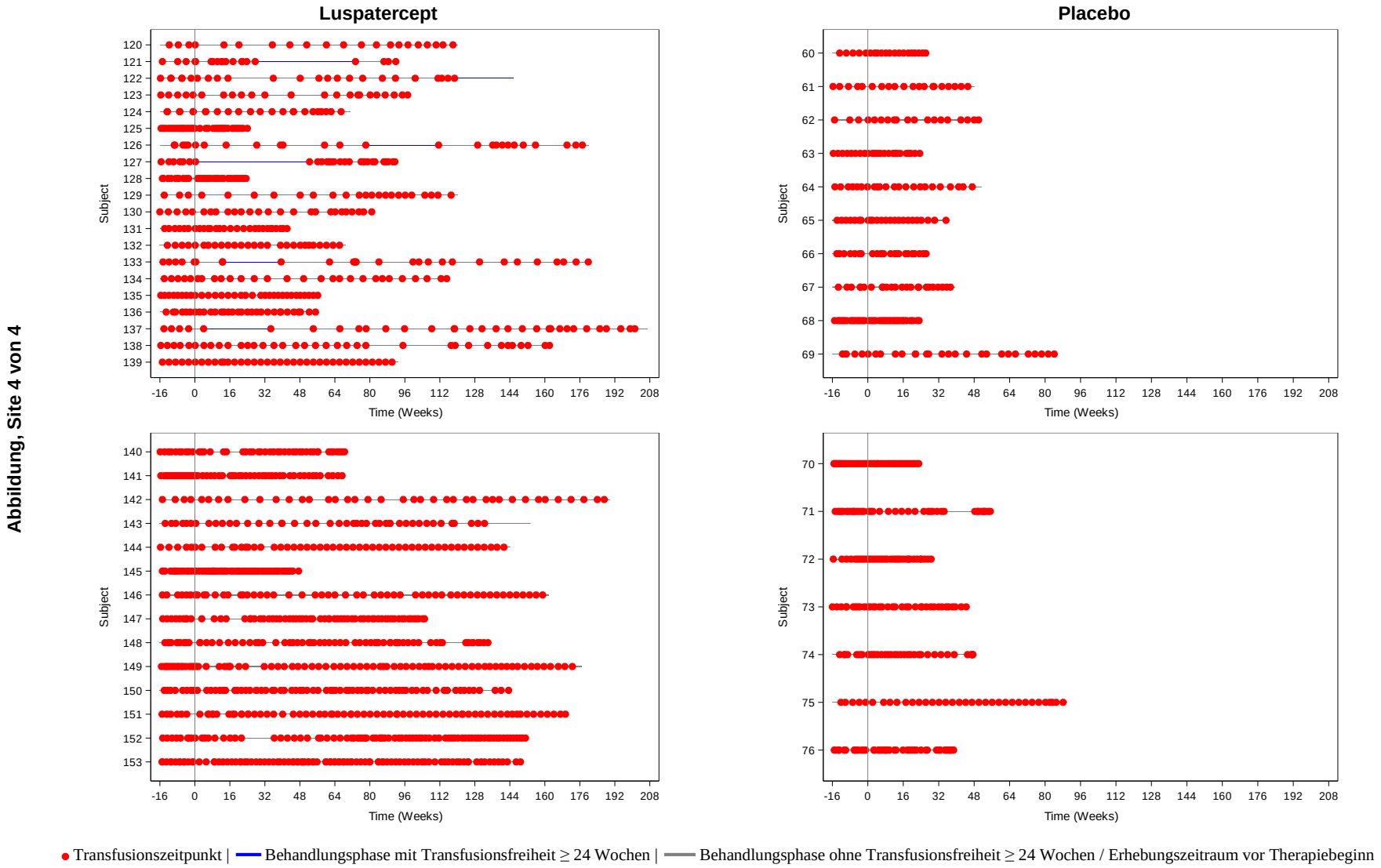


Abbildung 4-5: Swimmer-Plot der Transfusionszeitpunkte mit Darstellung der Intervalle einer Transfusionsfreiheit ≥ 24 Wochen

Der Swimmer-Plot verdeutlicht über die bereits gezeigten Analysen hinaus, die im Vergleich zu Placebo bestehenden Vorteile der mit Luspatercept behandelten Patient:innen in Bezug auf die folgenden Aspekte (siehe Abbildung 4-5):

- Den höheren Anteil der Patient:innen im Luspatercept-Arm, die eine Transfusionsfreiheit erreichen und die oftmals kurze Zeit bis zum Beginn der Transfusionsfreiheit.
- Die längere Dauer der Intervalle mit einer Transfusionsfreiheit im Luspatercept-Arm.
- Die erkennbar größere Anzahl an Intervallen mit einer Transfusionsfreiheit im Luspatercept-Arm.
- Das multiple Ansprechen bei kontinuierlicher Luspatercept-Therapie, gekennzeichnet durch lange Intervalle der Transfusionsfreiheit, die nur durch eine einzelne Transfusion unterbrochen wurden.

Mittlere Änderung der Transfusionslast

Tabelle 4-27: Ergebnisse für den Endpunkt „Morbidität – Transfusionsfreiheit“ – Änderung der Transfusionslast gegenüber Baseline aus der Studie MEDALIST (Zusatzanalyse)

Studie MEDALIST	**Luspatercept + BSC[1] (N=153)**			**Placebo + BSC[1] (N=76)**			**Luspatercept + BSC[1] vs. Placebo + BSC[1]**	
	N[2]	Baseline Mittel (SD)[3]	Änderung gegenüber Baseline Mittel [95-%-KI][4]	N[2]	Baseline Mittel (SD)[3]	Änderung gegenüber Baseline Mittel [95-%-KI][4]	Mittlere Differenz [95-%-KI]; p-Wert[4]	Hedges’ g [95-%-KI][5]
Änderung der Transfusionslast in Woche 1–24								
Transfundierte EK-Einheiten pro 24 Wochen	128	15,35 (7,74)	-4,87 [-6,26; -3,48]	68	17,45 (8,94)	1,00 [-0,74; 2,73]	-5,86 [-7,77; -3,95] **< 0,001**	-0,90 [-1,21; -0,59]

Finaler Datenschnitt vom 26. November 2020; ITT-Population.

[1] BSC umfasste insbesondere die regelmäßige, bedarfsgerechte Transfusionstherapie mit Erythrozytenkonzentraten ggf. in Kombination mit einer Eisenchelattherapie.
[2] Patient:innen, mit einem Therapieabbruch oder Studienabbruch/Tod in den 24 Wochen nach Therapiebeginn wurden von der Analyse ausgeschlossen.
[3] Arithmetischer Mittelwert der Baseline-Transfusionslast pro 24 Wochen (berechnet aus den 16 Wochen vor Behandlungsbeginn).
[4] ANCOVA basierend auf der Änderung gegenüber Baseline, adjustiert für den Baseline-Wert, die IPSS-R-Risikogruppe und die Transfusionslast zu Baseline
[5] Hedges’ g abgeleitet aus dem Modellschätzer der mittleren Differenz

ANCOVA: A*nalysis of Covariance*; BSC: *Best Supportive Care*; EK: Erythrozytenkonzentrat; ITT: *Intention to Treat*; IPSS-R: *International Prognostic Scoring System-revised*; KI: Konfidenzintervall; SD: *Standard Deviation* (Standardabweichung)

In der primären Behandlungsphase (Woche 1–24) zeigte sich unter Luspatercept im Vergleich zu Placebo ein statistisch signifikanter Vorteil in Bezug auf die Reduktion der Transfusionslast gegenüber dem Zeitraum vor Therapiebeginn. Während die Transfusionslast im primären Behandlungszeitraum im Luspatercept-Arm im Mittel um 4,87 EK-Einheiten pro 24 Wochen zurückging, stieg sie im Placebo-Arm mit einer mittleren Zunahme um 1,00 EK-Einheiten pro 24 Wochen leicht an (Mittlere Differenz [95-%-KI]: -5,86 [-7,77; -3,95]; $p < 0,001$). Bei den regelmäßig transfundierten MDS-Patient:innen in der Studie MEDALIST, die vor Therapiebeginn eine durchschnittliche Transfusionslast von etwa 16 EK-Einheiten pro 24 Wochen aufwiesen, entspricht diese Reduktion einer Einsparung von über einem Drittel der benötigten EK-Einheiten.

Auch bei Zugrundelegung des gesamten Behandlungszeitraums bis Studienende zeigten die Patient:innen unter Luspatercept im Vergleich zu Placebo einen statistisch signifikanten Vorteil in Bezug auf die Reduktion der Transfusionslast (siehe Anhang 4-G).

Mittlere Änderung der Hb-Werte

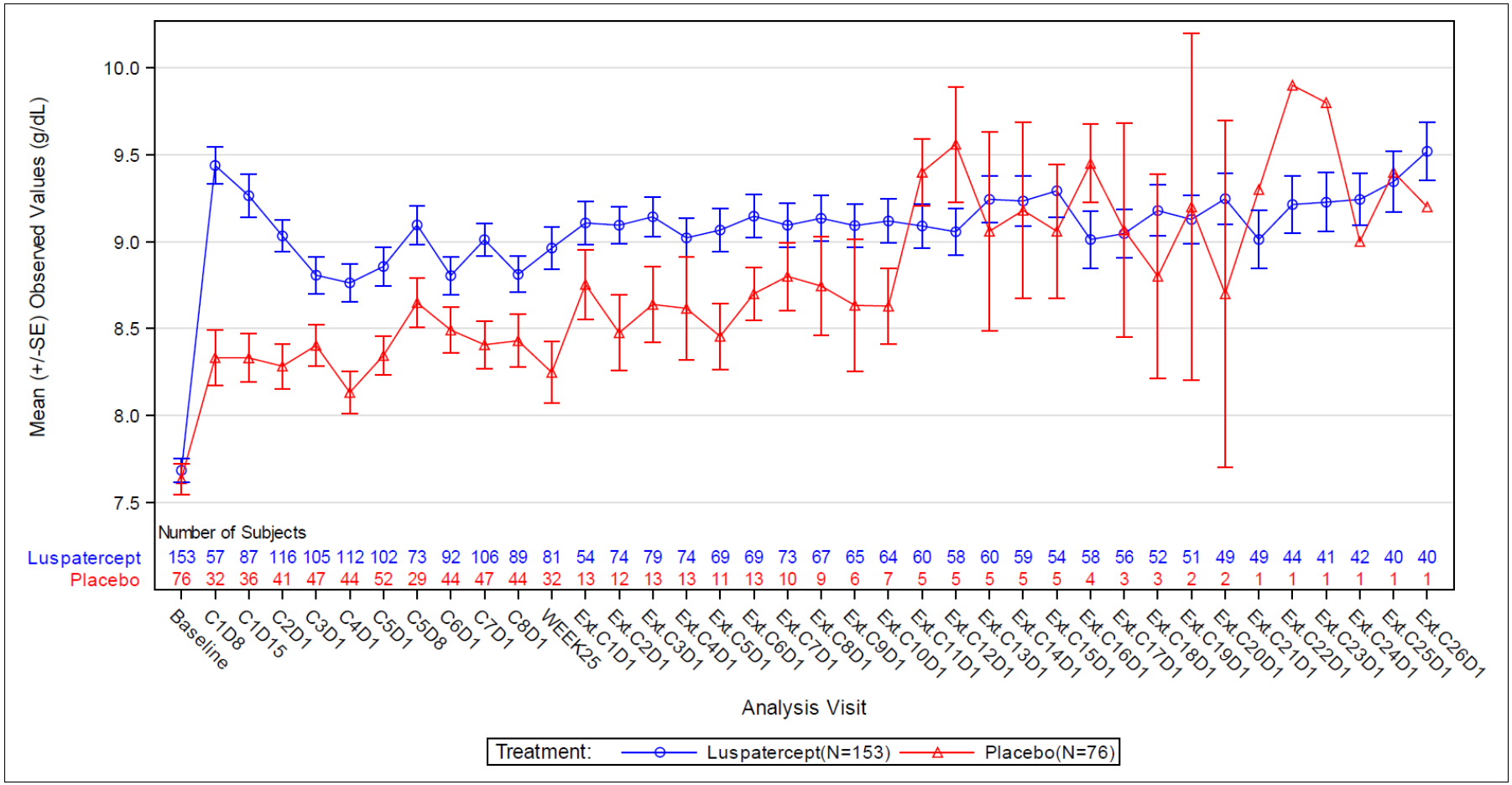
Tabelle 4-28: Ergebnisse für den Endpunkt „Morbidität – Transfusionsfreiheit“ – Änderung der Hb-Werte gegenüber Baseline aus der Studie MEDALIST (Zusatzanalyse)

Studie MEDALIST	**Luspatercept + BSC[1] (N=153)**			**Placebo + BSC[1] (N=76)**			**Luspatercept + BSC[1] vs. Placebo + BSC[1]**	
	N[2]	Baseline Mittel (SD)[3]	Änderung gegenüber Baseline [95-%-KI][4]	N[2]	Baseline Mittel (SD)[3]	Änderung gegenüber Baseline [95-%-KI][4]	Mittlere Differenz [95-%-KI]; p-Wert[4]	Hedges’ g [95-%-KI][5]
Änderung des Hb-Werts in Woche 1–24								
Hb-Werte (g/dl)[6]	152	7,69 (0,84)	1,19 [1,05; 1,33]	75	7,64 (0,78)	0,66 [0,48; 0,84]	0,53 [0,34; 0,72]; < **0,001**	0,77 [0,48; 1,05]

Finaler Datenschnitt vom 26. November 2020; ITT-Population.

[1] BSC umfasste insbesondere die regelmäßige, bedarfsgerechte Transfusionstherapie mit Erythrozytenkonzentraten ggf. in Kombination mit einer Eisenchelattherapie.
[2] Patient:innen mit mindestens einer Messung des Hb-Werts vor Therapiebeginn und in den 24 Wochen nach Therapiebeginn.
[3] Arithmetischer Mittelwert basierend auf der letzten gültigen Messung vor Therapiebeginn.
[4] ANCOVA basierend auf der Änderung gegenüber Baseline, adjustiert für den Baseline-Wert, die IPSS-R-Risikogruppe und die Transfusionslast zu Baseline
[5] Hedges’ g abgeleitet aus dem Modellschätzer der mittleren Differenz.
[6] Hb-Messungen, die innerhalb von 14 Tagen nach einer Transfusion erfolgten, wurden mit Ausnahme solcher Messungen, auf die innerhalb von 3 Tagen eine weitere Transfusion folgte, von der Auswertung ausgeschlossen (14/3-Regel).

ANCOVA: A*nalysis of Covariance*; BSC: *Best Supportive Care*; Hb: Hämoglobin; ITT: *Intention to Treat*; IPSS-R: *International Prognostic Scoring System-revised*; KI: Konfidenz-intervall



C: *Cycle* (Behandlungszyklus); D: *Day* (Tag); Ext: *Extension* (Extensionsphase); Hb: Hämoglobin; SE: *Standard Error*
Hb-Messungen, die innerhalb von 14 Tagen nach einer Transfusion erfolgten, wurden mit Ausnahme solcher Messungen, auf die innerhalb von 3 Tagen eine weitere Transfusion folgte, von der Auswertung ausgeschlossen (14/3-Regel).

Abbildung 4-6: Line-Plot des mittleren Verlaufs der Hb-Werte

In der primären Behandlungsphase (Woche 1–24) zeigte sich unter Luspatercept im Vergleich zu Placebo ein statistisch signifikanter Vorteil in Bezug auf die Verbesserung der Hb-Werte im Vergleich zum Baseline-Wert. Im Mittel stiegen die Hb-Werte während der Behandlungsphase bei Patient:innen im Luspatercept-Arm um 1,19 g/dl und bei Patient:innen im Placebo-Arm um 0,66 g/dl an (mittlere Differenz [95-%-KI]: 0,53 [0,34; 0,72]; $p < 0,001$). Darüber hinaus zeigten die Patient:innen unter Luspatercept im Vergleich zu Placebo auch bei Zugrundelegung des gesamten Behandlungszeitraums eine signifikante Verbesserung der Hb-Werte (siehe Anhang 4-G).

Der mittlere Verlauf der Hb-Werte im Line-Plot zeigt, dass ein Anstieg der Hb-Werte bereits innerhalb des ersten Behandlungszyklus mit Luspatercept zu verzeichnen war, was auf eine schnelle hämatologische Verbesserung der Erythropoese hindeutet. Die Erhöhung der mittleren Hb-Werte im Luspatercept-Arm blieb über den gesamten Behandlungsverlauf bis zum Studienende stabil (siehe Abbildung 4-6).

Diese Ergebnisse verdeutlichen, dass Luspatercept eine anhaltende Verbesserung der Erythropoese bewirkt, wodurch Patient:innen im Luspatercept-Arm gleichzeitig Transfusionen vermeiden konnten und langfristig von einer Linderung ihrer Anämie profitierten.

Erreichen eines mHI-E

Tabelle 4-29: Ergebnisse für den Endpunkt „Morbidität – Transfusionsfreiheit“ – Anteil der Patient:innen mit einem mHI-E in Woche 1–24 aus der Studie MEDALIST (Zusatzanalyse)

Studie MEDALIST	**Luspatercept + BSC[1] (N=153)**		**Placebo + BSC[1] (N=76)**		**Luspatercept + BSC[1] vs. Placebo + BSC[1]**		
	N	Patient:innen mit Ansprechen n (%)	N	Patient:innen mit Ansprechen n (%)	RD[2] [95-%-KI][3]	OR[2] [95-%-KI][3]	RR[2] [95-%-KI]; p-Wert[3]
Erreichen eines mHI-E in Woche 1–24							
mHI-E[4]	153	81 (52,9)	76	9 (11,8)	41,33 [30,56; 52,09]	8,59 [3,94; 18,70]	4,44 [2,38; 8,30]; **< 0,001**

Finaler Datenschnitt vom 26. November 2020; ITT-Population.

[1] BSC umfasste insbesondere die regelmäßige, bedarfsgerechte Transfusionstherapie mit Erythrozytenkonzentraten ggf. in Kombination mit einer Eisenchelattherapie.
[2] RD, OR und RR wurden mittels Mantel-Haenszel-Methode adjustiert für IPSS-R-Risikogruppe und Transfusionslast zu Baseline berechnet.
[3] KIs und p-Wert wurden mittels Normalapproximation berechnet.
[4] Modifizierte Version des HI-E (basierend auf den IWG-Kriterien von 2006) entsprechend einem Erreichen der folgenden Kriterien über 8 Wochen: Verringerung der Transfusionslast um mindestens 4 EK-Einheiten pro 8 Wochen bei Patient:innen mit Baseline-Transfusionslast ≥ 4 EK-Einheiten pro 8 Wochen bzw. Steigerung des durchschnittlichen Hb-Werts um ≥ 1,5 g/dl ohne Transfusionen bei Patient:innen mit Baseline-Transfusionslast < 4 EK-Einheiten pro 8 Wochen.

BSC: *Best Supportive Care*; EK: Erythrozytenkonzentrat; Hb: Hämoglobin; mHI-E: *Modified Hematologic Improvement – Erythroid;* IPSS-R: *International Prognostic Scoring System-revised*; ITT: *Intention to Treat*; IWG: *International Working Group*; KI: Konfidenzintervall; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko

In der primären Behandlungsphase (Woche 1–24) erreichten 52,9 % der Patient:innen im Luspatercept-Arm gegenüber 11,8 % der Patient:innen im Placebo-Arm ein mHI-E (siehe Tabelle 4-29). Dieser Endpunkt wurde aus den vom IWG definierten Kriterien zum erythroiden Ansprechen (*Hematologic Improvement – Erythroid*) abgeleitet, welche zur Bewertung des Therapieansprechens in klinischen Studien im vorliegenden Anwendungsgebiet einen besonderen Stellenwert aufweisen, da sie sowohl relevante Reduktionen der Transfusionslast als auch Verbesserungen der Hb-Werte einbeziehen. Die Ergebnisse zeigen einen statistisch signifikanten Unterschied zugunsten des Luspatercept-Arms (RR [95-%-KI]: 4,44 [2,38; 8,30]; p < 0,001). Darüber hinaus erreichten Patient:innen unter Luspatercept auch bei Zugrundelegung des gesamten Behandlungszeitraums bis Studienende signifikant häufiger ein mHI-E als die Patient:innen unter Placebo (siehe Anhang 4-G).

Zusammenfassung der Ergebnisse zum Endpunkt „Transfusionsfreiheit“

Insgesamt zeigten sich für den Endpunkt „Transfusionsfreiheit“ ausschließlich positive, über alle betrachteten Analysen hinweg konstante Effekte zugunsten von Luspatercept:

- Der Anteil der Patient:innen, der über die gesamte primäre Behandlungsphase von 24 Wochen eine vollständige Transfusionsfreiheit erreichte, war unter Luspatercept statistisch signifikant höher als unter Placebo. Auch Patient:innen, die in diesem Zeitraum Transfusionen benötigten, profitierten unter Luspatercept häufiger von einer Transfusionsfreiheit, die zumindest über einen Zeitraum von 8, 12 und 16 Wochen andauerte. Darüber hinaus zeigten sich unter Luspatercept auch unter Berücksichtigung des weiteren Behandlungsverlaufs nach Woche 24 signifikante Vorteile in Bezug auf eine längerfristige Vermeidung von Transfusionen (z. B. über mindestens 48 Wochen).

- Unabhängig vom Erreichen einer Transfusionsfreiheit über einen klinisch relevanten Zeitraum von 24 Wochen, bewirkte Luspatercept insgesamt eine statistisch signifikante Verlängerung der transfusionsfreien Intervalle.

- Patient:innen im Luspatercept-Arm zeigten gegenüber dem Zeitraum vor Therapiebeginn eine deutliche Reduktion ihrer Transfusionslast mit einem statistisch signifikanten Unterschied zum Placebo-Arm, in dem die Transfusionslast nahezu unverändert blieb.

- Die Ergebnisse zur Änderung der Hb-Werte belegen die Luspatercept-induzierte Regulation der ineffektiven Erythropoese und eine damit verbundene Linderung der Anämie, die gleichzeitig die Notwendigkeit von EK-Transfusionen verhindert bzw. stark minimiert. Dieser Effekt trat sehr schnell ein, d. h. bereits während des ersten Behandlungszyklus, und hielt während der gesamten Behandlungsdauer stabil an.

- Zusätzlich werden die positiven Ergebnisse unter Luspatercept auch durch einen Vorteil beim Endpunkt mHI-E bestätigt, der auf dem vom IWG definierten Kriterien zum erythroiden Ansprechen (*Hematologic Improvement – Erythroid*) basiert, welche zur Bewertung des Therapieansprechens in klinischen Studien im vorliegenden Anwendungsgebiet einen besonderen Stellenwert aufweisen, da sie sowohl relevante Reduktionen der Transfusionslast als auch Verbesserungen der Hb-Werte einbeziehen.

Die Vermeidung von Transfusionen und die gleichzeitige Verbesserung der Erythropoese, welche sich in stabil erhöhten Hb-Werten widerspiegelt, stellen eine beträchtliche Verbesserung des therapierelevanten Nutzens dar, die mit wichtigen klinisch relevanten und für die Patient:innen bedeutenden sowie spürbaren Verbesserungen ihres Zustands einhergehen kann:

- Erstens bedeutet jede Vermeidung von Transfusionen für die Patient:innen nicht nur eine Reduktion des Risikos von teils schwerwiegenden transfusionsbedingten Nebenwirkungen, sondern führt gleichzeitig auch zu einer Verminderung von Belastungen und potenziellen Folgekomplikationen der transfusionsbedingten Eisenaufnahme (Vermeidung einer sekundären Hämosiderose). Das Erreichen einer Transfusions-

freiheit kann somit als potenziell relevanter Faktor für die langfristige Prognose der Patient:innen betrachtet werden.

- Zweitens ermöglicht die Steigerung und Stabilisierung der Hb-Werte (Verbesserung der Erythropoese) nicht nur das Erreichen einer Transfusionsfreiheit und/oder eine Reduktion der Transfusionslast, sondern kann des Weiteren auch eine Linderung der Anämie-assoziierten Symptomatik bewirken, wodurch der Allgemeinzustand der oftmals älteren, komorbiden MDS-Patient:innen verbessert werden kann.

- Drittens gehen die Vermeidung von Transfusionen und die verbesserte Kontrolle der Anämie für MDS-Patient:innen auch mit einer psychosozialen Entlastung sowie einem spürbaren Zeitgewinn einher: Die Patient:innen können ihren Alltag wieder selbstbestimmter und flexibler gestalten, indem sie seltener auf die Hilfe anderer Personen angewiesen sind, wodurch ihre Lebensqualität und Autonomie aufrechterhalten wird.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Zusammenfassung der Ergebnisse mithilfe von Meta-Analysen

Nicht zutreffend. Es liegen Ergebnisse einer RCT vor, sodass keine Meta-Analysen durchgeführt wurden.

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Die Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ist in Abschnitt 4.3.1.2.1 beschrieben.

Für den Endpunkt „Transfusionsfreiheit“ liegt keine abweichende Bewertung vor. Insgesamt ist somit von einer guten Übertragbarkeit der Ergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext auszugehen.

4.3.1.3.1.3 Morbidität – Kontrolle der Eisenüberladung (ergänzend dargestellt)

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-30: Operationalisierung des Endpunkts „Morbidität – Kontrolle der Eisenüberladung“ (ergänzend dargestellt)

Studie	Operationalisierung
MEDALIST	Die Kontrolle der Eisenüberladung wird anhand der Änderung des sFerritin-Spiegels dargestellt. Die Bestimmung des sFerritin-Werts (aus dem peripheren Blut) erfolgte durch ein Zentrallabor für mindestens einen Zeitpunkt während des Screenings (in den 35 Tagen vor Therapiebeginn), für jede Behandlungsvisite in der primären Behandlungsphase (Zyklus 1, 2, 3, usw.), bei der Visite zu Woche 25, bei jeder vierten Behandlungsvisite in der Extensionsphase (Extensionszyklus 4, 8, 12, usw.) sowie bei Behandlungsabbruch. Die Messungen bei den Behandlungsvisiten erfolgten vor der Gabe der Studienmedikation. Der Baseline-Wert war definiert als letzter verfügbarer sFerritin-Wert vor Therapiebeginn. Als Post-Baseline-Wert wurde der durchschnittliche sFerritin-Spiegel im Behandlungszeitraum bis einschließlich Woche 24 betrachtet. Die Auswertung der Änderung des sFerritin-Spiegels erfolgte mittels ANCOVA, wobei eine Adjustierung für den Baseline-Wert sowie die für die Randomisierung verwendeten Stratifizierungsfaktoren vorgenommen wurde. Zur Quantifizierung des Gruppenunterschieds wird die adjustierte Mittelwertdifferenz sowie der entsprechende Schätzer von Hedges’ g dargestellt. Der mittlere Verlauf des sFerritin-Spiegels pro Visite wird graphisch im Rahmen eines Line-Plots präsentiert. Neben der Änderung der sFerritin-Spiegels wird auch die Änderung des Eisenchelator-Bedarfs betrachtet. Der Bedarf an Eisenchelatoren zu Baseline war definiert als tägliche Dosis der Eisenchelatoren, die die Patient:innen bei Therapiebeginn erhielten (Eisenchelatoren mit Startdatum vor Therapiebeginn und Enddatum nach Therapiebeginn). Als Post-Baseline-Wert wurde jeweils die mittlere Dosis im Behandlungszeitraum bis einschließlich Woche 24 betrachtet. Die Auswertung erfolgte analog zum sFerritin mittels ANCOVA. Zusätzlich zu den Auswertungen auf Basis des Behandlungszeitraums bis einschließlich Woche 24, werden die Auswertungen basierend auf dem gesamten Behandlungszeitraum bis Studienende berichtet. Alle Analysen basieren auf der ITT-Population. **Darstellung der Ergebnisse:** • **Analysen**: o Mittlere Änderung des sFerritin-Spiegels im Behandlungszeitraum bis einschließlich Woche 24 im Vergleich zu Baseline o Line-Plot zum mittleren Verlauf des sFerritin-Spiegels im Behandlungszeitraum bis Studienende • **Weitere Analysen in Anhang 4-G:** o Mittlere Änderung des sFerritin-Spiegels über den gesamten Behandlungszeitraum bis Studienende o Mittlere Änderung der täglichen Eisenchelatordosis im Behandlungszeitraum bis einschließlich Woche 24 und über den gesamten Behandlungszeitraum bis Studienende im Vergleich zu Baseline
ANCOVA: A*nalysis of Covariance*; ITT: Intention to Treat; sFerritin: Serum Ferritin	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-31: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Morbidität – Kontrolle der Eisenüberladung“ in der Studie MEDALIST (ergänzend dargestellt)

Studie	**Verzerrungspotenzial auf Studienebene**	**Verblindung Endpunkterheber**	**Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**	**Ergebnisunabhängige Berichterstattung**	**Keine sonstigen Aspekte**	**Verzerrungspotenzial Endpunkt**
MEDALIST	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Der Endpunkt „Kontrolle der Eisenüberladung“ wurde verblindet erhoben. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Anhaltspunkte für eine ergebnisabhängige Berichterstattung oder sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotential beeinflussen könnten, liegen nicht vor.

Insgesamt ergibt sich somit für den vorliegenden Endpunkt ein niedriges Verzerrungspotenzial.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt xxx für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Analysen

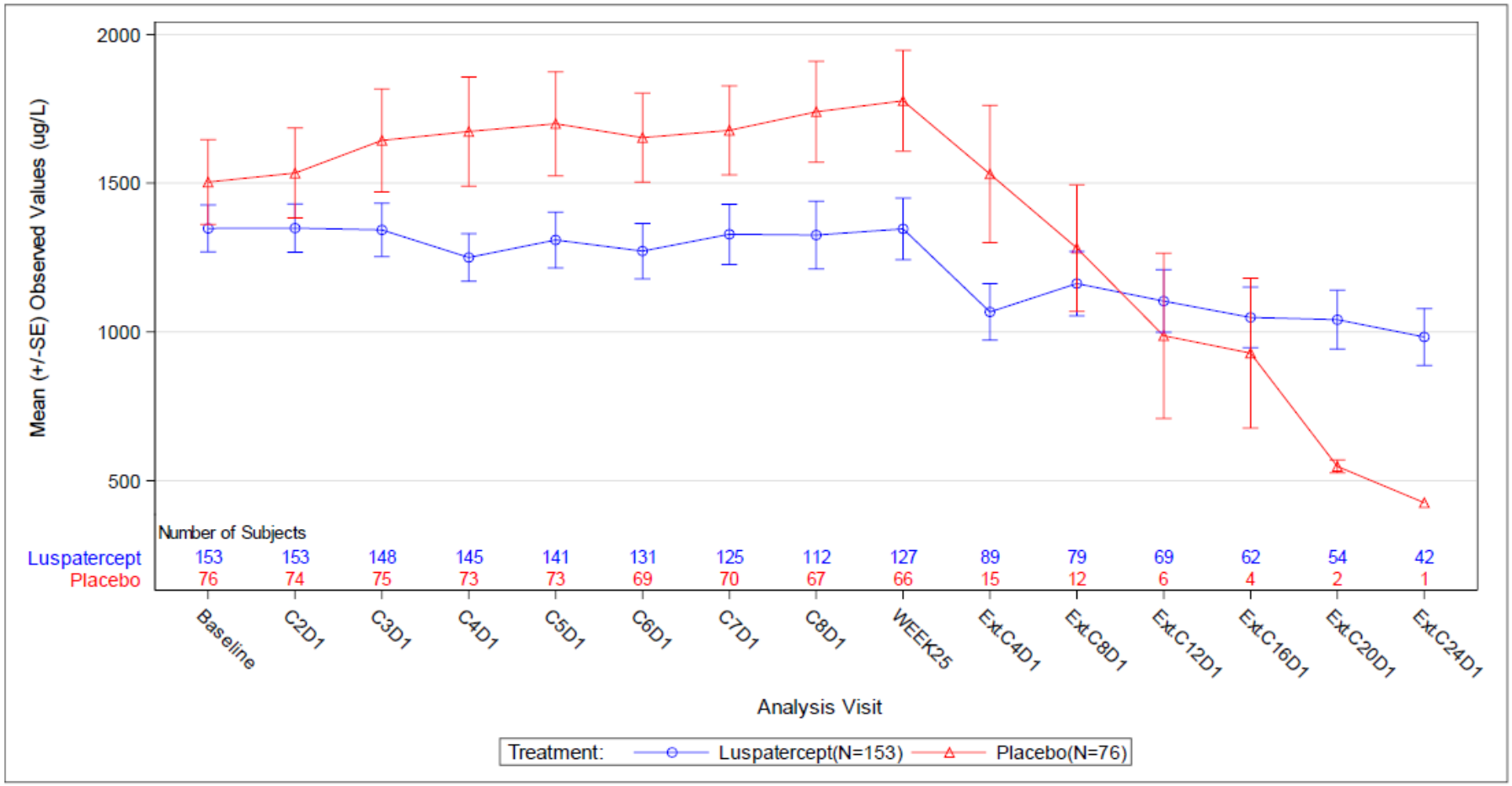
Mittlere Änderung des sFerritin-Spiegels gegenüber Baseline

Tabelle 4-32: Ergebnisse für den Endpunkt „Morbidität – Kontrolle der Eisenüberladung“ – Mittlere Änderung des sFerritin-Spiegels gegenüber Baseline aus der Studie MEDALIST (ergänzend dargestellt)

Studie MEDALIST	**Luspatercept + BSC[1] (N=153)**			**Placebo + BSC[1] (N=76)**			**Luspatercept + BSC[1] vs. Placebo + BSC[1]**	
	N[2]	Baseline Mittel (SD)[3]	Änderung gegenüber Baseline Mittel [95-%-KI][4]	N[2]	Baseline Mittel (SD)[3]	Änderung gegenüber Baseline Mittel [95-%-KI][4]	Mittlere Differenz [95-%-KI]; p-Wert[4]	Hedges’ g [95-%-KI][5]
Änderung des sFerritin-Spiegels in Woche 1–24								
sFerritin (µg/l)	153	1348,02 (971,24)	32,92 [-64,36; 130,20]	76	1503,84 (1242,94)	212,86 [88,30; 337,43]	-179,94 [-315,89; -44,00]; **0,010**	-0,36 [-0,64; -0,09]

Finaler Datenschnitt vom 26. November 2020; ITT-Population.
[1] BSC umfasste insbesondere die regelmäßige, bedarfsgerechte Transfusionstherapie mit Erythrozytenkonzentraten ggf. in Kombination mit einer Eisenchelattherapie.
[2] Patient:innen mit mindestens einer Messung des sFerritin vor Therapiebeginn und im Behandlungszeitraum bis 24 Wochen nach Therapiebeginn.
[3] Arithmetischer Mittelwert (wobei der letzte verfügbare Wert vor Therapiebeginn als Baseline-Wert betrachtet wurde)
[4] ANCOVA basierend auf der Änderung gegenüber Baseline, adjustiert für den Baseline-Wert, die IPSS-R-Risikogruppe und die Transfusionslast zu Baseline
[5] Hedges’ g abgeleitet aus dem Modellschätzer der mittleren Differenz

ANCOVA: A*nalysis of Covariance*; BSC: *Best Supportive Care*; ITT: *Intention to Treat*; IPSS-R: *International Prognostic Scoring System-revised*; KI: Konfidenzintervall; sFerritin: Serum Ferritin



C: *Cycle* (Behandlungszyklus); D: *Day* (Tag); Ext: *Extension* (Extensionsphase); SE: *Standard Error*(Standardfehler)

Abbildung 4-7: Line-Plot des mittleren Verlaufs der sFerritin-Werte

In der primären Behandlungsphase bis einschließlich Woche 24 zeigte sich unter Luspatercept ein statistisch signifikanter Vorteil in Bezug auf die Änderung des sFerritin-Spiegels (Mittlere Differenz [95-%-KI]: -179,94 µg/l [-315,89; -44,00]; p = 0,010). Während es unter Luspatercept nur zu einer geringfügigen Zunahme des mittleren sFerritin-Spiegels von etwa 33 µg/l kam, stieg der mittlere sFerritin-Spiegel im Placebo-Arm um etwa 213 µg/l (siehe Tabelle 4-32).

Die Verläufe der beiden Behandlungsarme im Line-Plot bestätigen, dass der mittlere sFerritin-Spiegel unter Luspatercept bis Woche 25 stabil blieb, während im Placebo-Arm ein langsamer Anstieg des mittleren sFerritin-Spiegels erkennbar ist. Im weiteren Verlauf nach Woche 25 sinken die Patientenzahlen stark, sodass langfristige Unterschiede nicht bewertet werden können.

In Bezug auf den Bedarf an Eisenchelatoren zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen (siehe Anhang 4-G). So wurde in beiden Behandlungsarmen ein Anstieg der täglichen Dosis der Eisenchelatoren beobachtet, der jedoch im Luspatercept-Arm gegenüber dem Placebo-Arm tendenziell niedriger ausfiel (14,40 mg vs. 42,52 mg). Da die Eisenchelattherapie für die Patient:innen belastend ist und mit Nebenwirkungen einher gehen kann, sind diese Ergebnisse positiv zu bewerten.

Zusammenfassung der Ergebnisse zum Endpunkt „Kontrolle der Eisenüberladung“

Die Auswertungen zum Endpunkt „Kontrolle der Eisenüberladung“ sind im vorliegenden Anwendungsgebiet von klinischer Relevanz und werden daher ergänzend berichtet, jedoch nicht zur Ableitung eines Zusatznutzens herangezogen.

Die Ergebnisse zur Änderung des sFerritin-Spiegels zeigen einen signifikanten Vorteil von Luspatercept gegenüber Placebo und veranschaulichen somit die Möglichkeit durch die Vermeidung von EK-Transfusionen unter Luspatercept die transfusionsbedingte Eisenüberladung und das damit einhergehende Risiko Siderose-bedingter Morbidität und Mortalität zu reduzieren. In Bezug auf den Bedarf an Eisenchelatoren ergab sich im Behandlungszeitraum der Studie kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Zusammenfassung der Ergebnisse mithilfe von Meta-Analysen

Nicht zutreffend. Es liegen Ergebnisse einer RCT vor, sodass keine Meta-Analysen durchgeführt wurden.

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Die Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ist in Abschnitt 4.3.1.2.1 beschrieben.

Für den Endpunkt „Kontrolle der Eisenüberladung“ liegt keine abweichende Bewertung vor. Insgesamt ist somit von einer guten Übertragbarkeit der Ergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext auszugehen.

4.3.1.3.1.4 Morbidität – Symptomatik gemäß EORTC QLQ-C30

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-33: Operationalisierung des Endpunkts „Morbidität – Symptomatik gemäß EORTC QLQ-C30“

Studie	Operationalisierung
MEDALIST	Der EORTC QLQ-C30-Fragebogen (Version 3.0) wurde zu einem Zeitpunkt während des Screenings (in den 35 Tagen vor der ersten Dosis), bei jeder zweiten Behandlungsvisite in der primären Behandlungsphase (Zyklus 1, 3, 5, 7), bei der Visite zu Woche 25, in der Extensionsphase (Extensionszyklus 1, 3, 5, 7 usw.) sowie bei Behandlungsabbruch erhoben. Die Erhebungen bei den Behandlungsvisiten erfolgten vor der Gabe der Studienmedikation. Die folgenden Skalen des EORTC QLQ-C30 werden als Symptomskalen betrachtet: • Fatigue (3 Fragen à 4 Antwortmöglichkeiten) • Übelkeit und Erbrechen (2 Fragen à 4 Antwortmöglichkeiten) • Schmerz (2 Fragen à 4 Antwortmöglichkeiten) • Dyspnoe (1 Frage à 4 Antwortmöglichkeiten) • Schlaflosigkeit (1 Frage à 4 Antwortmöglichkeiten) • Appetitminderung (1 Frage à 4 Antwortmöglichkeiten) • Obstipation (1 Frage à 4 Antwortmöglichkeiten) • Durchfall (1 Frage à 4 Antwortmöglichkeiten) • Finanzielle Schwierigkeiten (1 Frage à 4 Antwortmöglichkeiten) Höhere Werte entsprechen einer stärkeren Symptomatik. Alle EORTC QLQ-C30 Skalen wurden transformiert, so dass die möglichen Werte von 0–100 Punkten reichen. Die Auswertung erfolgte als Responderanalyse hinsichtlich der Patient:innen, die nach 24 Wochen (d. h. bei der Visite zu Woche 25) eine bewertungsrelevante Verbesserung zeigten, sowie hinsichtlich der Patient:innen, die nach 24 Wochen (d. h. bei der Visite zu Woche 25) eine bewertungsrelevante Verschlechterung zeigten. Patient:innen ohne Angabe zu Woche 25 wurden von der Analyse ausgeschlossen (ergänzend erfolgte als Sensitivitätsanalyse zur Verbesserung eine Imputation, bei der zu Woche 25 fehlende Patient:innen als nicht verbessert gezählt wurden, und eine Sensitivitätsanalyse zur Verschlechterung, bei der zu Woche 25 fehlende Patient:innen als verschlechtert gezählt wurden). Als Baseline-Wert wurde der letzte verfügbare Wert vor Therapiebeginn definiert. Als Schwellenwert für eine bewertungsrelevante Verbesserung oder Verschlechterung wurde den Vorgaben der Modulvorlage entsprechend 15 % der Skalenspannweite herangezogen: • Für die Symptomskalen, die nur aus zwei Fragen mit je 4 Antwortmöglichkeiten bzw. einer Frage mit je 4 Antwortmöglichkeiten bestehen, entspricht die kleinste mögliche Veränderung 16,7 Punkten bzw. 33,3 Punkten, so dass jede mögliche Verbesserung/ Verschlechterung den Schwellenwert von 15 % der Skalenspannweite überschreitet. Für die Auswertung wurde nominell ein Schwellenwert von 10 Punkten zugrunde gelegt. • Für die Symptomskala „Fatigue“, die aus 3 Fragen mit je 4 Antwortmöglichkeiten besteht, entspricht der kleinste mögliche Änderungsschritt 11,1 Punkte. Jede Verbesserung/ Verschlechterung, die über 11,1 Punkte hinausgeht (22,2 Punkte, 33,3 Punkte, 44,4 Punkte etc.), überschreitet somit auch den Schwellenwert von 15 % der Skalenspannweite. Für die Auswertungen wurde nominell ein Schwellenwert von 15 Punkten zugrunde gelegt (ergänzend wurde für die Fatigue eine Auswertung mit dem Schwellenwert von 10 Punkten durchgeführt). Als Behandlungseffekt wird bei allen Responderanalysen das unter Berücksichtigung der für die Randomisierung verwendeten Stratifizierungsfaktoren mittels Mantel-Haenszel-Methode geschätzte relative Risiko betrachtet. Das zugehörige Konfidenzintervall und der p-Wert wurden

Studie	Operationalisierung

	jeweils mittels Normalapproximation berechnet.
	Ergänzend zu den Responderanalysen wird die Änderung für jede Skala im Rahmen einer MMRM-Analyse und im Rahmen einer deskriptiven Analyse in Form eines Line-Plots dargestellt.
	Die MMRM-Analyse beruht auf der Veränderung gegenüber dem Ausgangswert über alle Visiten bis Woche 25. Im verwendeten Modell wurden, zusätzlich zur Behandlungsgruppe, der jeweilige Baseline-Wert, die Visite (als stetige Variable), die Interaktion Behandlungsgruppe* Visite, die Interaktion Baseline-Wert*Visite sowie die für die Randomisierung verwendeten Stratifizierungsfaktoren als feste Effekte verwendet. Der Achsenschnittpunkt (*Intercept*) und die Visite wurden zudem als zufällige Effekte definiert. Zur Quantifizierung des Behandlungseffekts wurde der adjustierte Modellschätzer der Mittelwertdifferenz zu Woche 25 (und insgesamt über die gesamte primäre Behandlungsphase bis Woche 25) sowie die hieraus abgeleitete standardisierte Mittelwertdifferenz (SMD) in Form von Hedges' g dargestellt.
	Die Analysen basieren auf der HRQoL-Population, d. h. auf allen Patient:innen mit mindestens einem ausgefüllten EORTC QLQ-C30-Fragebogen zu Baseline und im Studienverlauf (wobei darüber hinaus auch nur Patient:innen mit hinreichenden Daten für die jeweilige Auswertung berücksichtigt werden konnten, also Patient:innen mit ausgefüllten Fragebögen zu den für die Analyse erforderlichen Zeitpunkten). Der EORTC QLQ-C30 wurde als ausgefüllt betrachtet, wenn mindestens die Hälfte aller Fragen beantwortet wurden, d. h. wenn mindestens 15 Fragen beantwortet worden waren. Skalen, für die weniger als die Hälfte der Items beantwortet worden waren, wurden entsprechend den Vorgaben des EORTC QLQ-C30-Handbuchs als fehlende Antworten gezählt.
	Darstellung der Ergebnisse:
	• **Hauptanalyse**: Anteil der Patient:innen mit einer bewertungsrelevanten Verbesserung bzw. Verschlechterung der Symptomatik gemäß EORTC QLQ-C30 zu Woche 25
	• **Zusatzanalysen**:
	  o Line Plots zum Verlauf der mittleren Änderung der Symptomatik gemäß EORTC QLQ-C30 bis Studienende
	• **Zusatzanalysen in Anhang 4-G:**
	  o Rücklaufquoten zum EORTC QLQ-C30
	  o Mittlere Änderung der Symptomatik gemäß EORTC QLQ-C30 (MMRM-Analyse)
	  o Anteil der Patient:innen mit einer Verbesserung bzw. Verschlechterung der Fatigue gemäß EORTC QLQ-C30 zu Woche 25 mit einem Schwellenwert von 10 Punkten
	  o Sensitivitätsanalyse zum Anteil der Patient:innen mit einer bewertungsrelevanten Verbesserung bzw. Verschlechterung der Symptomatik gemäß EORTC QLQ-C30 zu Woche 25 mit Imputation fehlender Werte

EORTC QLQ-C30: *European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality-of-Life Questionnaire Core Module*; HRQoL: *Health-Related Quality of Life* (gesundheitsbezogene Lebens-qualität); MMRM: *Mixed Model for Repeated Measures* (gemischtes Modell für wiederholte Messungen); SMD: standardisierte Mittelwertdifferenz	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-34: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Morbidität – Symptomatik gemäß EORTC QLQ-C30“ in der Studie MEDALIST

Studie	**Verzerrungspotenzial auf Studienebene**	**Verblindung Endpunkterheber**	**Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**	**Ergebnisunabhängige Berichterstattung**	**Keine sonstigen Aspekte**	**Verzerrungspotenzial Endpunkt**
MEDALIST	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Der Endpunkt „Symptomatik gemäß EORTC QLQ-C30“ wurde verblindet erhoben. Bei den Responderanalysen zur Verbesserung und Verschlechterung wurden alle randomisierten Patient:innen mit hinreichenden Daten zu Woche 25 berücksichtigt. Die Rücklaufquote des Fragebogens zu Woche 25 lag bei 72,5 % im Luspatercept-Arm und 71,1 % im Placebo-Arm, d. h. sie war hinreichend hoch. Anhaltspunkte für eine ergebnisabhängige Berichterstattung oder sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotential beeinflussen könnten, liegen nicht vor.

Insgesamt ergibt sich somit für den vorliegenden Endpunkt ein niedriges Verzerrungspotenzial.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt xxx für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Hauptanalyse: Anteil der Patient:innen mit einer bewertungsrelevanten Verbesserung bzw. Verschlechterung der Symptomatik gemäß EORTC QLQ-C30

Tabelle 4-35: Ergebnisse für den Endpunkt „Morbidität – Symptomatik gemäß EORTC QLQ-C30"– Anteil der Patient:innen mit einer bewertungsrelevanten Verbesserung oder Verschlechterung der Symptomatik zu Woche 25 aus der Studie MEDALIST (Hauptanalyse)

Studie MEDALIST	**Luspatercept + BSC[1] (N=149)**		**Placebo + BSC[1] (N=76)**		**Luspatercept + BSC[1] vs. Placebo + BSC[1]**		
	N[2]	Patient:innen mit Ansprechen n (%)	N[2]	Patient:innen mit Ansprechen n (%)	RD[3] [95-%-KI][4]	OR[3] [95-%-KI][4]	RR[3] [95-%-KI]; p-Wert[4]
Anteil der Patient:innen mit einer Verbesserung um 15 % der Skalenspannweite zu Woche 25							
Fatigue	109	19 (17,4)	54	16 (29,6)	-12,3 [-26,4; 1,9]	0,50 [0,23; 1,08]	0,59 [0,33; 1,04]; 0,070
Übelkeit und Erbrechen	110	17 (15,5)	54	5 (9,3)	6,5 [-3,7; 16,7]	1,86 [0,64; 5,39]	1,71 [0,67; 4,38]; 0,263
Schmerz	109	25 (22,9)	54	14 (25,9)	-3,7 [-17,8; 10,3]	0,81 [0,38; 1,74]	0,86 [0,49; 1,50]; 0,591
Dyspnoe	106	24 (22,6)	54	16 (29,6)	-6,8 [-21,3; 7,6]	0,70 [0,33; 1,47]	0,77 [0,45; 1,31]; 0,335
Schlaflosigkeit	108	27 (25,0)	54	18 (33,3)	-7,6 [-22,2; 7,0]	0,67 [0,32; 1,41]	0,77 [0,47; 1,25]; 0,290
Appetitminderung	109	22 (20,2)	53	9 (17,0)	3,5 [-9,1; 16,0]	1,26 [0,53; 2,98]	1,21 [0,59; 2,46]; 0,602
Obstipation	110	31 (28,2)	53	13 (24,5)	3,9 [-10,4; 18,3]	1,22 [0,58; 2,60]	1,16 [0,67; 2,01]; 0,601
Durchfall	110	11 (10,0)	53	6 (11,3)	-1,8 [-12,0; 8,4]	0,82 [0,28; 2,38]	0,84 [0,33; 2,15]; 0,718
Finanzielle Schwierigkeiten	108	13 (12,0)	53	9 (17,0)	-5,0 [-16,9; 6,8]	0,66 [0,26; 1,67]	0,70 [0,32; 1,54]; 0,380

Studie MEDALIST	**Luspatercept + BSC[1] (N=149)**		**Placebo + BSC[1] (N=76)**		**Luspatercept + BSC[1] vs. Placebo + BSC[1]**		
	N[2]	Patient:innen mit Ansprechen n (%)	N[2]	Patient:innen mit Ansprechen n (%)	RD[3] [95-%-KI][4]	OR[3] [95-%-KI][4]	RR[3] [95-%-KI]; p-Wert[4]
Anteil der Patient:innen mit einer Verschlechterung um 15 % der Skalenspannweite zu Woche 25							
Fatigue	109	27 (24,8)	54	9 (16,7)	7,9 [-5,1; 20,9]	1,61 [0,7; 3,69]	1,47 [0,74; 2,9]; 0,271
Übelkeit und Erbrechen	110	17 (15,5)	54	7 (13,0)	2,4 [-9,0; 13,7]	1,21 [0,47; 3,11]	1,19 [0,51; 2,74]; 0,690
Schmerz	109	27 (24,8)	54	14 (25,9)	-0,3 [-14,4; 13,7]	0,98 [0,46; 2,10]	0,99 [0,56; 1,73]; 0,962
Dyspnoe	106	30 (28,3)	54	10 (18,5)	10,1 [-3,4; 23,6]	1,76 [0,79; 3,93]	1,56 [0,81; 3,01]; 0,186
Schlaflosigkeit	108	19 (17,6)	54	18 (33,3)	-15,7 [-30,2; -1,1]	0,43 [0,20; 0,92]	0,53 [0,30; 0,93]; **0,028**
Appetitminderung	109	22 (20,2)	53	10 (18,9)	1,2 [-11,9; 14,3]	1,08 [0,47; 2,45]	1,06 [0,53; 2,14]; 0,860
Obstipation	110	15 (13,6)	53	5 (9,4)	4,0 [-6,3; 14,4]	1,47 [0,51; 4,22]	1,42 [0,54; 3,76]; 0,477
Durchfall	110	16 (14,5)	53	5 (9,4)	5,2 [-5,1; 15,5]	1,65 [0,57; 4,79]	1,59 [0,57; 4,4]; 0,376
Finanzielle Schwierigkeiten	108	10 (9,3)	53	6 (11,3)	-1,8 [-12,0; 8,3]	0,82 [0,28; 2,39]	0,83 [0,30; 2,28]; 0,719

Finaler Datenschnitt vom 26. November 2020; HRQoL-Population.

[1] BSC umfasste insbesondere die regelmäßige, bedarfsgerechte Transfusionstherapie mit Erythrozytenkonzentraten ggf. in Kombination mit einer Eisenchelattherapie.
[2] Patient:innen mit einer Bewertung zu Baseline und einer Bewertung zu Woche 25
[3] RD, OR und RR wurden mittels Mantel-Haenszel-Methode adjustiert für IPSS-R-Risikogruppe und Transfusionslast zu Baseline berechnet.
[4] KIs und p-Wert wurden mittels Normalapproximation berechnet.

BSC: *Best Supportive Care*; EORTC QLQ-C30: *European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality-of-Life Questionnaire Core Module;* HRQoL: *Health-Related Quality of Life* (gesundheitsbezogene Lebens-qualität)*;* IPSS-R: *International Prognostic Scoring System-revised*; KI: Konfidenzintervall; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko

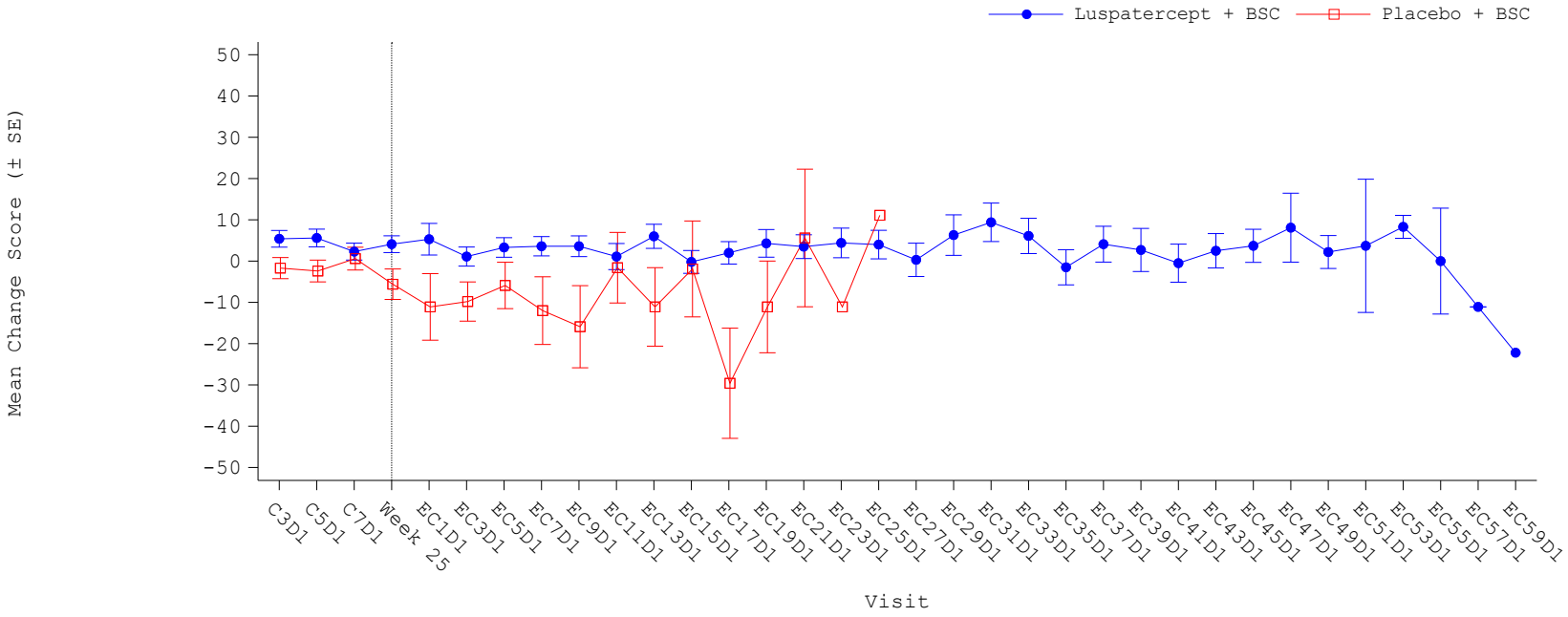
In Bezug auf den Anteil der Patient:innen mit einer bewertungsrelevanten Verbesserung zeigte sich bei keiner der neun Symptomskalen des EORTC QLQ-C30 ein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen (siehe Tabelle 4-35).

In Bezug auf den Anteil der Patient:innen mit einer bewertungsrelevanten Verschlechterung ergab sich in der Symptomskala Schlaflosigkeit ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Luspatercept (RR [95-%-KI]: 0,53 [0,30; 0,93]; p = 0,028). Eine entsprechende Verschlechterung der Schlaflosigkeit zu Woche 25 lag bei 17,6 % der Patient:innen im Luspatercept-Arm und 33,3 % der Patient:innen im Placebo-Arm vor. Es verbleiben jedoch Unsicherheiten, da bei der Sensitivitätsanalyse, bei der Patient:innen mit einem fehlenden Wert zu Woche 25 konservativ als verschlechtert gezählt wurden, kein signifikanter Unterschied vorlag (siehe Anhang 4-G).

Bei den übrigen acht Symptomskalen des EORTC QLQ-C30 zeigten sich in Bezug auf den Anteil der Patient:innen mit einer bewertungsrelevanten Verschlechterung keine signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen (siehe Tabelle 4-35).

Zusatzanalysen

Mittlere Änderung der Symptomatik gemäß EORTC QLQ-C30

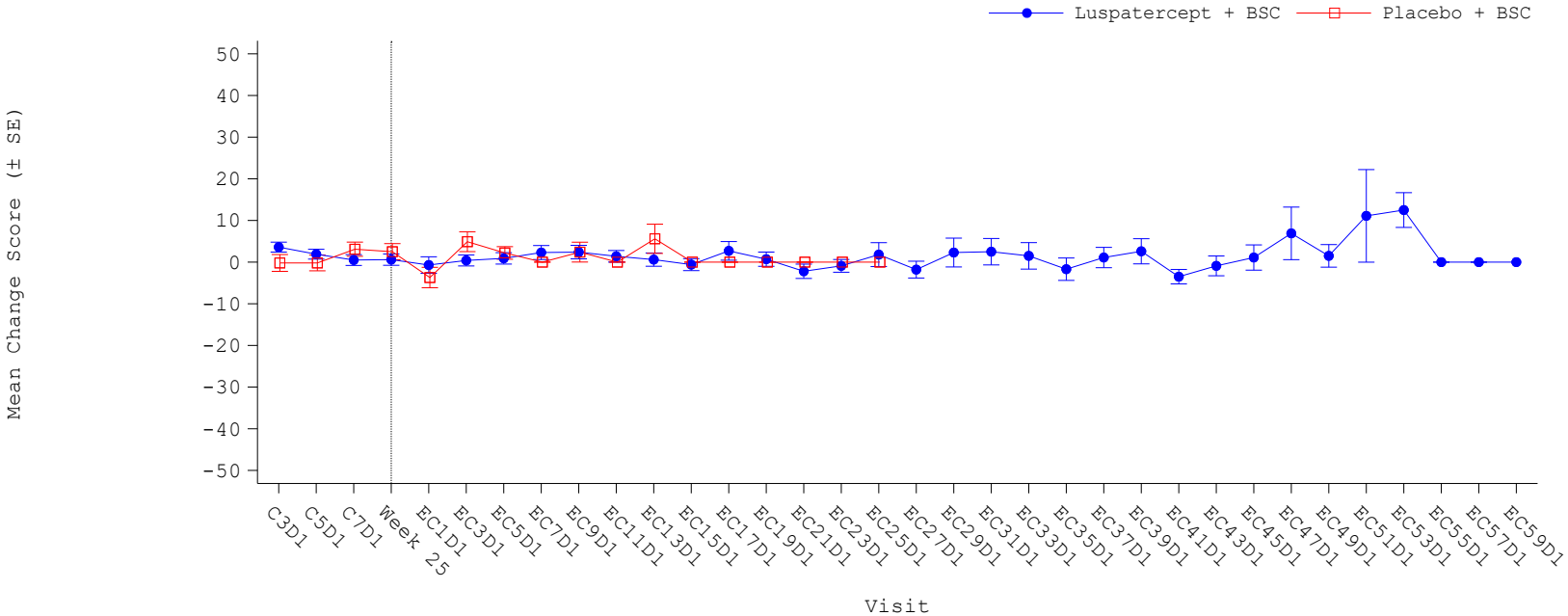


Number of subjects with non-missing change score

Luspatercept + BSC	132	128	109	109	48	83	77	74	68	59	57	56	55	49	44	38	36	35	35	32	33	29	30	25	23	18	15	11	10	3	4	3	2	1
Placebo + BSC	70	67	60	54	9	17	15	13	7	7	6	6	3	3	2	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

C: *Cycle* (Behandlungszyklus); D: *Day* (Tag); Ext: *Extension* (Extensionsphase); SE: *Standard Error* (Standardfehler)

Abbildung 4-8: Line Plot der mittleren Änderung der Symptomatik gemäß EORTC QLQ-C30 – Fatigue

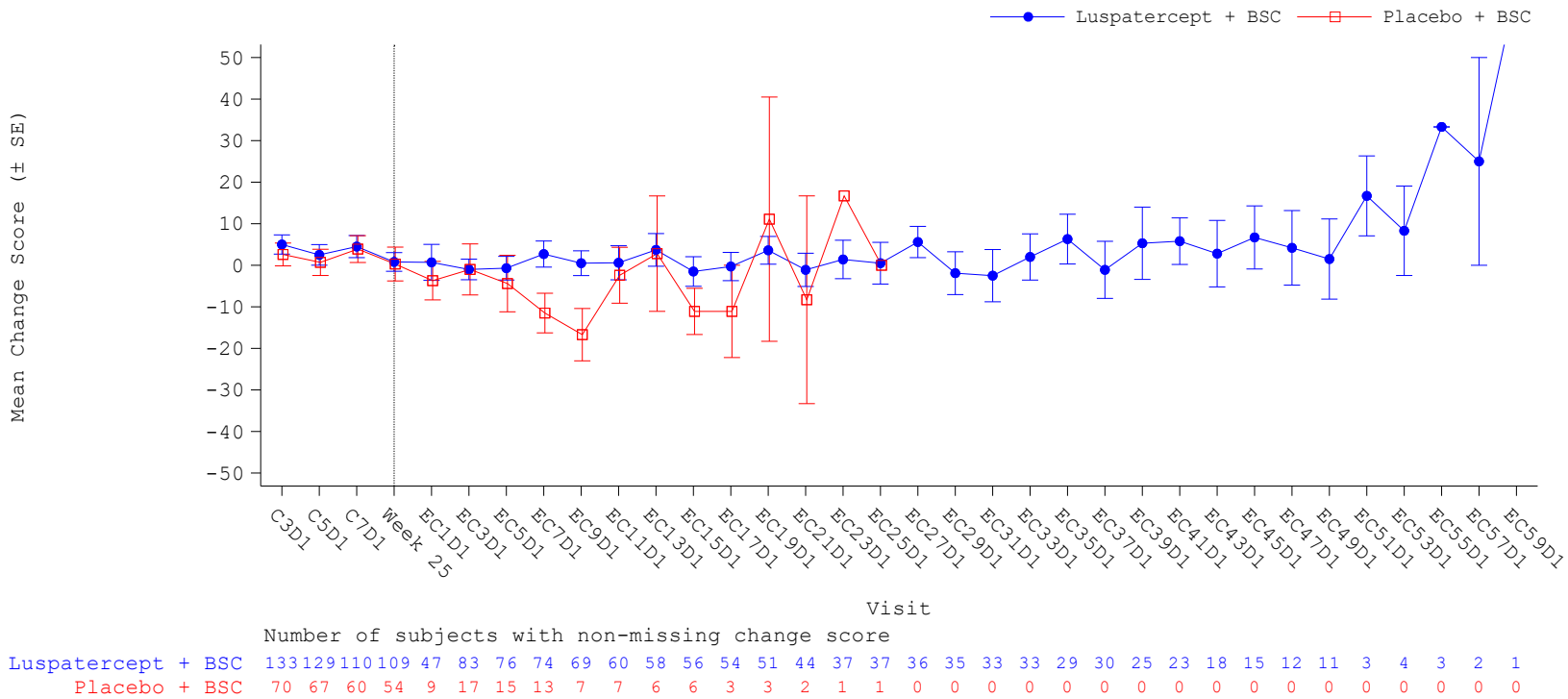


Number of subjects with non-missing change score

Luspatercept + BSC	134	129	110	110	48	84	77	74	69	60	58	57	55	50	45	38	37	37	36	33	34	30	31	26	24	19	15	12	11	3	4	3	2	1
Placebo + BSC	70	67	60	54	9	17	15	13	7	7	6	6	3	3	2	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

C: *Cycle* (Behandlungszyklus); D: *Day* (Tag); Ext: *Extension* (Extensionsphase); SE: *Standard Error* (Standardfehler)

Abbildung 4-9: Line Plot der mittleren Änderung der Symptomatik gemäß EORTC QLQ-C30 – Übelkeit und Erbrechen

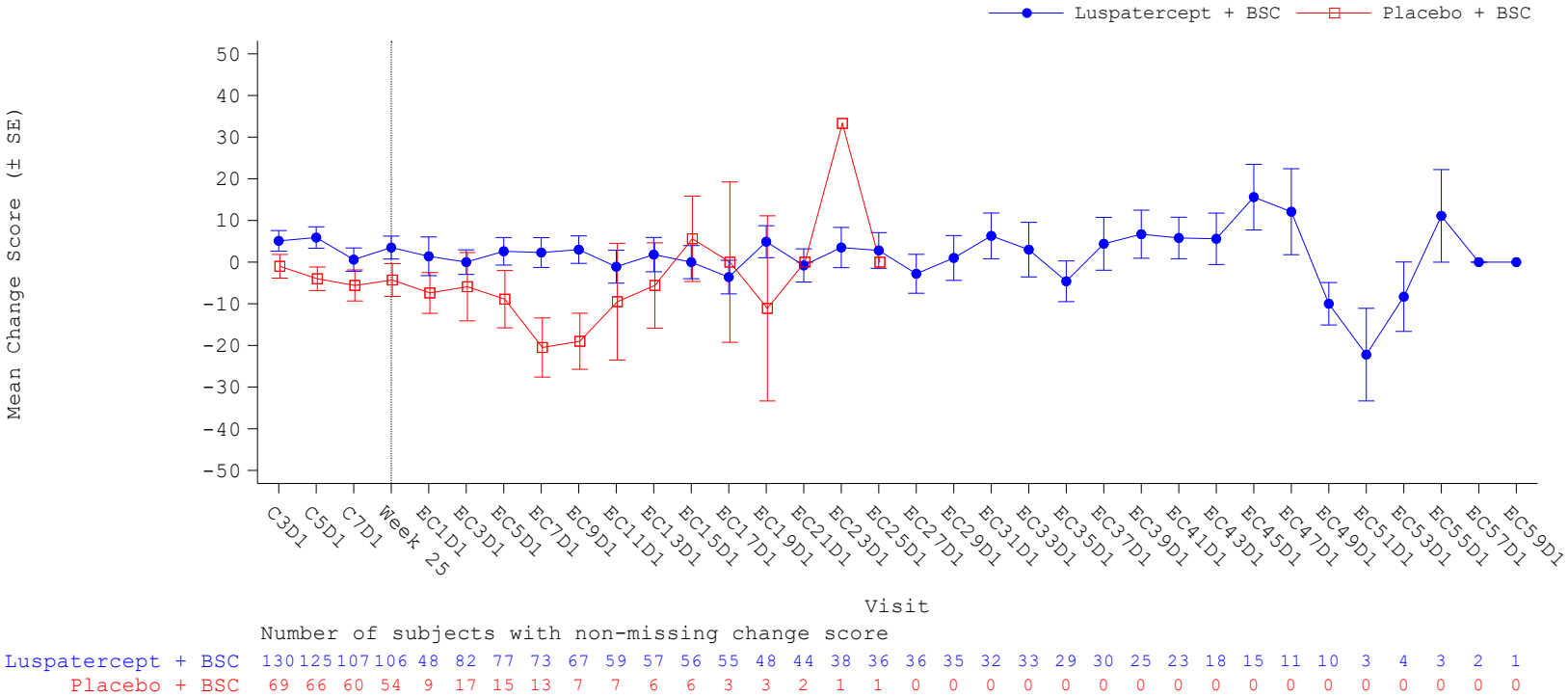


Number of subjects with non-missing change score

Luspatercept + BSC	133	129	110	109	47	83	76	74	69	60	58	56	54	51	44	37	37	36	35	33	33	29	30	25	23	18	15	12	11	3	4	3	2	1
Placebo + BSC	70	67	60	54	9	17	15	13	7	7	6	6	3	3	2	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

C: *Cycle* (Behandlungszyklus); D: *Day* (Tag); Ext: *Extension* (Extensionsphase); SE: *Standard Error* (Standardfehler)

Abbildung 4-10: Line Plot der mittleren Änderung der Symptomatik gemäß EORTC QLQ-C30 – Schmerz

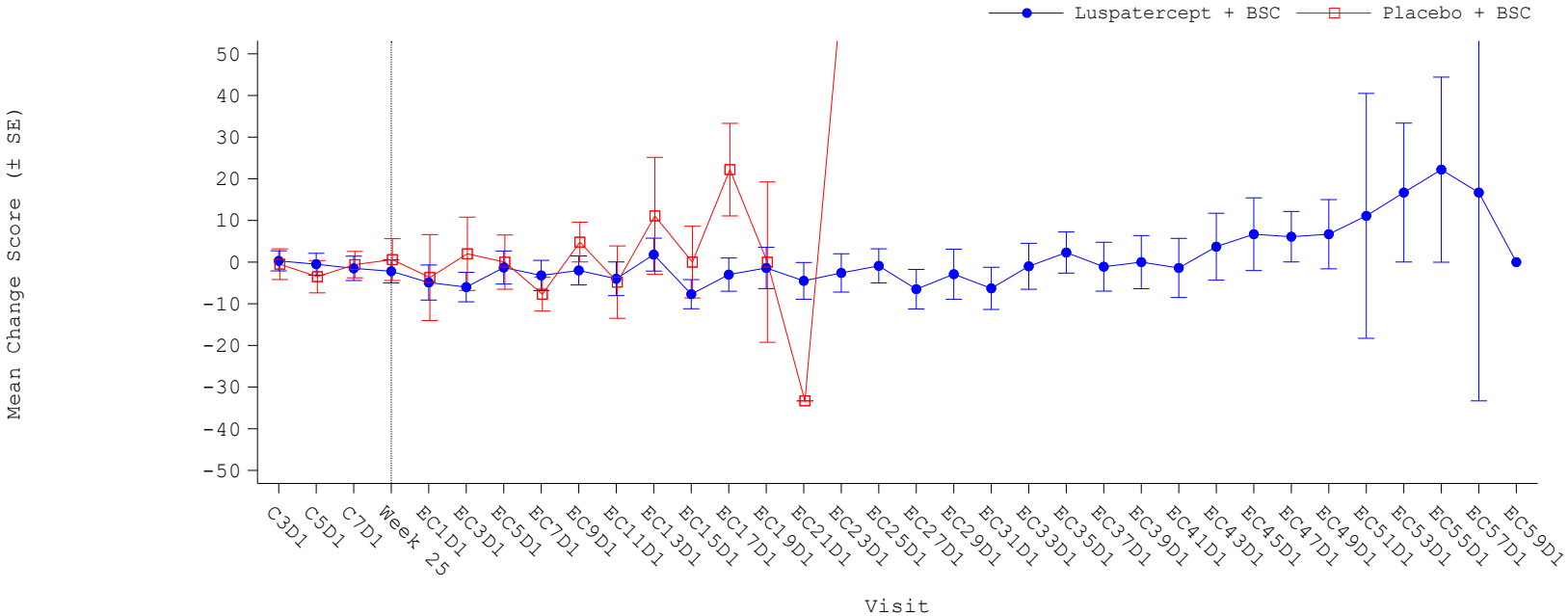


Number of subjects with non-missing change score

Luspatercept + BSC	130	125	107	106	48	82	77	73	67	59	57	56	55	48	44	38	36	36	35	32	33	29	30	25	23	18	15	11	10	3	4	3	2	1
Placebo + BSC	69	66	60	54	9	17	15	13	7	7	6	6	3	3	2	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

C: *Cycle* (Behandlungszyklus); D: *Day* (Tag); Ext: *Extension* (Extensionsphase); SE: *Standard Error* (Standardfehler)

Abbildung 4-11: Line Plot der mittleren Änderung der Symptomatik gemäß EORTC QLQ-C30 – Dyspnoe

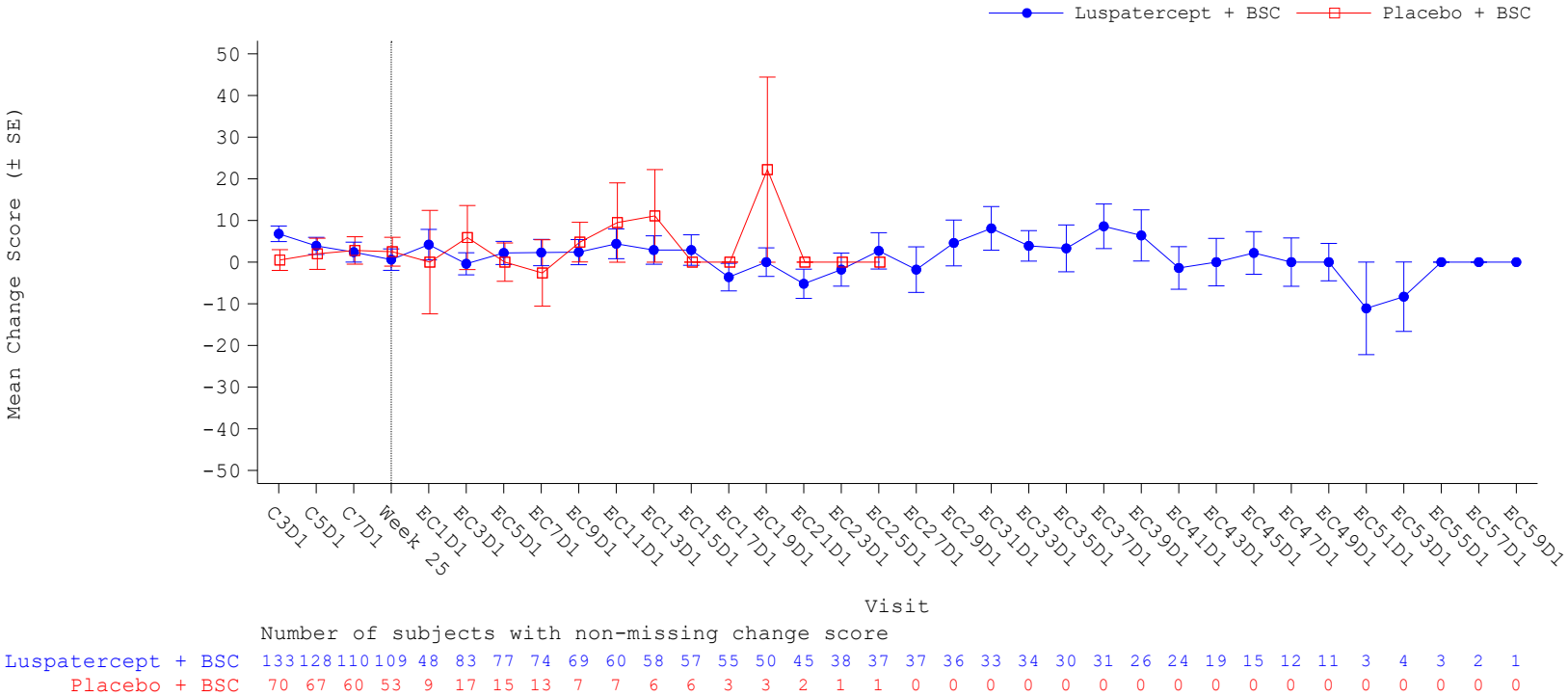


Number of subjects with non-missing change score

Luspatercept + BSC	131	128	108	108	48	83	77	73	68	59	57	56	55	49	44	38	36	36	35	32	33	29	30	25	23	18	15	11	10	3	4	3	2	1
Placebo + BSC	70	66	59	54	9	17	15	13	7	7	6	6	3	3	2	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

C: *Cycle* (Behandlungszyklus); D: *Day* (Tag); Ext: *Extension* (Extensionsphase); SE: *Standard Error* (Standardfehler)

Abbildung 4-12: Line Plot der mittleren Änderung der Symptomatik gemäß EORTC QLQ-C30 – Schlaflosigkeit

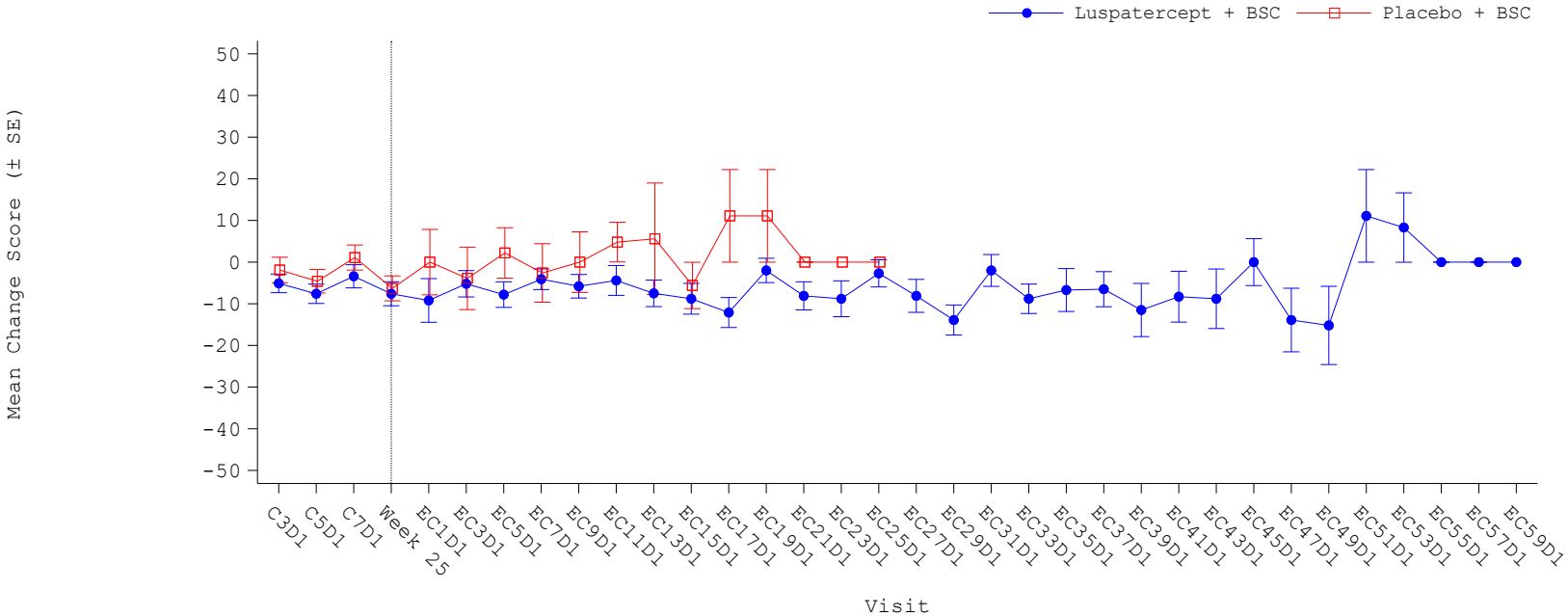


Number of subjects with non-missing change score

Luspatercept + BSC	133	128	110	109	48	83	77	74	69	60	58	57	55	50	45	38	37	37	36	33	34	30	31	26	24	19	15	12	11	3	4	3	2	1
Placebo + BSC	70	67	60	53	9	17	15	13	7	7	6	6	3	3	2	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

C: *Cycle* (Behandlungszyklus); D: *Day* (Tag); Ext: *Extension* (Extensionsphase); SE: *Standard Error* (Standardfehler)

Abbildung 4-13: Line Plot der mittleren Änderung der Symptomatik gemäß EORTC QLQ-C30 – Appetitminderung

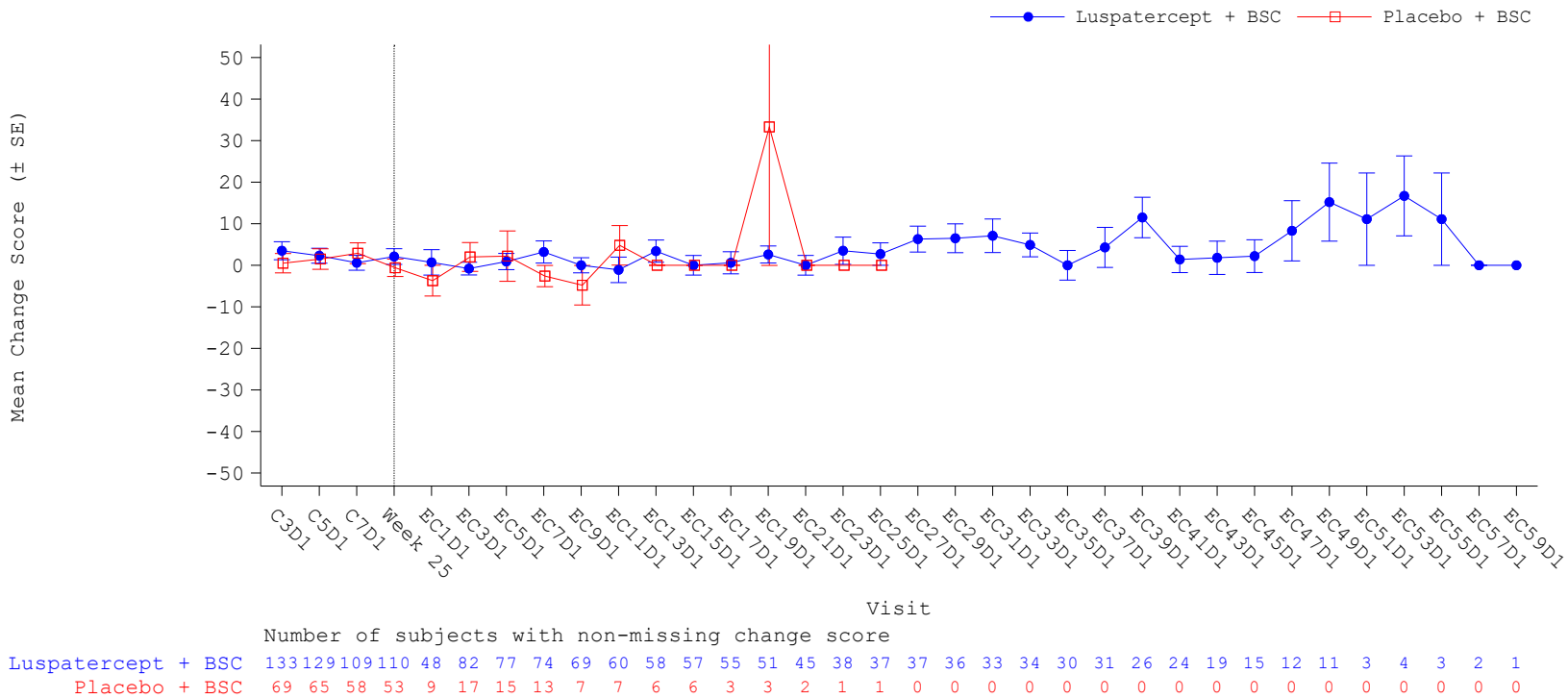


Number of subjects with non-missing change score

Luspatercept + BSC	131	128	109	110	47	84	77	74	69	60	58	57	55	50	45	38	37	37	36	33	34	30	31	26	24	19	15	12	11	3	4	3	2	1
Placebo + BSC	69	65	59	53	9	17	15	13	7	7	6	6	3	3	2	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

C: *Cycle* (Behandlungszyklus); D: *Day* (Tag); Ext: *Extension* (Extensionsphase); SE: *Standard Error* (Standardfehler)

Abbildung 4-14: Line Plot der mittleren Änderung der Symptomatik gemäß EORTC QLQ-C30 – Obstipation

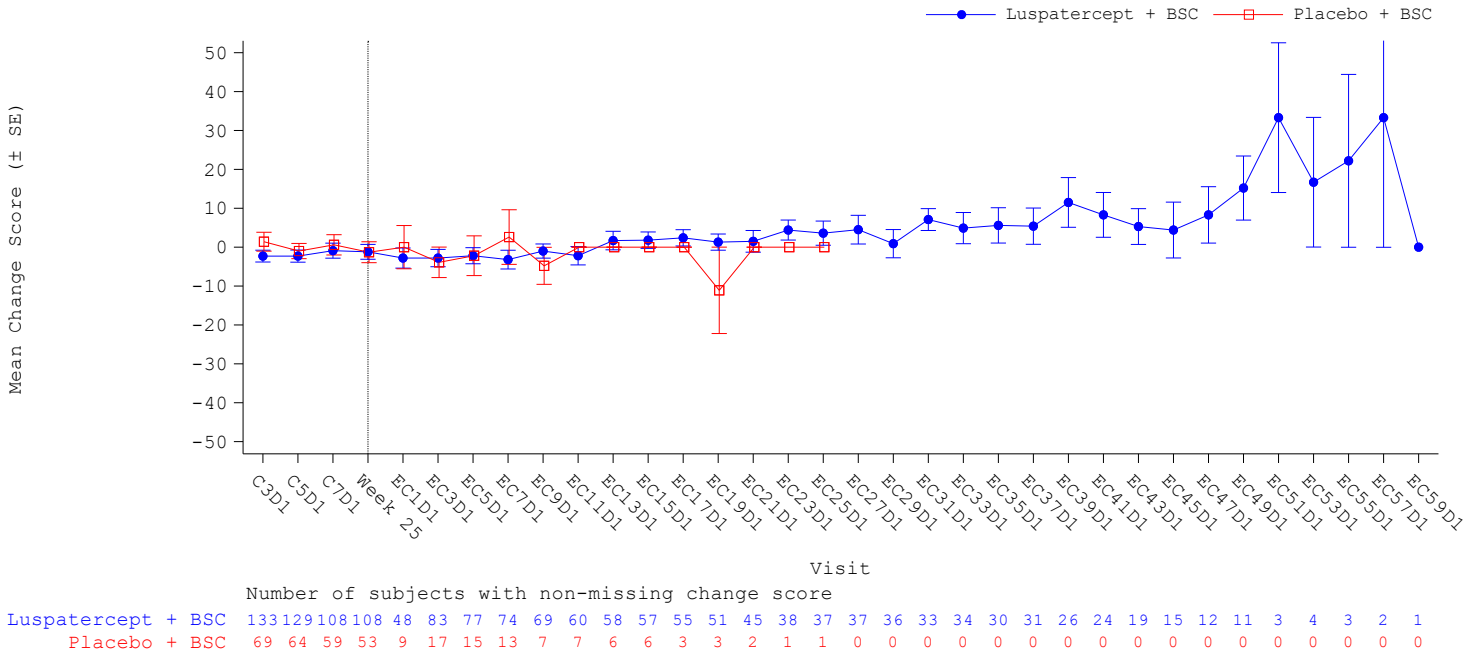


Number of subjects with non-missing change score

Luspatercept + BSC	133	129	109	110	48	82	77	74	69	60	58	57	55	51	45	38	37	37	36	33	34	30	31	26	24	19	15	12	11	3	4	3	2	1
Placebo + BSC	69	65	58	53	9	17	15	13	7	7	6	6	3	3	2	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

C: *Cycle* (Behandlungszyklus); D: *Day* (Tag); Ext: *Extension* (Extensionsphase); SE: *Standard Error* (Standardfehler)

Abbildung 4-15: Line Plot der mittleren Änderung der Symptomatik gemäß EORTC QLQ-C30 – Durchfall



Number of subjects with non-missing change score

	C3D1	C5D1	C7D1	Week 25	EC1D1	EC3D1	EC5D1	EC7D1	EC9D1	EC11D1	EC13D1	EC15D1	EC17D1	EC19D1	EC21D1	EC23D1	EC25D1	EC27D1	EC29D1	EC31D1	EC33D1	EC35D1	EC37D1	EC39D1	EC41D1	EC43D1	EC45D1	EC47D1	EC49D1	EC51D1	EC53D1	EC55D1	EC57D1	EC59D1
Luspatercept + BSC	133	129	108	108	48	83	77	74	69	60	58	57	55	51	45	38	37	37	36	33	34	30	31	26	24	19	15	12	11	3	4	3	2	1
Placebo + BSC	69	64	59	53	9	17	15	13	7	7	6	6	3	3	2	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

C: *Cycle* (Behandlungszyklus); D: *Day* (Tag); Ext: *Extension* (Extensionsphase); SE: *Standard Error* (Standardfehler)

Abbildung 4-16: Line Plot der mittleren Änderung der Symptomatik gemäß EORTC QLQ-C30 – Finanzielle Schwierigkeiten

In den Verlaufskurven zu den EORTC QLQ-C30 Symptomskalen sind weder im Luspatercept-Arm noch im Placebo-Arm eindeutige Veränderungen erkennbar. Entsprechend ihrer Größenordnung sind die Veränderungen im Mittel als geringfügig einzustufen (mittlere Änderung < 10 Punkte [72]). Grundsätzlich ist zu berücksichtigen, dass die Interpretierbarkeit der Verläufe nach Woche 25 infolge der geringen Zahl verbliebender Patient:innen sehr limitiert ist.

Bei den weiteren Auswertungen zur mittleren Änderung der Symptomskalen des EORTC QLQ-C30 im Rahmen eines MMRM zeigte sich lediglich für die Symptomskala Fatigue ein signifikanter Unterschied zugunsten des Placebo-Arms. Der Unterschied ist jedoch in seiner Größenordnung bemessen am Konfidenzintervall von Hedges‘ g nicht als relevant einzustufen (Hedges‘ g [95-%-KI]: 0,33 [0,00; 0,65]; vgl. Anhang 4-G).

Zusammenfassung der Ergebnisse zum Endpunkt „Symptomatik gemäß EORTC QLQ-C30“

Bei den Hauptanalysen zum Endpunkt „Symptomatik gemäß EORTC QLQ-C30“ zeigte sich lediglich bei der Symptomskala Schlaflosigkeit ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen, demzufolge der Anteil der Patient:innen mit einer Verschlechterung der Schlaflosigkeit zu Woche 25 unter Luspatercept geringer ausfiel als unter Placebo. Bezüglich dieses Unterschieds verbleiben jedoch Unsicherheiten, da bei einer Sensitivitätsanalyse, bei der fehlende Werte imputiert wurden, kein signifikanter Vorteil für Luspatercept vorlag.

Insgesamt wird vor dem Hintergrund der Ergebnisse nicht von relevanten Unterschieden in der patientenberichteten Symptomatik ausgegangen.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Nicht zutreffend. Es liegen Ergebnisse einer RCT vor, sodass keine Meta-Analysen durchgeführt wurden.

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Die Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ist in Abschnitt 4.3.1.2.1 beschrieben.

Für den Endpunkt „Symptomatik gemäß EORTC QLQ-C30“ liegt keine abweichende Bewertung vor. Insgesamt ist somit von einer guten Übertragbarkeit der Ergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext auszugehen.

4.3.1.3.1.5 Lebensqualität gemäß EORTC QLQ-C30

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-36: Operationalisierung des Endpunkts „Lebensqualität gemäß EORTC QLQ-C30“

Studie	Operationalisierung
MEDALIST	Der EORTC QLQ-C30-Fragebogen (Version 3.0) wurde zu einem Zeitpunkt während des Screenings (in den 35 Tagen vor der ersten Dosis), bei jeder zweiten Behandlungsvisite in der primären Behandlungsphase (Zyklus 1, 3, 5, 7), bei der Visite zu Woche 25, in der Extensionsphase (Extensionszyklus 1, 3, 5, 7 usw.) sowie bei Behandlungsabbruch erhoben. Die Erhebungen bei den Behandlungsvisiten erfolgten vor der Gabe der Studienmedikation. Die folgenden Skalen des EORTC QLQ-C30 werden zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität

Studie	Operationalisierung
	gezählt (Funktionsskalen): • Körperliche Funktion (5 Fragen à 4 Antwortmöglichkeiten) • Rollenfunktion (2 Fragen à 4 Antwortmöglichkeiten) • Emotionale Funktion (4 Fragen à 4 Antwortmöglichkeiten) • Kognitive Funktion (2 Fragen à 4 Antwortmöglichkeiten) • Soziale Funktion (2 Fragen à 4 Antwortmöglichkeiten) • Globaler Gesundheitsstatus (2 Fragen à 7 Antwortmöglichkeiten) Höhere Antwortwerte der Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30 entsprechen einer höheren Lebensqualität. Alle EORTC QLQ-C30 Skalen wurden transformiert, so dass die möglichen Werte von 0–100 Punkten reichen. Die Auswertung erfolgte als Responderanalyse hinsichtlich der Patient:innen, die nach 24 Wochen (d. h. bei der Visite zu Woche 25) eine bewertungsrelevante Verbesserung zeigten, sowie hinsichtlich der Patient:innen, die nach 24 Wochen (d. h. bei der Visite zu Woche 25) eine bewertungsrelevante Verschlechterung zeigten. Patient:innen ohne Angabe zu Woche 25, wurden von der Analyse ausgeschlossen (ergänzend erfolgte als Sensitivitätsanalyse zur Verbesserung eine Imputation, bei der zu Woche 25 fehlende Patient:innen als nicht verbessert gezählt wurden und eine Sensitivitätsanalyse zur Verschlechterung, bei der zu Woche 25 fehlende Patient:innen als verschlechtert gezählt wurden). Als Baseline-Wert wurde der letzte verfügbare Wert vor Therapiebeginn definiert. Als Schwellenwert für eine bewertungsrelevante Verbesserung oder Verschlechterung wurde den Vorgaben der Modulvorlage entsprechend 15 % der Skalenspannweite herangezogen: • Für die Funktionsskalen, die nur aus zwei Fragen mit je 4 Antwortmöglichkeiten bestehen („Rollenfunktion“, „Kognitive Funktion“, „Soziale Funktion“), entspricht die kleinste mögliche Veränderung 16,7 Punkten, so dass jede mögliche Verbesserung/ Verschlechterung den Schwellenwert von 15 % der Skalenspannweite überschreitet. Für die Auswertung wurde nominell ein Schwellenwert von 10 Punkten zugrunde gelegt. • Für die Funktionsskala „Emotionale Funktion“, die aus 4 Fragen mit je 4 Antwortmöglichkeiten besteht, und die Funktionsskala „Globaler Gesundheitsstatus“, die aus 2 Fragen mit 7 Antwortmöglichkeiten besteht, entspricht der kleinste mögliche Änderungsschritt jeweils 8,3 Punkten. Jede Verbesserung/Verschlechterung, die über 8,3 Punkte hinausgeht (16,7 Punkte, 25 Punkte, 33,3 Punkte etc.), überschreitet somit auch den Schwellenwert von 15 % der Skalenspannweite. Für die Auswertung wurde nominell ein Schwellenwert von 10 Punkten zugrunde gelegt. • Für die Funktionsskala „Körperliche Funktion“, die aus 5 Fragen mit je 4 Antwortmöglichkeiten besteht, entspricht der kleinste mögliche Änderungsschritt 6,6 Punkten. Somit überschreitet erst eine Verbesserung/Verschlechterung um mindestens 3 Änderungsschritte den Schwellenwert von 15 % der Skalenspannweite. Für die Auswertungen wurde nominell ein Schwellenwert von 15 Punkten herangezogen (ergänzend wurde für die Körperliche Funktion eine Auswertung mit dem Schwellenwert von 10 Punkten durchgeführt). Als Behandlungseffekt wird bei allen Responderanalysen das unter Berücksichtigung der für die Randomisierung verwendeten Stratifizierungsfaktoren mittels Mantel-Haenszel-Methode geschätzte relative Risiko betrachtet. Das zugehörige Konfidenzintervall und der p-Wert wurden jeweils mittels Normalapproximation berechnet. Ergänzend zu den Responderanalysen wird die Änderung für jede Skala im Rahmen einer MMRM-Analyse und im Rahmen einer deskriptiven Analyse in Form eines Line-Plots dargestellt. Die MMRM-Analyse beruht auf der Veränderung gegenüber dem Ausgangswert über alle Visiten bis Woche 25. Im verwendeten Modell wurden, zusätzlich zur Behandlungsgruppe, der jeweilige Baseline-Wert, die Visite (als stetige Variable), die Interaktion Behandlungsgruppe* Visite, die Interaktion Baseline-Wert*Visite sowie die für die Randomisierung verwendeten Stratifizierungsfaktoren als feste Effekte verwendet. Der Achsenschnittpunkt (*Intercept*) und die

Studie	Operationalisierung

	Visite wurden zudem als zufällige Effekte definiert. Zur Quantifizierung des Behandlungseffekts wurde der adjustierte Modellschätzer der Mittelwertdifferenz zu Woche 25 (und insgesamt über die gesamte primäre Behandlungsphase bis Woche 25) sowie die hieraus abgeleitete standardisierte Mittelwertdifferenz (SMD) in Form von Hedges' g dargestellt.
	
	Zusätzlich zu den EORTC QLQ-C30 Funktionsskalen wird die Lebensqualität gemäß dem Fragebogen QoL-E berichtet. Der QoL-E wurde zu denselben Zeitpunkten wie der EORTC QLQ-C30 erhoben. Der Fragebogen beinhaltet 29 Items, von denen 27 Items zu insgesamt sechs verschiedenen Subskalen/Domänen (Physisches Wohlbefinden, Funktionelles Wohlbefinden, Soziales und Familienleben, Sexuelles Wohlbefinden, Fatigue, MDS-spezifische Störungen) zusammengefasst werden, wobei alle Items gleichermaßen gewichtet werden. Zwei Items werden keiner Domäne zugeordnet und als „Allgemeine Gesundheitswahrnehmung I" und „Allgemeine Gesundheitswahrnehmung II" bezeichnet. Die Auswertung erfolgt mittels MMRM mit demselben Modell, das auch für die Zusatzanalyse des EORTC QLQ-C30 verwendet wurde.
	
	Die Analysen basieren auf der HRQoL-Population, d. h. auf allen Patient:innen mit mindestens einem ausgefüllten EORTC QLQ-C30-Fragebogen zu Baseline und im Studienverlauf (wobei darüber hinaus auch nur Patient:innen mit hinreichenden Daten für die jeweilige Auswertung berücksichtigt werden konnten, also Patient:innen mit ausgefüllten Fragebögen zu den für die Analyse erforderlichen Zeitpunkten). Der EORTC QLQ-C30 wurde als ausgefüllt betrachtet, wenn mindestens die Hälfte aller Fragen beantwortet wurden, d. h. wenn mindestens 15 Fragen beantwortet worden waren. Skalen, für die weniger als die Hälfte der Items beantwortet worden waren, wurden entsprechend den Vorgaben des EORTC QLQ-C30-Handbuchs als fehlende Antworten gezählt.
	
	Darstellung der Ergebnisse:
	• **Hauptanalyse**: Anteil der Patient:innen mit einer bewertungsrelevanten Verbesserung bzw. Verschlechterung der Lebensqualität gemäß EORTC QLQ-C30 zu Woche 25
	• **Zusatzanalysen:**
	  o Line Plots zum Verlauf der mittleren Änderung der Lebensqualität gemäß EORTC QLQ-C30 bis Studienende
	• **Zusatzanalysen in Anhang 4-G:**
	  o Rücklaufquoten zum EORTC QLQ-C30
	  o Rücklaufquoten zum QoL-E
	  o Mittlere Änderung der Lebensqualität gemäß EORTC QLQ-C30 (MMRM-Analyse)
	  o Mittlere Änderung der Lebensqualität gemäß QoL-E (MMRM-Analyse)
	  o Line Plots zum Verlauf der mittleren Änderung der Lebensqualität gemäß QoL-E bis Studienende
	  o Anteil der Patient:innen mit einer Verbesserung bzw. Verschlechterung der Körperlichen Funktion gemäß EORTC QLQ-C30 zu Woche 25 mit einem Schwellenwert von 10 Punkten
	  o Sensitivitätsanalyse zum Anteil der Patient:innen mit einer bewertungsrelevanten Verbesserung bzw. Verschlechterung der Lebensqualität gemäß EORTC QLQ-C30 zu Woche 25 mit Imputation fehlender Werte

EORTC QLQ-C30: *European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality-of-Life Questionnaire Core Module*; HRQoL: *Health-Related Quality of Life* (gesundheitsbezogene Lebens-qualität); HRQoL-Population: Population mit auswertbarer gesundheitsbezogener Lebensqualität; IPSS-R: *International Prognostic Scoring System-revised*; ITT: *Intention to Treat*; KI: Konfidenzintervall; LOCF: *Last Observation Carried Forward;* MDS: Myelodysplastische Syndrome; seit 2022: Myelodysplastische Neoplasien (gemäß WHO-Kriterien); MMRM: *Mixed Model for Repeated Measures* (gemischtes Modell für wiederholte Messungen); OR: Odds Ratio; QoL-E: *Quality of Life-E*; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SMD: standardisierte Mittelwertdifferenz

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-37: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Lebensqualität gemäß EORTC QLQ-C30“ in der Studie MEDALIST

Studie	**Verzerrungspotenzial auf Studienebene**	**Verblindung Endpunkterheber**	**Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**	**Ergebnisunabhängige Berichterstattung**	**Keine sonstigen Aspekte**	**Verzerrungspotenzial Endpunkt**
MEDALIST	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Der Endpunkt „Lebensqualität gemäß EORTC QLQ-C30“ wurde verblindet erhoben. Bei den Responderanalysen zur Verbesserung und Verschlechterung wurden alle randomisierten Patient:innen mit hinreichenden Daten zu Woche 25 berücksichtigt. Die Rücklaufquote des Fragebogens zu Woche 25 lag bei 72,5 % im Luspatercept-Arm und 71,1 % im Placebo-Arm, d. h. sie war hinreichend hoch. Anhaltspunkte für eine ergebnisabhängige Berichterstattung oder sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotential beeinflussen könnten, liegen nicht vor.

Insgesamt ergibt sich somit für den vorliegenden Endpunkt ein niedriges Verzerrungspotenzial.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt xxx für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Hauptanalyse: Anteil der Patient:innen mit einer bewertungsrelevanten Verbesserung bzw. Verschlechterung der Lebensqualität gemäß EORTC QLQ-C30

Tabelle 4-38: Ergebnisse für den Endpunkt „Lebensqualität gemäß EORTC QLQ-C30“ – Anteil der Patient:innen mit einer bewertungsrelevanten Verbesserung oder Verschlechterung der Lebensqualität zu Woche 25 aus der Studie MEDALIST (Hauptanalyse)

Studie MEDALIST	**Luspatercept + BSC[1] (N=149)**		**Placebo + BSC[1] (N=76)**		**Luspatercept + BSC[1] vs. Placebo + BSC[1]**		
	N[2]	Patient:innen mit Ansprechen n (%)	N[2]	Patient:innen mit Ansprechen n (%)	RD[3] [95-%-KI][4]	OR[3] [95-%-KI][4]	RR[3] [95-%-KI]; p-Wert[4]
Anteil der Patient:innen mit einer Verbesserung um 15 % der Skalenspannweite zu Woche 25							
Körperliche Funktion	110	16 (14,5)	54	12 (22,2)	-7,4 [-20,2; 5,4]	0,60 [0,26; 1,39]	0,66 [0,34; 1,30]; 0,231
Rollenfunktion	110	30 (27,3)	54	18 (33,3)	-6,0 [-21,3; 9,2]	0,75 [0,37; 1,52]	0,82 [0,5; 1,34]; 0,425
Emotionale Funktion	110	18 (16,4)	53	11 (20,8)	-3,9 [-17,0; 9,2]	0,78 [0,34; 1,77]	0,81 [0,41; 1,59]; 0,542
Kognitive Funktion	110	29 (26,4)	53	14 (26,4)	0,3 [-14,2; 14,8]	1,02 [0,48; 2,13]	1,01 [0,58; 1,76]; 0,968
Soziale Funktion	110	26 (23,6)	53	16 (30,2)	-7,2 [-21,9; 7,6]	0,69 [0,33; 1,45]	0,76 [0,45; 1,30]; 0,322
Globaler Gesundheitsstatus	110	31 (28,2)	53	12 (22,6)	5,4 [-8,7; 19,5]	1,33 [0,62; 2,87]	1,24 [0,69; 2,25]; 0,476
Anteil der Patient:innen mit einer Verschlechterung um 15 % der Skalenspannweite zu Woche 25							
Körperliche Funktion	110	21 (19,1)	54	3 (5,6)	13,6 [4,0; 23,2]	3,99 [1,14; 14,00]	3,42 [1,08; 10,83]; **0,037**
Rollenfunktion	110	35 (31,8)	54	19 (35,2)	-3,5 [-18,8; 11,8]	0,85 [0,42; 1,71]	0,90 [0,58; 1,41]; 0,652
Emotionale Funktion	110	28 (25,5)	53	14 (26,4)	-0,2 [-14,7; 14,2]	0,99 [0,47; 2,09]	0,99 [0,57; 1,72]; 0,973

Studie MEDALIST	**Luspatercept + BSC[(1)] (N=149)**		**Placebo + BSC[(1)] (N=76)**		**Luspatercept + BSC[(1)] vs. Placebo + BSC[(1)]**		
	N[(2)]	Patient:innen mit Ansprechen n (%)	N[(2)]	Patient:innen mit Ansprechen n (%)	RD[(3)] [95-%-KI][(4)]	OR[(3)] [95-%-KI][(4)]	RR[(3)] [95-%-KI]; p-Wert[(4)]
Kognitive Funktion	110	29 (26,4)	53	17 (32,1)	-5,5 [-20,6; 9,5]	0,76 [0,37; 1,57]	0,83 [0,5; 1,36]; 0,458
Soziale Funktion	110	36 (32,7)	53	16 (30,2)	3,1 [-11,8; 18,1]	1,16 [0,56; 2,39]	1,10 [0,68; 1,79]; 0,687
Globaler Gesundheitsstatus	110	33 (30,0)	53	11 (20,8)	9,6 [-4,4; 23,7]	1,65 [0,76; 3,58]	1,47 [0,8; 2,67]; 0,213

Finaler Datenschnitt vom 26. November 2020; HRQoL-Population.

(1) BSC umfasste insbesondere die regelmäßige, bedarfsgerechte Transfusionstherapie mit Erythrozytenkonzentraten ggf. in Kombination mit einer Eisenchelattherapie.
(2) Patient:innen mit einer Bewertung zu Baseline und einer Bewertung zu Woche 25
(3) RD, OR und RR wurden mittels Mantel-Haenszel-Methode adjustiert für IPSS-R-Risikogruppe und Transfusionslast zu Baseline berechnet.
(4) KIs und p-Wert wurden mittels Normalapproximation berechnet.

BSC: *Best Supportive Care*; EORTC QLQ-C30: *European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality-of-Life Questionnaire Core Module*; HRQoL: *Health-Related Quality of Life* (gesundheitsbezogene Lebens-qualität); IPSS-R: *International Prognostic Scoring System-revised*; KI: Konfidenzintervall; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko

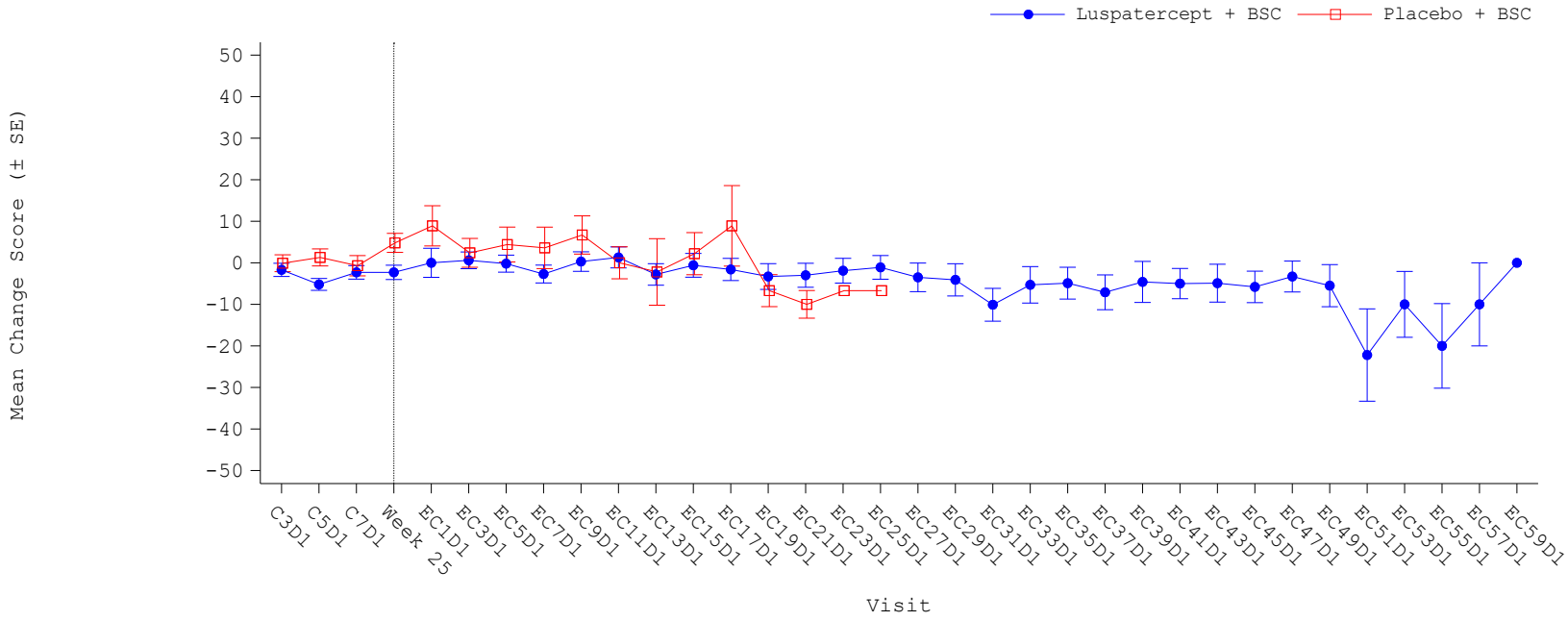
In Bezug auf den Anteil der Patient:innen mit einer bewertungsrelevanten Verbesserung zeigte sich bei keiner der sechs Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30 ein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen (siehe Tabelle 4-38).

In Bezug auf den Anteil der Patient:innen mit einer bewertungsrelevanten Verschlechterung ergab sich in der Funktionsskala Körperliche Funktion ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Luspatercept (RR [95-%-KI]: 3,42 [1,08; 10,83]; p = 0,037). Eine entsprechende Verschlechterung der körperlichen Funktion zu Woche 25 lag bei 19,1 % der Patient:innen im Luspatercept-Arm und 5,6 % der Patient:innen im Placebo-Arm vor. Es verbleiben jedoch Unsicherheiten, da bei der Sensitivitätsanalyse, bei der Patient:innen mit einem fehlenden Wert zu Woche 25 konservativ als verschlechtert gezählt wurden, kein signifikanter Unterschied vorlag (siehe Anhang 4-G).

Bei den übrigen fünf Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30 zeigten sich in Bezug auf den Anteil der Patient:innen mit einer bewertungs-relevanten Verschlechterung keine signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen (siehe Tabelle 4-38).

Zusatzanalysen

Mittlere Änderung der Lebensqualität gemäß EORTC QLQ-C30

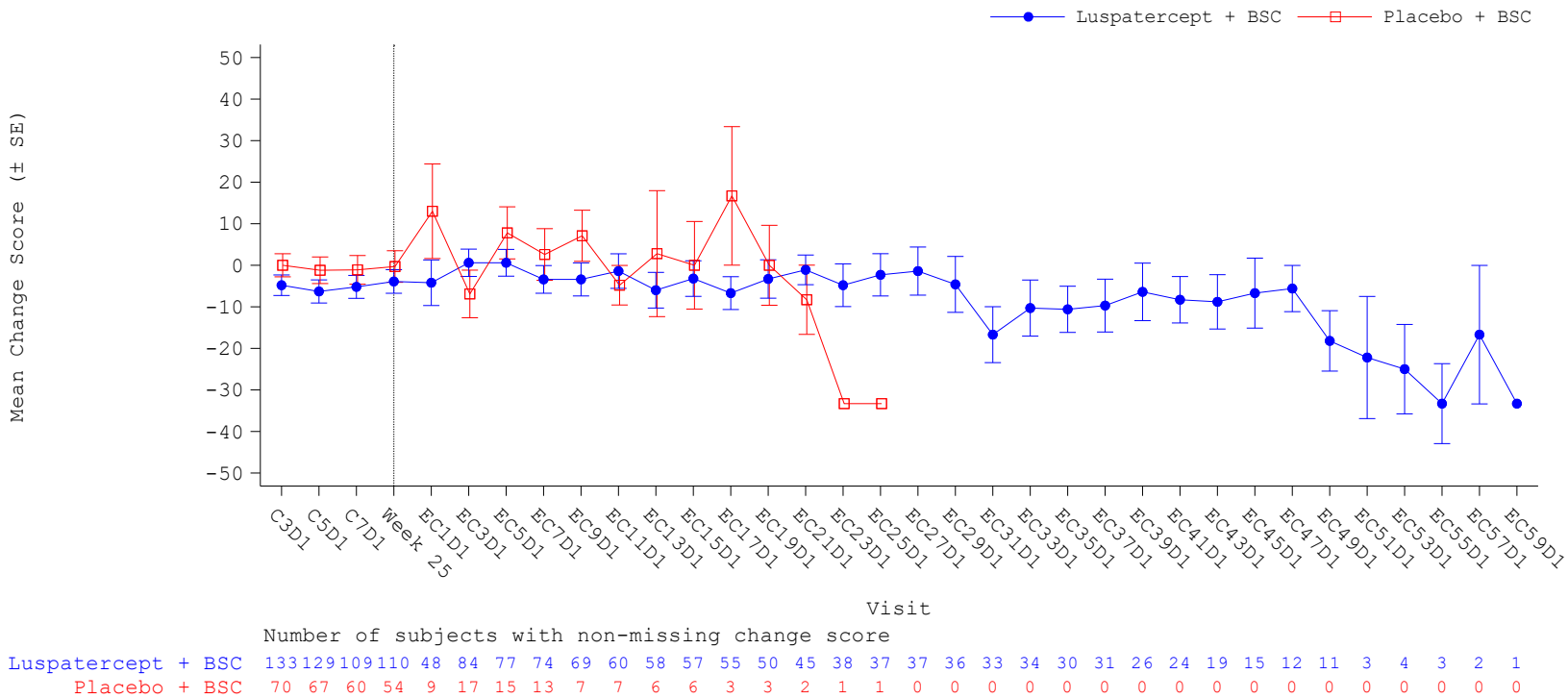


Number of subjects with non-missing change score

Luspatercept + BSC	133	128	110	110	48	84	77	74	69	60	58	57	55	50	45	38	37	37	36	33	34	30	31	26	24	19	15	12	11	3	4	3	2	1
Placebo + BSC	70	67	60	54	9	17	15	13	7	7	6	6	3	3	2	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

C: *Cycle* (Behandlungszyklus); D: *Day* (Tag); Ext: *Extension* (Extensionsphase); SE: *Standard Error* (Standardfehler)

Abbildung 4-17: Line Plot der mittleren Änderung der Lebensqualität gemäß EORTC QLQ-C30 – Körperliche Funktion

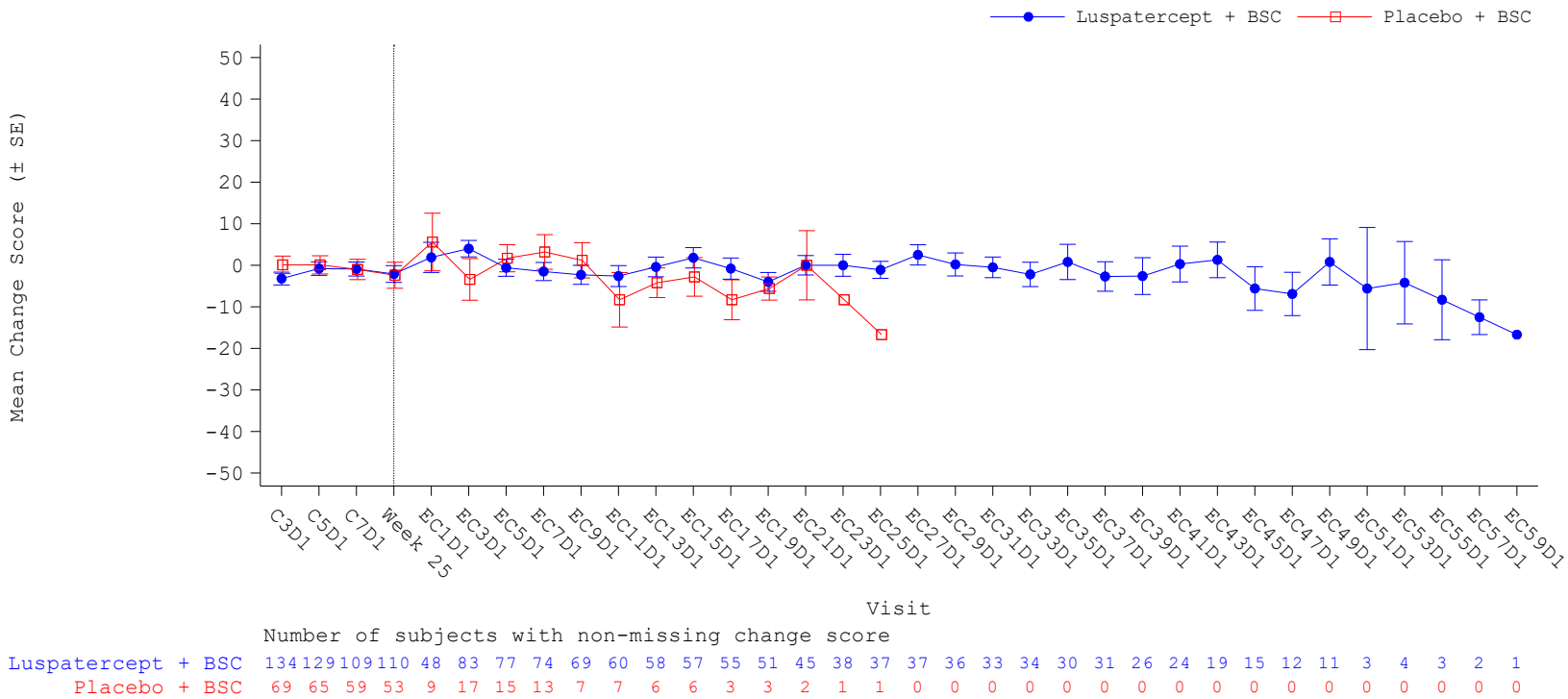


Number of subjects with non-missing change score

	C3D1	C5D1	C7D1	Week 25	EC1D1	EC3D1	EC5D1	EC7D1	EC9D1	EC11D1	EC13D1	EC15D1	EC17D1	EC19D1	EC21D1	EC23D1	EC25D1	EC27D1	EC29D1	EC31D1	EC33D1	EC35D1	EC37D1	EC39D1	EC41D1	EC43D1	EC45D1	EC47D1	EC49D1	EC51D1	EC53D1	EC55D1	EC57D1	EC59D1
Luspatercept + BSC	133	129	109	110	48	84	77	74	69	60	58	57	55	50	45	38	37	37	36	33	34	30	31	26	24	19	15	12	11	3	4	3	2	1
Placebo + BSC	70	67	60	54	9	17	15	13	7	7	6	6	3	3	2	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

C: *Cycle* (Behandlungszyklus); D: *Day* (Tag); Ext: *Extension* (Extensionsphase); SE: *Standard Error* (Standardfehler)

Abbildung 4-18: Line Plot der mittleren Änderung der Lebensqualität gemäß EORTC QLQ-C30 – Rollenfunktion

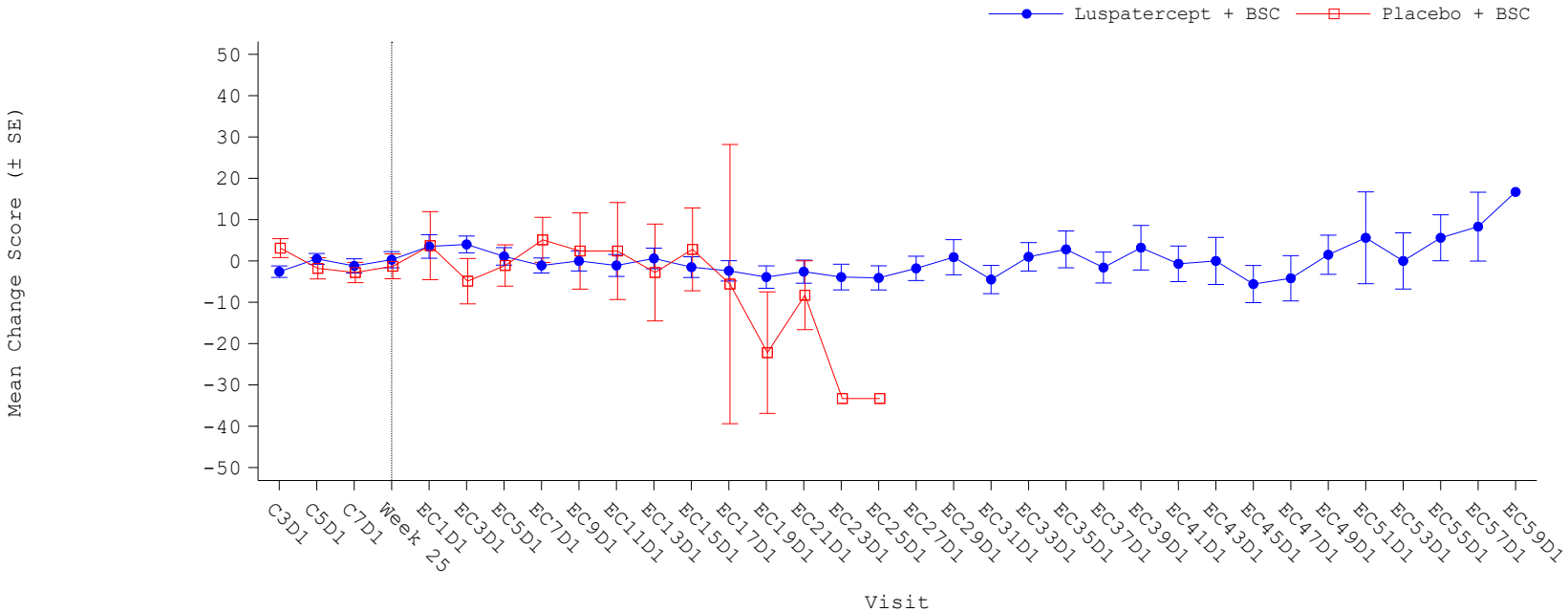


Number of subjects with non-missing change score

Luspatercept + BSC	134	129	109	110	48	83	77	74	69	60	58	57	55	51	45	38	37	37	36	33	34	30	31	26	24	19	15	12	11	3	4	3	2	1
Placebo + BSC	69	65	59	53	9	17	15	13	7	7	6	6	3	3	2	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

C: *Cycle* (Behandlungszyklus); D: *Day* (Tag); Ext: *Extension* (Extensionsphase); SE: *Standard Error* (Standardfehler)

Abbildung 4-19: Line Plot der mittleren Änderung der Lebensqualität gemäß EORTC QLQ-C30 – Emotionale Funktion

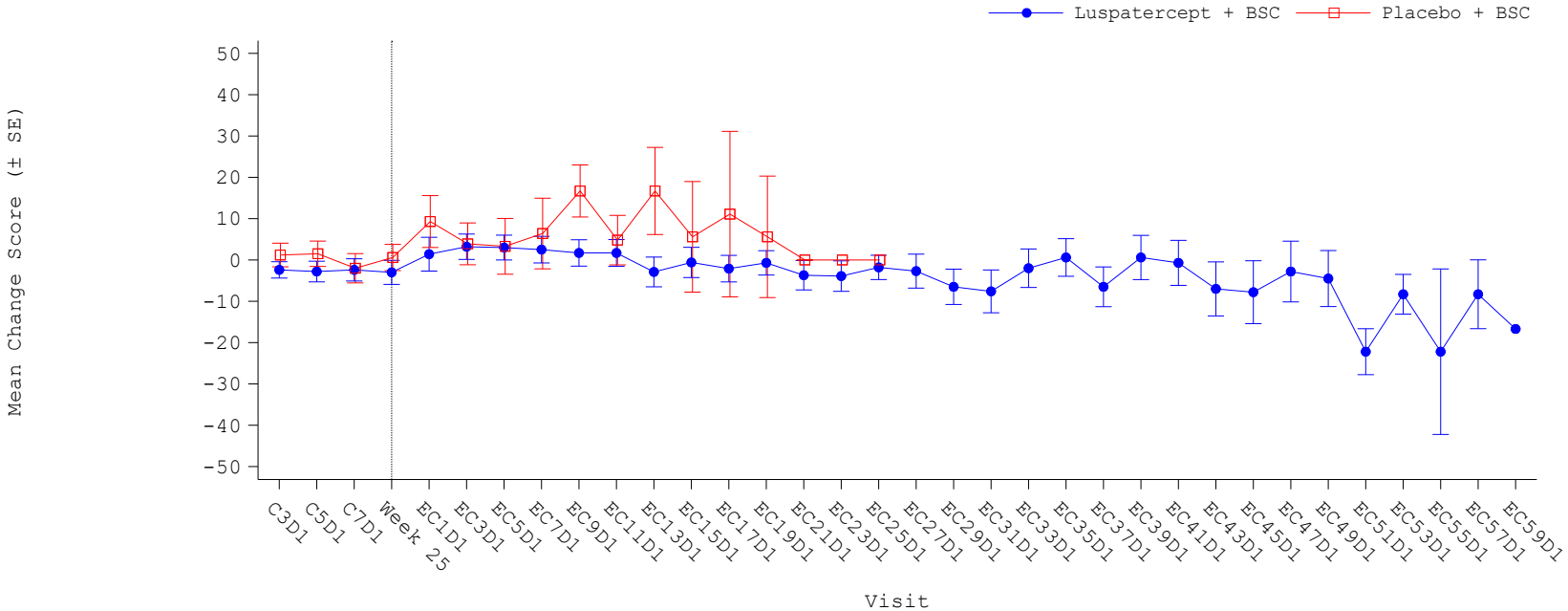


Number of subjects with non-missing change score

	C3D1	C5D1	C7D1	Week 25	EC1D1	EC3D1	EC5D1	EC7D1	EC9D1	EC11D1	EC13D1	EC15D1	EC17D1	EC19D1	EC21D1	EC23D1	EC25D1	EC27D1	EC29D1	EC31D1	EC33D1	EC35D1	EC37D1	EC39D1	EC41D1	EC43D1	EC45D1	EC47D1	EC49D1	EC51D1	EC53D1	EC55D1	EC57D1	EC59D1
Luspatercept + BSC	134	129	109	110	48	83	77	74	69	60	58	57	55	51	45	38	37	37	36	33	34	30	31	26	24	19	15	12	11	3	4	3	2	1
Placebo + BSC	69	65	59	53	9	17	15	13	7	7	6	6	3	3	2	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

C: *Cycle* (Behandlungszyklus); D: *Day* (Tag); Ext: *Extension* (Extensionsphase); SE: *Standard Error* (Standardfehler)

Abbildung 4-20: Line Plot der mittleren Änderung der Lebensqualität gemäß EORTC QLQ-C30 – Kognitive Funktion

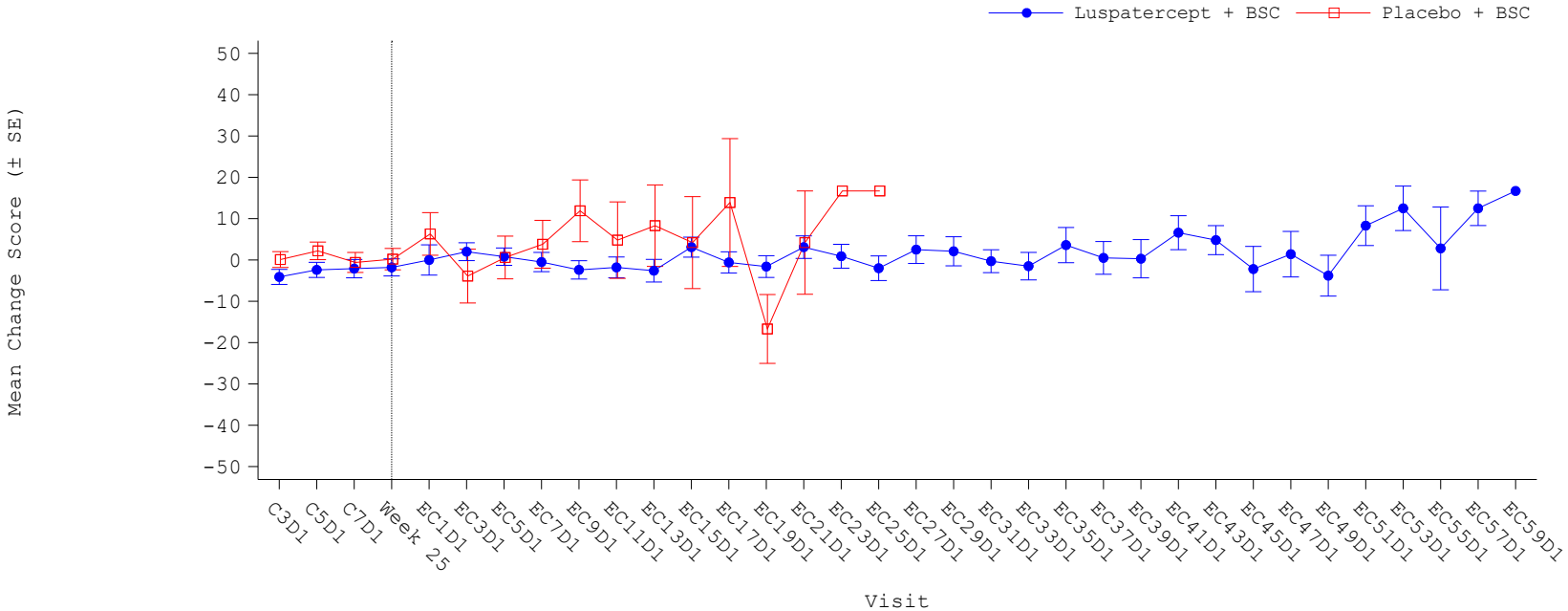


Number of subjects with non-missing change score

Luspatercept + BSC	134	129	109	110	48	83	77	74	69	60	58	57	55	51	45	38	37	37	36	33	34	30	31	26	24	19	15	12	11	3	4	3	2	1
Placebo + BSC	69	65	59	53	9	17	15	13	7	7	6	6	3	3	2	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

C: *Cycle* (Behandlungszyklus); D: *Day* (Tag); Ext: *Extension* (Extensionsphase); SE: *Standard Error* (Standardfehler)

Abbildung 4-21: Line Plot der mittleren Änderung der Lebensqualität gemäß EORTC QLQ-C30 – Soziale Funktion



Number of subjects with non-missing change score

	C3D1	C5D1	C7D1	Week 25	EC1D1	EC3D1	EC5D1	EC7D1	EC9D1	EC11D1	EC13D1	EC15D1	EC17D1	EC19D1	EC21D1	EC23D1	EC25D1	EC27D1	EC29D1	EC31D1	EC33D1	EC35D1	EC37D1	EC39D1	EC41D1	EC43D1	EC45D1	EC47D1	EC49D1	EC51D1	EC53D1	EC55D1	EC57D1	EC59D1
Luspatercept + BSC	133	129	108	110	48	83	77	74	69	60	58	57	55	51	45	38	37	37	36	33	34	30	31	26	24	19	15	12	11	3	4	3	2	1
Placebo + BSC	69	65	59	53	8	17	15	13	7	7	6	6	3	3	2	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

C: *Cycle* (Behandlungszyklus); D: *Day* (Tag); Ext: *Extension* (Extensionsphase); SE: *Standard Error* (Standardfehler)

Abbildung 4-22: Line Plot der mittleren Änderung der Lebensqualität gemäß EORTC QLQ-C30 – Globaler Gesundheitsstatus

In den Verlaufskurven zu den EORTC QLQ-C30 Funktionsskalen sind weder im Luspatercept-Arm noch im Placebo-Arm eindeutige Veränderungen erkennbar. Entsprechend ihrer Größenordnung sind die Veränderungen im Mittel als geringfügig einzustufen (mittlere Änderung < 10 Punkte [72]). Grundsätzlich ist zu berücksichtigen, dass die Interpretierbarkeit der Verläufe nach Woche 25 infolge der geringen Zahl verbliebender Patient:innen sehr limitiert ist.

Bei den weiteren Auswertungen zur mittleren Änderung der Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30 im Rahmen eines MMRM zeigte sich lediglich für die körperliche Funktion ein signifikanter Unterschied zugunsten des Placebo-Arms. Der Unterschied ist jedoch in seiner Größenordnung bemessen am Konfidenzintervall von Hedges‘ g nicht als relevant einzustufen (Hedges‘ g [95-%-KI]: -0,47 [-0,80; -0,14], vgl. Anhang 4-G).

Lebensqualität gemäß QoL-E

Bei der Analyse zur mittleren Änderung der Lebensqualität anhand des QoL-E zeigten sich lediglich für die Subskala zur Fatigue und die Summenskala zum allgemeinen Wohlbefinden signifikante Unterschiede zugunsten des Placebo-Arms. Die Unterschiede sind jedoch in ihrer Größenordnung bemessen am Konfidenzintervall von Hedges‘ g nicht als relevant einzustufen (Fatigue: Hedges‘ g [95-%-KI]: -0,45 [-0,78; -0,11]; allgemeines Wohlbefinden: Hedges‘ g [95-%-KI]: -0,45 [-0,82; -0,08]; vgl. Anhang 4-G).

Bei den übrigen fünf Subskalen sowie den übrigen zwei Summenskalen zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen (vgl. Anhang 4-G).

Zusammenfassung der Ergebnisse zum Endpunkt „Lebensqualität gemäß EORTC QLQ-C30“

Bei den Hauptanalysen zur Lebensqualität gemäß EORTC QLQ-C30 zeigte sich lediglich bei der Funktionsskala zur körperlichen Funktion ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen, demzufolge der Anteil der Patient:innen mit einer Verschlechterung der körperlichen Funktion zu Woche 25 unter Placebo geringer ausfiel als unter Luspatercept. Bezüglich dieses Unterschieds verbleiben jedoch Unsicherheiten, da bei einer Sensitivitätsanalyse, bei der fehlende Werte imputiert wurden, kein signifikanter Nachteil von Luspatercept vorlag.

Insgesamt wird vor dem Hintergrund der Ergebnisse nicht von relevanten Unterschieden in der gesundheitsbezogenen Lebensqualität ausgegangen.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Zusammenfassung der Ergebnisse mithilfe von Meta-Analysen

Nicht zutreffend. Es liegen Ergebnisse einer RCT vor, sodass keine Meta-Analysen durchgeführt wurden.

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Die Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ist in Abschnitt 4.3.1.2.1 beschrieben.

Für den Endpunkt „Lebensqualität gemäß EORTC QLQ-C30“ liegt keine abweichende Bewertung vor. Insgesamt ist somit von einer guten Übertragbarkeit der Ergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext auszugehen.

4.3.1.3.1.6 Sicherheit

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-39: Operationalisierung des Endpunkts „Sicherheit“

Studie	Operationalisierung
MEDALIST	Die Sicherheit wurde anhand des Auftretens von UE ausgewertet, die ab Therapiebeginn (= Tag der ersten Dosis Studienmedikation) bis 42 Tage nach der letzten Dosis auftraten. UE wurden gemäß MedDRA (Version 23.0) kodiert und gemäß NCI CTCAE (Version 4.03) nach Schweregrad klassifiziert. UE, deren Schweregrad durch die CTCAE-Klassifizierung nicht

Studie	Operationalisierung
	definiert werden, wurden durch den Prüfarzt bzw. die Prüfärztin anhand einer 5-Punkte-Skala bewertet (Grad 1: mild; Grad 2: moderat; Grad 3: schwer; Grad 4: lebensbedrohlich; Grad 5: tödlich). Als schwerwiegende UE (SUE) wurden solche Ereignisse berücksichtigt, die - tödlich verliefen, - lebensbedrohlich waren, - eine Hospitalisierung erforderlich machten oder zur Verlängerung eines bestehenden stationären Aufenthalts führten, - in bestehenden oder bedeutsamen Behinderungen/Unfähigkeiten resultierten, - angeborene Anomalien/Geburtsdefekte nach sich zogen, oder - wichtige medizinische Ereignisse waren, die nicht unmittelbar tödlich oder lebensbedrohlich waren oder eine Hospitalisierung oder Behinderung verursachten, aber Patient:innen diesen Risiken aussetzen oder eine medizinische oder chirurgische Behandlung zur Prävention dieser Ereignisse nötig machten. Als UE von besonderem Interesse werden folgende Ereignisse betrachtet: • Prämaligne Erkrankungen • Malignitäten • Progression in ein Hochrisiko-MDS • Progression in eine AML Im Rahmen der Auswertung werden im Dossier folgende UE-Kategorien betrachtet („UE-Hauptkategorien“): • Jegliche UE (nur ergänzend dargestellt) • SUE • Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) • Zum Therapieabbruch führende UE Die Auswertung erfolgte auf Basis des Anteils der Patient:innen mit einem Ereignis innerhalb der 24 Wochen nach Therapiebeginn. Als Behandlungseffekt wird das unter Berücksichtigung der für die Randomisierung verwendeten Stratifizierungsfaktoren mittels Mantel-Haenszel-Methode geschätzte relative Risiko betrachtet. Ergänzend wurde eine Auswertung der Zeit bis zum ersten Ereignis anhand einer Ereigniszeitanalyse über den gesamten Behandlungszeitraum vorgenommen. Patient:innen, bei denen bis zum Studienende kein UE der betrachteten Kategorie auftrat, wurden für alle UE-Kategorien einheitlich 42 Tage nach der letzten Dosis der Studienmedikation bzw. bei Studienabbruch oder Tod zensiert. Zur Quantifizierung des Behandlungseffekts wird das HR mit einem stratifizierten Cox-Regressionsmodell sowie ein stratifizierter Log-Rank-Test berechnet. Neben der Betrachtung der Gesamtraten erfolgte innerhalb der UE-Hauptkategorien als Zusatzanalyse auch eine Differenzierung nach SOC und PT. Zudem wurden die UE von besonderem Interesse (jeweils insgesamt und separat für schwere und schwerwiegende Ereignisse) und Hospitalisierungen ausgewertet. Als Hospitalisierungen wurden alle dokumentierten stationären Krankenhausaufenthalte während der Studie unabhängig von ihrer Ursache gezählt. Zusätzlich wird eine deskriptive Auswertung der Gründe aller Hospitalisierungen sowie eine Auswertung der Hospitalisierungen ohne Berücksichtigungen von Hospitalisierungen aufgrund von UE dargestellt. Auswertungen zu UE beziehen sich auf die Safety-Population, welche alle Patient:innen der ITT-Population umfasst, die mindestens eine Dosis Studienmedikation erhalten haben. Die Auswertungen zu Hospitalisierungen beziehen sich auf die ITT-Population.

Studie	Operationalisierung

	Darstellung der Ergebnisse:
	• **Hauptanalyse:**
	  ○ Anteil der Patient:innen mit UE im Zeitraum bis einschließlich Woche 24 (UE-Hauptkategorien):
	  ▪ Jegliche UE (ergänzend dargestellt)
	  ▪ SUE
	  ▪ Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)
	  ▪ Zum Therapieabbruch führende UE
	• **Zusatzanalysen:**
	  ○ Anteil der Patient:innen mit UE von besonderem Interesse im Zeitraum bis einschließlich Woche 24 (einschließlich Unterteilung hinsichtlich schwerwiegender und schwerer Ereignisse)
	  ○ Anteil der Patient:innen mit UE im Zeitraum bis einschließlich Woche 24 auf Ebene der SOC und PT, bei denen sich ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen ergab (einschließlich Unterteilung hinsichtlich schwerwiegender und schwerer Ereignisse)
	  ○ Anteil der Patient:innen mit einer Hospitalisierung im Zeitraum bis einschließlich Woche 24 (unabhängig von der Ursache und ohne Berücksichtigung von Hospitalisierungen aufgrund von UE)
	  ○ Deskriptive Zusammenfassung der Gründe für eine Hospitalisierung im Zeitraum bis einschließlich Woche 24
	• **Zusatzanalysen in Anhang 4-G:**
	  ○ Anteil der Patient:innen mit UE auf Ebene der SOC und PT im Zeitraum bis einschließlich Woche 24
	  ▪ Jegliche UE
	  ▪ SUE
	  ▪ Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)
	  ▪ Zum Therapieabbruch führende UE (deskriptiv)
	  ○ Weitere Auswertungen auf Basis des gesamten Zeitraums bis Studienende:
	  ▪ Zeit bis zum ersten UE entsprechend den folgenden Kategorien:
	  - Jegliche UE
	  - SUE
	  - Schwere UE (CTCAE ≥ 3)
	  - Zum Therapieabbruch führende UE
	  ▪ Zeit bis zum ersten UE von besonderem Interesse (einschließlich Unterteilung hinsichtlich schwerwiegender und schwerer Ereignisse)
	  ▪ Zeit bis zum ersten UE auf Ebene der SOC und PT (einschließlich Unterteilung hinsichtlich schwerwiegender und schwerer Ereignisse)
	  ▪ Zum Therapieabbruch führende UE auf Ebene der SOC/PT (deskriptiv)
	  ▪ Zeit bis zur ersten Hospitalisierung (unabhängig von der Ursache und ohne Berücksichtigung von Hospitalisierungen aufgrund von UE)
	  ▪ Deskriptive Zusammenfassung der Gründe für eine Hospitalisierung

AML: Akute myeloische Leukämie; CTCAE: *Common Terminology Criteria for Adverse Events*; HR: *Hazard Ratio*; ITT: *Intention to Treat*; KI: Konfidenzintervall; MDS: Myelodysplastische Syndrome; seit 2022: Myelodysplastische Neoplasien (gemäß WHO-Kriterien); MedDRA: *Medical Dictionary for Regulatory Activities*; NCI: *National Cancer Institute*; PT: *Preferred Term* (Bevorzugter Begriff); SOC: *System Organ Class* (Systemorganklasse); SUE: Schwerwiegendes UE; UE: Unerwünschtes Ereignis

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-40: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Sicherheit“ in der Studie MEDALIST

Studie	**Verzerrungspotenzial auf Studienebene**	**Verblindung Endpunkterheber**	**Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**	**Ergebnisunabhängige Berichterstattung**	**Keine sonstigen Aspekte**	**Verzerrungspotenzial Endpunkt**
MEDALIST	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Der Endpunkt „Sicherheit“ wurde verblindet erhoben. In die Analyse gingen nur solche Patient:innen ein, die mindestens eine Dosis Studienmedikation erhalten haben (Safety-Population). In der vorliegenden Studie ergaben sich jedoch zwischen der Safety-Population und der ITT-Population keine Unterschiede. Anhaltspunkte für eine ergebnisabhängige Berichterstattung oder sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotential beeinflussen könnten, liegen nicht vor.

Insgesamt ergibt sich somit für den vorliegenden Endpunkt ein niedriges Verzerrungspotenzial.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt xxx für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Hauptanalyse: Gesamtraten UE in Woche 1–24

Tabelle 4-41: Ergebnisse für den Endpunkt „Sicherheit“ – Gesamtraten UE in Woche 1–24 aus der Studie MEDALIST (Hauptanalyse)

Studie MEDALIST	**Luspatercept + BSC[1] (N=153)**		**Placebo + BSC[1] (N=76)**		**Luspatercept + BSC[1] vs. Placebo + BSC[1]**		
	N	Patient:innen mit Ereignis n (%)	N	Patient:innen mit Ereignis n (%)	RD[2] [95-%-KI][3]	OR[2] [95-%-KI][3]	RR[2] [95-%-KI]; p-Wert[3]
Gesamtraten der UE in Woche 1–24							
Jegliche UE	153	145 (94,8)	76	70 (92,1)	2,70 [-4,32; 9,72]	1,57 [0,52; 4,71]	1,03 [0,95; 1,11]; 0,451
SUE	153	40 (26,1)	76	16 (21,1)	5,21 [-6,25; 16,67]	1,34 [0,69; 2,61]	1,25 [0,75; 2,08]; 0,395
Schwere UE (CTCAE ≥ 3)	153	55 (35,9)	76	27 (35,5)	0,19 [-13,00; 13,34]	1,01 [0,57; 1,80]	1,01 [0,70; 1,45]; 0,978
Zum Therapieabbruch führende UE	153	12 (7,8)	76	4 (5,3)	2,77 [-3,87; 9,41]	1,57 [0,49; 5,03]	1,54 [0,50; 4,79]; 0,454

Finaler Datenschnitt vom 26. November 2020; Safety-Population.
[1] BSC umfasste insbesondere die regelmäßige, bedarfsgerechte Transfusionstherapie mit Erythrozytenkonzentraten ggf. in Kombination mit einer Eisenchelattherapie.
[2] RD, OR und RR wurden mittels Mantel-Haenszel-Methode adjustiert für IPSS-R-Risikogruppe und Transfusionslast zu Baseline berechnet.
[3] KIs und p-Wert wurden mittels Normalapproximation berechnet.
BSC: *Best Supportive Care*; CTCAE: *Common Terminology Criteria for Adverse Events;* IPSS-R: *International Prognostic Scoring System-revised*; KI: Konfidenzintervall; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SUE: Schwerwiegendes UE; UE: Unerwünschtes Ereignis

Insgesamt zeigte sich im Zeitraum bis einschließlich Woche 24 in keiner der UE-Hauptkategorien (jegliche UE, SUE, schwere UE und zum Therapieabbruch führende UE) ein Unterschied zwischen den beiden Behandlungsarmen (siehe Tabelle 4-41).

Bei 94,8 % der Patient:innen im Luspatercept-Arm und 92,1 % der Patient:innen im Placebo-Arm trat im betrachteten Zeitraum mindestens ein UE auf. Der Anteil der Patient:innen mit SUE lag im Luspatercept-Arm bei 26,1 % gegenüber 21,1 % im Placebo-Arm. Von schweren UE waren im Luspatercept-Arm 35,9 % der Patient:innen und im Placebo-Arm 35,5 % der Patient:innen betroffen. Zum Therapieabbruch führende UE wurden im Luspatercept-Arm bei 7,8 % der Patient:innen gegenüber 5,3 % der Patient:innen im Placebo-Arm verzeichnet.

Auch im Rahmen der Zusatzanalysen über den gesamten Studienverlauf zeigten sich keine Unterschiede bei den UE-Hauptkategorien (siehe Anhang 4-G).

Zusatzanalysen

UE von besonderem Interesse

Tabelle 4-42: Ergebnisse für den Endpunkt „Sicherheit“ – Anteil der Patient:innen mit UE von besonderem Interesse in Woche 1–24 aus der Studie MEDALIST (Zusatzanalyse)

Studie MEDALIST	**Luspatercept + BSC[1] (N=153)**		**Placebo + BSC[1] (N=76)**		**Luspatercept + BSC[1] vs. Placebo + BSC[1]**		
	N	Patient:innen mit Ereignis n (%)	N	Patient:innen mit Ereignis n (%)	RD[2] [95-%-KI][3]	OR[2] [95-%-KI][3]	RR[2] [95-%-KI]; p-Wert[3]
Prämaligne Erkrankungen[4]							
Jegliche UE	153	1 (0,7)	76	3 (3,9)	-3,17 [-7,68; 1,34]	0,17 [0,02; 1,67]	0,17 [0,02; 1,80]; 0,140
SUE	153	1 (0,7)	76	1 (1,3)	-0,55 [-3,31; 2,20]	0,53 [0,03; 9,54]	0,53 [0,03; 10,99]; 0,684
Schwere UE (CTCAE ≥ 3)	153	0	76	0	N.A.	N.A.	N.A.
Malignitäten[5]							
Jegliche UE	153	4 (2,6)	76	1 (1,3)	1,50 [-2,15; 5,15]	2,19 [0,24; 19,79]	2,15 [0,25; 18,12]; 0,483
SUE	153	4 (2,6)	76	1 (1,3)	1,50 [-2,15; 5,15]	2,19 [0,24; 19,79]	2,15 [0,25; 18,12]; 0,483
Schwere UE (CTCAE ≥ 3)	153	2 (1,3)	76	1 (1,3)	0,16 [-3,04; 3,35]	1,12 [0,10; 12,09]	1,12 [0,11; 11,29]; 0,924

Studie MEDALIST	**Luspatercept + BSC[1] (N=153)**		**Placebo + BSC[1] (N=76)**		**Luspatercept + BSC[1] vs. Placebo + BSC[1]**		
	N	Patient:innen mit Ereignis n (%)	N	Patient:innen mit Ereignis n (%)	RD[2] [95-%-KI][3]	OR[2] [95-%-KI][3]	RR[2] [95-%-KI]; p-Wert[3]
Progression in ein Hochrisiko-MDS[6]							
Jegliche UE	153	0	76	1 (1,3)	-1,19 [-3,63; 1,25]	0,25 [0,01; 4,70][7]	0,25 [0,01; 4,65] 0,352[7]
SUE	153	0	76	1 (1,3)	-1,19 [-3,63; 1,25]	0,25 [0,01; 4,70][7]	0,25 [0,01; 4,65] 0,352[7]
Schwere UE (CTCAE ≥ 3)	153	0	76	0	N.A.	N.A.	N.A.
Progression in eine AML[8]							
Jegliche UE	153	2 (1,3)	76	1 (1,3)	0,16 [-3,04; 3,35]	1,12 [0,10; 12,09]	1,12 [0,11; 11,29]; 0,924
SUE	153	2 (1,3)	76	1 (1,3)	0,16 [-3,04; 3,35]	1,12 [0,10; 12,09]	1,12 [0,11; 11,29]; 0,924
Schwere UE (CTCAE ≥ 3)	153	2 (1,3)	76	1 (1,3)	0,16 [-3,04; 3,35]	1,12 [0,10; 12,09]	1,12 [0,11; 11,29]; 0,924

Finaler Datenschnitt vom 26. November 2020; Safety-Population.

[1] BSC umfasste insbesondere die regelmäßige, bedarfsgerechte Transfusionstherapie mit Erythrozytenkonzentraten ggf. in Kombination mit einer Eisenchelattherapie.
[2] RD, OR und RR wurden mittels Mantel-Haenszel-Methode adjustiert für IPSS-R-Risikogruppe und Transfusionslast zu Baseline berechnet.
[3] KIs und p-Wert wurden mittels Normalapproximation berechnet.
[4] SMQ Prämaligne Erkrankungen
[5] SMQ Malignitäten
[6] Vom Prüfarzt bzw. der Prüfärztin als Progression in ein Hochrisiko-MDS eingestufte UE (die betreffenden UE weisen die PT „Anämie refraktär mit Blastenüberschuss“ und „Myelodysplastisches Syndrom“ auf)
[7] OR und RR bzw. das jeweilige 95-%-KI aufgrund von Nullzellen nicht berechenbar; die Schätzer wurden behelfsweise mit eine Behandlungsarm-spezifischen Nullzellkorrektur ohne Berücksichtigung der Stratifizierungsfaktoren bestimmt [5, 6].
[8] UE mit dem PT „Transformation zu einer akuten myeloischen Leukaemie“

AML: akute myeloische Leukämie; BSC*: Best Supportive Care*; CTCAE: *Common Terminology Criteria for Adverse Events;* IPSS-R: *International Prognostic Scoring System-revised*; KI: Konfidenzintervall*;* MDS: Myelodysplastische Syndrome; seit 2022: Myelodysplastische Neoplasien (gemäß WHO-Kriterien); N.A.: nicht angegeben, nicht erreicht oder nicht berechenbar; OR: Odds Ratio; PT: *Preferred Term* (Bevorzugter Begriff); RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SMQ: *Standardized MedDRA Query*; SUE: Schwerwiegendes UE; UE: Unerwünschtes Ereignis

Bei den UE von besonderem Interesse ergaben sich keine Unterschiede zwischen den Studienarmen (siehe Tabelle 4-42).

Eine prämaligne Erkrankung zeigten 0,7 % der Patient:innen im Luspatercept-Arm und 3,9 % der Patient:innen im Placebo-Arm. Eine Malignität wurde bei 2,6 % der Patient:innen im Luspatercept-Arm und bei 1,3 % der Patient:innen im Placebo-Arm festgestellt. Eine Progression in ein Hochrisiko-MDS wiesen keine der Patient:innen im Luspatercept-Arm (0 %) und 1,3 % der Patient:innen im Placebo-Arm auf. Eine Progression in eine AML trat in beiden Studienarmen jeweils bei 1,3 % der Patient:innen auf.

Auch über den gesamten Studienverlauf ergaben sich bei den unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse keine Unterschiede zwischen den Studienarmen (siehe Anhang 4-G).

UE auf Ebene der SOC und PT

Tabelle 4-43: Ergebnisse für den Endpunkt „Sicherheit“ – UE auf Ebene der SOC und PT in Woche 1–24, die bei mindestens 10 Patient:innen oder 10 % bzw. 5 % aller Patient:innen pro Studienarm auftraten, und bei denen sich ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen ergab, aus der Studie MEDALIST (Zusatzanalyse)

Studie MEDALIST	**Luspatercept + BSC[1] (N=153)**		**Placebo + BSC[1] (N=76)**		**Luspatercept + BSC[1] vs. Placebo + BSC[1]**		
	N	Patient:innen mit Ereignis n (%)	N	Patient:innen mit Ereignis n (%)	RD[2] [95-%-KI][3]	OR[2] [95-%-KI][3]	RR[2] [95-%-KI]; p-Wert[3]
Jegliche UE – SOC und PT, für die UE bei mindestens 10 Patient:innen oder 10 % der Patienten: innen pro Studienarm auftraten, und bei denen ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen vorliegt							
SOC Gastrointestinale Erkrankungen	153	78 (51,0)	76	25 (32,9)	18,05 [4,90; 31,19]	2,14 [1,20; 3,82]	1,55 [1,08; 2,23] **0,016**
SOC Erkrankungen des Nervensystems	153	59 (38,6)	76	18 (23,7)	14,83 [2,45; 27,21]	2,01 [1,08; 3,73]	1,63 [1,03; 2,56] **0,036**
SUE – SOC und PT, für die SUE bei mindestens 10 Patient:innen oder 5 % der Patienten: innen pro Studienarm auftraten, und bei denen ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen vorliegt							
Es traten keine Ereignisse in dieser Kategorie auf.							
Schwere UE (CTCAE ≥ 3) – SOC und PT, für die schwere UE bei mindestens 10 Patient:innen oder 5 % der Patienten: innen pro Studienarm auftraten, und bei denen ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen vorliegt							
Es traten keine Ereignisse in dieser Kategorie auf.							

Finaler Datenschnitt vom 26. November 2020; Safety-Population.

[1] BSC umfasste insbesondere die regelmäßige, bedarfsgerechte Transfusionstherapie mit Erythrozytenkonzentraten ggf. in Kombination mit einer Eisenchelattherapie.
[2] RD, OR und RR wurden mittels Mantel-Haenszel-Methode adjustiert für IPSS-R-Risikogruppe und Transfusionslast zu Baseline berechnet.
[3] KIs und p-Wert wurden mittels Normalapproximation berechnet.

BSC: *Best Supportive Care*; CTCAE: *Common Terminology Criteria for Adverse Events;* IPSS-R: *International Prognostic Scoring System-revised*; KI: Konfidenzintervall; OR: Odds Ratio; PT: *Preferred Term* (Bevorzugter Begriff); RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SOC: *System Organ Class* (Systemorganklasse); SUE: Schwerwiegendes UE; UE: Unerwünschtes Ereignis

Bei den UE auf Ebene der SOC und PT zeigten sich Unterschiede zwischen den Studienarmen lediglich bei der SOC „Gastrointestinale Erkrankungen“ und der SOC „Erkrankungen des Nervensystems“. Hier ergab sich jeweils ein Nachteil für Luspatercept gegenüber Placebo (siehe Tabelle 4-43).

In Bezug auf SUE und schwere UE wurden auf Ebene der SOC und PT keine Unterschiede beobachtet.

UE der SOC „Gastrointestinale Erkrankungen“ traten unter Luspatercept bei 51,0 % der Patient:innen gegenüber 32,9 % der Patient:innen unter Placebo auf (RR [95-%-KI] = 1,55 [1,08; 2,23]; p = 0,016). Signifikante Unterschiede bei einzelnen PT innerhalb der SOC liegen nicht vor. Die häufigsten PT innerhalb der SOC waren Diarrhö (15,7 % vs. 7,9 %), Übelkeit (15,0 % vs. 7,9 %) und Obstipation (9,2 % vs. 7,9 %). Die Symptome „Durchfall“, „Übelkeit und Erbrechen“ und „Obstipation“ wurden auch im Rahmen des EORTC QLQ-C30-Fragebogens erhoben. Bei diesen Symptomskalen zeigten sich zu Woche 25 keine Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen.

UE der SOC „Erkrankungen des Nervensystems“ traten unter Luspatercept bei 38,6 % der Patient:innen gegenüber 23,7 % der Patient:innen unter Placebo auf (RR [95-%-KI] = 1,63 [1,03; 2,56]; 0,036). Signifikante Unterschiede bei einzelnen PT innerhalb der SOC liegen nicht vor. Die häufigsten PT innerhalb der SOC waren „Schwindelgefühl“ (15,0 % vs. 5,3 %) und „Kopfschmerz“ (13,7 % vs. 6,6 %).

Zum Therapieabbruch führende UE traten in beiden Behandlungsarmen insgesamt nur bei wenigen Patient:innen auf, ohne dass hierbei bestimmte SOC oder PT gehäuft verzeichnet wurden (siehe Anhang 4-G).

Neben den Nachteilen bei den genannten SOC wurden auf Basis der Ereigniszeitanalysen über den gesamten Studienverlauf weitere Effekte zuungunsten von Luspatercept in Bezug auf den PT „Schwindelgefühl“, den PT „Übelkeit“, den PT „Rückenschmerzen“ und die SOC „Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort“ sowie ein Effekt zugunsten von Luspatercept in Bezug auf den PT „Arthralgie“ festgestellt (Anhang 4-G).

Hospitalisierungen

Tabelle 4-44: Ergebnisse für den Endpunkt „Sicherheit“ – Anteil der Patient:innen mit Hospitalisierungen in Woche 1–24 aus der Studie MEDALIST (Zusatzanalyse)

Studie MEDALIST	**Luspatercept + BSC[1] (N=153)**		**Placebo + BSC[1] (N=76)**		**Luspatercept + BSC[1] vs. Placebo + BSC[1]**		
	N	Patient:innen mit Ereignis n (%)	N	Patient:innen mit Ereignis n (%)	RD[2] [95-%-KI][3]	OR[2] [95-%-KI][3]	RR[2] [95-%-KI]; p-Wert[3]
Hospitalisierungen in Woche 1–24 (unabhängig von der Ursache)							
Jegliche Hospitalisierungen	153	34 (22,2)	76	17 (22,4)	-0,17 [-11,4; 11,08]	0,99 [0,50; 1,95]	0,99 [0,60; 1,64]; 0,977
Hospitalisierungen in Woche 1–24, ohne Berücksichtigung von Hospitalisierungen aufgrund von UE							
Nicht durch UE bedingte Hospitalisierungen	153	6 (3,9)	76	5 (6,6)	-2,81 [-9,10; 3,49]	0,55 [0,16; 1,92]	0,58 [0,18; 1,81]; 0,346

Finaler Datenschnitt vom 26. November 2020; ITT-Population.

[1] BSC umfasste insbesondere die regelmäßige, bedarfsgerechte Transfusionstherapie mit Erythrozytenkonzentraten ggf. in Kombination mit einer Eisenchelattherapie.
[2] RD, OR und RR wurden mittels Mantel-Haenszel-Methode adjustiert für IPSS-R-Risikogruppe und Transfusionslast zu Baseline berechnet.
[3] KIs und p-Wert wurden mittels Normalapproximation berechnet.

BSC: *Best Supportive Care*; IPSS-R: *International Prognostic Scoring System-revised*; KI: Konfidenzintervall; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; UE: Unerwünschtes Ereignis

Tabelle 4-45: Ergebnisse für den Endpunkt „Sicherheit“ – Gründe für Hospitalisierungen aus der Studie MEDALIST (Zusatzanalyse)

Studie MEDALIST **Gründe für Hospitalisierungen**	**Luspatercept + BSC[(1)]** **(N=153)**	**Placebo + BSC[(1)]** **(N=76)**
	n (%)	n (%)
Gründe für Hospitalisierungen in Woche 1–24		
UE	31 (20,3)	13 (17,1)
Elektive Behandlung einer vorbestehenden Erkrankung	1 (0,7)	3 (3,9)
Nicht Protokoll-bedingte Untersuchung	1 (0,7)	2 (2,6)
Behandlung, die vor Unterzeichnung der Einverständniserklärung geplant war	2 (1,3)	0
Protokoll-bedingte Behandlung	1 (0,7)	0
Soziale, technische oder praktische Gründe in Abwesenheit eines UE	1 (0,7)	0
Transfusion	0	1 (1,3)

Finaler Datenschnitt vom 26. November 2020; ITT-Population.
[(1)] BSC umfasste insbesondere die regelmäßige, bedarfsgerechte Transfusionstherapie mit Erythrozytenkonzentraten ggf. in Kombination mit einer Eisenchelattherapie.
BSC: *Best Supportive Care*; ITT: *Intention to Treat*; UE: Unerwünschtes Ereignis

Im Hinblick auf Hospitalisierungen zeigte sich kein Unterschied zwischen den Behandlungsarmen (siehe Tabelle 4-44). Insgesamt wiesen 22,2 % der Patient:innen im Luspatercept-Arm und 22,4 % der Patient:innen im Placebo-Arm im Zeitraum bis einschließlich Woche 24 eine Hospitalisierung auf (RR [95-%-KI] = 0,99 [0,60; 1,64]; p = 0,977).

Der häufigste Grund für Hospitalisierungen waren UE. Diese UE sind definitionsgemäß schwerwiegend und somit bereits in der Analyse der SUE abgebildet. Andere Ursachen für Hospitalisierungen, darunter auch Transfusionen, traten lediglich vereinzelt auf (siehe Tabelle 4-45). Der Anteil der Patient:innen mit einer nicht durch UE bedingten Hospitalisierung lag dementsprechend im Luspatercept-Arm lediglich bei 3,9 % und im Placebo-Arm lediglich bei 6,6 % (RR [95-%-KI] = 0,58 [0,18; 1,81]; p = 0,346). Die Relevanz verschiedener Gründe für Hospitalisierungen erscheint für die Nutzenbewertung fraglich. Vor diesem Hintergrund werden die Ergebnisse zu Hospitalsierungen im Weiteren nicht zur Bewertung des Zusatznutzens herangezogen.

Zusammenfassung der Ergebnisse zum Endpunkt „Sicherheit“

Bei der Auswertung der UE ergaben sich keine relevanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen. Lediglich in Bezug auf das Auftreten von gastrointestinalen Erkrankungen und Erkrankungen des Nervensystems wurde im Vergleich zu Placebo ein erhöhtes Risiko festgestellt. Es handelt sich hierbei jedoch um geringfügige Effekte, die sich überwiegend auf nicht schwere und nicht schwerwiegende Ereignisse beziehen.

Somit ergibt sich in Bezug auf UE im Vergleich von Luspatercept zu Placebo insgesamt ein ausgewogenes Bild, so dass ein annehmbares Sicherheits- und Verträglichkeitsprofil vorliegt.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Zusammenfassung der Ergebnisse mithilfe von Meta-Analysen

Nicht zutreffend. Es liegen Ergebnisse einer RCT vor, sodass keine Meta-Analysen durchgeführt wurden.

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Die Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ist in Abschnitt 4.3.1.2.1 beschrieben.

Für den Endpunkt „Sicherheit“ liegt keine abweichende Bewertung vor. Insgesamt ist somit von einer guten Übertragbarkeit der Ergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext auszugehen.

4.3.1.3.2 Subgruppenanalysen – RCT

Für die Darstellung der Ergebnisse aus Subgruppenanalysen gelten die gleichen Anforderungen wie für die Darstellung von Ergebnissen aus Gesamtpopulationen in Abschnitt 4.3.1.3.1.

Darüber hinaus sind folgende Kriterien zu berücksichtigen:

- Subgruppenanalysen sind nur für die Merkmale (z.B. Alter) durchzuführen, bei denen die resultierenden Subgruppen jeweils mindestens 10 Patienten umfassen.
- Subgruppenanalysen sind für binäre Ereignisse je Merkmal nur dann durchzuführen, wenn in einer der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse aufgetreten sind.
- Für Überlebenszeitanalysen müssen Kaplan-Meier-Kurven zu den einzelnen Subgruppen nur für Subgruppenanalysen mit statistisch signifikantem Interaktionsterm ($p < 0,05$) dargestellt werden.
- Ergebnisse zu UE nach SOC und PT müssen nur dargestellt werden, wenn das jeweilige Ergebnis für die Gesamtpopulation statistisch signifikant ist. Zu a priori definierten Ereignissen (z.B. AESI, SMQs) sowie den UE-Gesamtraten (UE, schwere UE, SUE und Abbrüche wegen UE) müssen Subgruppenanalysen unabhängig vom Vorliegen statistischer Signifikanz in der Gesamtpopulation dargestellt werden.
- Bei Vorliegen mehrerer Studien und Durchführung von Metaanalysen zu diesen Studien gelten die zuvor genannten Kriterien für die jeweilige Metaanalyse, nicht für die Einzelstudien.
- Für Studien des pharmazeutischen Unternehmers sind entsprechende Analysen für alle benannten Effektmodifikatoren zu allen relevanten Endpunkten nach den zuvor genannten Kriterien vorzulegen und daher ggf. posthoc durchzuführen.
- Wird für die Nutzenbewertung nur die Teilpopulation einer Studie herangezogen (z.B. wegen Zulassungsbeschränkungen, aufgrund von durch den G-BA bestimmte Teilpopulationen), so gelten die genannten Kriterien für diese Teilpopulation, und die Subgruppenanalysen sind für die Teilpopulation und nicht für die Gesamtpopulation der Studie durchzuführen.
- Subgruppenanalysen, bei denen der Interaktionsterm nicht statistisch signifikant ist, können auch in einem separaten Anhang des vorliegenden Modul 4 dargestellt werden. Dabei kann die Ausgabe der Statistik-Software unverändert verwendet werden, sofern diese alle notwendigen Angaben enthält. Eine ausschließliche Darstellung in Modul 5 ist aber nicht ausreichend.

Beschreiben Sie die Ergebnisse von Subgruppenanalysen. Stellen Sie dabei zunächst tabellarisch dar, zu welchen der in Abschnitt 4.2.5.5 genannten Effektmodifikatoren Subgruppenanalysen zu den relevanten Endpunkten vorliegen, und ob diese a priori geplant und im Studienprotokoll festgelegt waren oder posthoc durchgeführt wurden.

Orientieren Sie sich an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile.

Im Folgenden werden die Ergebnisse der Subgruppenanalysen hinsichtlich der Hauptanalyse für sämtliche patientenrelevante Endpunkte dargestellt, die zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen werden.

Von einer Analyse nach Länder- oder Zentrumseffekten wurde aufgrund von geringen Patientenzahlen pro Studienzentrum bzw. pro Land abgesehen. Stattdessen wurden *post-hoc* definierte Subgruppenanalysen zur geographischen Region („Nordamerika“ vs. „Europa“) durchgeführt. Die in die Studie MEDALIST eingeschlossenen Patient:innen waren weitgehend gleichmäßig auf über 60 Studienzentren in 11 Ländern verteilt, sodass zudem nicht von einem Ungleichgewicht aufgrund von einzelnen, sehr großen Zentren oder Ländern auszugehen ist. Die Subgruppe „Nordamerika“ fasst die in Kanada und den USA behandelten Patient:innen zusammen, während die Länder Belgien, Deutschland, Frankreich, Großbritannien, Italien, Niederlande, Schweden, Spanien und die Türkei im Rahmen der Subgruppe „Europa“ zusammengefasst wurden.

Eine Übersicht der durchgeführten Subgruppenanalysen auf Endpunktebene findet sich in Tabelle 4-46.

Tabelle 4-46: Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen

Studie MEDALIST **Merkmal**	**Mortalität**	**Morbidität**		**Lebensqualität**	**Sicherheit**
	Todesfälle[1]	**Transfusions-freiheit**[2]	**Symptomatik gemäß EORTC QLQ-C30**	**Lebensqualität gemäß EORTC QLQ-C30**	**UE**
Alter	n. d.	●	○	○	○
Geschlecht	n. d.	●	○	○	○
Abstammung[3]	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.
Region[4]	n. d.	●	○	○	○
WHO-Klassifizierung der MDS zu Baseline	n. d.	●	○	○	○
Zeit seit initialer MDS-Diagnose zu Baseline	n. d.	●	○	○	○
ECOG Performance-Status zu Baseline	n. d.	●	○	○	○
Transfusionslast zu Baseline bezogen auf die letzten 8 Wochen vor Behandlungs-beginn	n. d.	●	n. d.[5]	n. d.[5]	○

Studie MEDALIST **Merkmal**	**Mortalität**	**Morbidität**		**Lebensqualität**	**Sicherheit**
	Todesfälle[1]	**Transfusions-freiheit**[2]	**Symptomatik gemäß EORTC QLQ-C30**	**Lebensqualität gemäß EORTC QLQ-C30**	**UE**
Transfusionslast zu Baseline bezogen auf die letzten 16 Wochen vor Behandlungs-beginn	n. d.	●	○	○	○
Risikogruppe gemäß IPSS-R zu Baseline	n. d.	●	○	○	○
Thrombozytenzahl zu Baseline	n. d.	●	○	○	○
Nierenfunktionsstatus (gemessen anhand der Kreatinin-Clearance [CrCl])	n. d.	●	○	○	○
Serum-EPO-Spiegel zu Baseline	n. d.	●	○	○	○
SF3B1-Mutationsstatus	n. d.	●	○	○	○
Längste Dauer einer vorherigen ESA-Behandlung	n. d.	●	○	○	○

●: A priori geplante Subgruppenanalyse. ○: *Post-hoc* durchgeführte Subgruppenanalyse. n. d.: Subgruppenanalyse nicht durchgeführt.

(1) Subgruppenanalysen zur Mortalität wurden nicht durchgeführt, da insgesamt weniger als 10 Ereignisse vorliegen.
(2) *A priori* geplant für den primären Endpunkt der Studie MEDALIST (Transfusionsfreiheit über mindestens 8 Wochen in Woche 1–24).
(3) Im vorliegenden Dossier wird auf die Darstellung der Subgruppenanalysen nach Abstammung verzichtet. Die Mehrheit der Patient:innen in der Studie MEDALIST war weiß. Die Abstammung der übrigen Patient:innen war mit Ausnahme von 3 Patient:innen (von denen 2 die Abstammung „andere“ und eine:r die Abstammung „schwarz oder afroamerikanisch“ aufwiesen) nicht berichtet. Vor diesem Hintergrund erscheint eine sinnvolle Interpretation von Subgruppenanalysen nach Abstammung nicht sinnvoll möglich.
(4) Das Subgruppenmerkmal Region wurde entsprechend der *post-hoc* definierten Kategorien „Nordamerika“ und „Europa“ ausgewertet.
(5) Für die Auswertungen zur Symptomatik bzw. gesundheitsbezogenen Lebensqualität liegen Subgruppenanalysen zur Transfusionslast ausschließlich bezogen auf die letzten 16 Wochen vor Therapiebeginn vor.

CrCl: *Creatinine Clearance*; ECOG: *Eastern Cooperative Oncology Group*; EORTC QLQ-C30: *European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality-of-Life Questionnaire Core Module*; EPO: Erythropoetin; ESA: Erythropoese-stimulierende Agenzien (*Erythropoiesis-Stimulating Agents*); IPSS-R: *International Prognostic Scoring System-revised*; MDS: Myelodysplastische Syndrome; seit 2022: Myelodysplastische Neoplasien (gemäß WHO-Kriterien); n. d.: nicht durchgeführt; SF3B1: *Splicing factor 3B subunit 1*; UE: Unerwünschtes Ereignis; WHO: *World Health Organization*

Stellen Sie anschließend in Tabelle 4-46 die Ergebnisse der Interaktionsterme für alle Subgruppenanalysen je Endpunkt in tabellarischer Form dar, und zwar für jede einzelne Studie separat. Kennzeichnen Sie dabei statistisch signifikante (p < 0,05) Interaktionsterme.

Tabelle 4-47: Ergebnisse des Interaktionstests bzw. Heterogenitätstests der Subgruppenanalysen je Endpunkt

Studie MEDALIST Endpunkt	**Alter (≤ 64 vs. 65–74 vs. ≥ 75 Jahre)**	**Geschlecht (männlich vs. weiblich)**	**Region (Nordamerika vs. Europa)**	**WHO-Klassifizierung der MDS zu Baseline (MDS RCMD vs. MDS RARS)** [1]	**Zeit seit initialer MDS-Diagnose zu Baseline (≤ 2 vs. 2–5 vs. > 5 Jahre)**	**ECOG Performance-Status zu Baseline (0 oder 1 vs. 2)**	**Transfusionslast zu Baseline bezogen auf die letzten 8 Wochen (< 4 vs. ≥ 4–6 vs. ≥ 6 EK-Einheiten/8 Wochen)** [2]	**Transfusionslast zu Baseline bezogen auf die letzten 16 Wochen (< 4 vs. ≥ 4–6 vs. ≥ 6 EK-Einheiten/8 Wochen)**	**Risikogruppe gemäß IPSS-R zu Baseline (sehr niedrig vs. niedrig vs. intermediär)**	**Thrombozytenzahl zu Baseline (< 100 vs. 100–400 vs. >400 × 10^9/l)**	**Nierenfunktionsstatus (CrCL 40–< 60 vs. CrCL ≥ 60 ml/min)**	**Serum-EPO-Spiegel zu Baseline (< 100 vs. 100-< 200 vs. 200–500 vs. > 500 U/l)**	**SF3B1-Mutationsstatus (Mutiert vs. nicht mutiert)**	**Längste Dauer einer vorherigen ESA-Behandlung (< 6 vs. 6–12 vs. > 12–24 vs. > 24 Monate)**
Morbidität – Reduktion der Transfusionslast														
Transfusionsfreiheit ≥ 24 Wochen	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.
Morbidität – Verbesserung der Symptomatik gemäß EORTC QLQ-C30														
Fatigue	0,453	0,899	0,561	n. d.	0,703	0,383	n. d.	**0,040**	0,656	0,302	0,535	0,827	n. d.	0,414
Übelkeit und Erbrechen	0,837	0,455	0,687	n. d.	0,702	0,568	n. d.	0,809	0,913	n. d.	0,390	0,957	n. d.	0,496
Schmerz	0,879	0,308	0,166	n. d.	0,479	n. d.	n. d.	0,600	0,365	0,847	0,614	0,175	0,739	0,773
Dyspnoe	0,871	0,523	0,580	n. d.	0,242	0,969	n. d.	0,404	0,937	0,759	0,422	0,236	0,446	0,269
Schlaflosigkeit	0,748	0,952	0,574	n. d.	0,996	1,000	n. d.	0,762	0,984	0,376	0,758	0,455	0,569	0,533
Appetitminderung	0,378	0,542	0,322	n. d.	0,358	0,930	n. d.	0,413	0,494	0,369	0,659	0,524	n. d.	0,517
Obstipation	0,414	0,776	0,920	n. d.	0,536	0,772	n. d.	0,370	0,485	0,543	0,864	0,267	0,554	0,891
Durchfall	0,217	0,472	0,538	n. d.	0,881	n. d.	n. d.	0,786	0,963	n. d.	0,566	0,278	n. d.	0,908

Studie MEDALIST Endpunkt	**Alter (≤ 64 vs. 65–74 vs. ≥ 75 Jahre)**	**Geschlecht (männlich vs. weiblich)**	**Region (Nordamerika vs. Europa)**	**WHO-Klassifizierung der MDS zu Baseline (MDS RCMD vs. MDS RARS)** [1]	**Zeit seit initialer MDS-Diagnose zu Baseline (≤ 2 vs. 2–5 vs. > 5 Jahre)**	**ECOG Performance-Status zu Baseline (0 oder 1 vs. 2)**	**Transfusionslast zu Baseline bezogen auf die letzten 8 Wochen (< 4 vs. ≥ 4–6 vs. ≥ 6 EK-Einheiten/8 Wochen)** [2]	**Transfusionslast zu Baseline bezogen auf die letzten 16 Wochen (< 4 vs. ≥ 4–6 vs. ≥ 6 EK-Einheiten/8 Wochen)**	**Risikogruppe gemäß IPSS-R zu Baseline (sehr niedrig vs. niedrig vs. intermediär)**	**Thrombozytenzahl zu Baseline (< 100 vs. 100–400 vs. >400 × 10^9/l)**	**Nierenfunktionsstatus (CrCL 40–< 60 vs. CrCL ≥ 60 ml/min)**	**Serum-EPO-Spiegel zu Baseline (< 100 vs. 100-< 200 vs. 200–500 vs. > 500 U/l)**	**SF3B1-Mutationsstatus (Mutiert vs. nicht mutiert)**	**Längste Dauer einer vorherigen ESA-Behandlung (< 6 vs. 6–12 vs. > 12–24 vs. > 24 Monate)**
Finanzielle Schwierigkeiten	0,435	0,773	0,958	n. d.	0,916	0,912	n. d.	0,527	0,668	0,942	0,054	0,558	0,535	0,428
Morbidität – Verschlechterung der Symptomatik gemäß EORTC QLQ-C30														
Fatigue	0,833	0,544	0,509	n. d.	0,489	0,719	n. d.	0,372	0,257	0,606	0,745	0,174	0,571	0,129
Übelkeit und Erbrechen	0,819	0,696	0,840	n. d.	0,255	n. d.	n. d.	0,125	0,269	0,684	0,059	0,590	n. d.	0,201
Schmerz	0,894	0,449	0,866	n. d.	0,579	n. d.	n. d.	0,164	0,249	0,284	0,866	0,137	n. d.	0,063
Dyspnoe	0,620	0,873	0,100	n. d.	0,533	0,755	n. d.	0,278	0,866	0,609	**0,045**	0,850	0,553	0,276
Schlaflosigkeit	0,452	0,205	0,689	n. d.	0,649	0,991	n. d.	0,364	0,418	0,583	0,330	0,538	0,379	0,360
Appetitminderung	0,571	**0,048**	0,639	n. d.	0,726	0,531	n. d.	0,199	0,368	0,946	0,779	0,155	n. d.	0,428
Obstipation	0,288	0,923	0,937	n. d.	0,414	n. d.	n. d.	0,297	n. d.	n. d.	0,301	0,974	n. d.	0,878
Durchfall	0,997	0,172	0,774	n. d.	0,523	n. d.	n. d.	n. d.	0,138	0,690	n. d.	0,887	0,885	0,837
Finanzielle Schwierigkeiten	0,929	0,080	0,221	n. d.	0,970	n. d.	n. d.	0,402	0,326	n. d.	n. d.	0,932	n. d.	0,644

Studie MEDALIST **Endpunkt**	**Alter (≤ 64 vs. 65–74 vs. ≥ 75 Jahre)**	**Geschlecht (männlich vs. weiblich)**	**Region (Nordamerika vs. Europa)**	**WHO-Klassifizierung der MDS zu Baseline (MDS RCMD vs. MDS RARS)** [1]	**Zeit seit initialer MDS-Diagnose zu Baseline (≤ 2 vs. 2–5 vs. > 5 Jahre)**	**ECOG Performance-Status zu Baseline (0 oder 1 vs. 2)**	**Transfusionslast zu Baseline bezogen auf die letzten 8 Wochen (< 4 vs. ≥ 4–6 vs. ≥ 6 EK-Einheiten/8 Wochen)** [2]	**Transfusionslast zu Baseline bezogen auf die letzten 16 Wochen (< 4 vs. ≥ 4–6 vs. ≥ 6 EK-Einheiten/8 Wochen)**	**Risikogruppe gemäß IPSS-R zu Baseline (sehr niedrig vs. niedrig vs. intermediär)**	**Thrombozytenzahl zu Baseline (< 100 vs. 100–400 vs. >400 × 10^9/l)**	**Nierenfunktionsstatus (CrCL 40–< 60 vs. CrCL ≥ 60 ml/min)**	**Serum-EPO-Spiegel zu Baseline (< 100 vs. 100-< 200 vs. 200–500 vs. > 500 U/l)**	**SF3B1-Mutationsstatus (Mutiert vs. nicht mutiert)**	**Längste Dauer einer vorherigen ESA-Behandlung (< 6 vs. 6–12 vs. > 12–24 vs. > 24 Monate)**
Lebensqualität – EORTC QLQ-C30 – Verbesserung														
Körperliche Funktion	0,083	0,431	0,621	n. d.	0,676	0,131	n. d.	0,622	0,463	0,215	0,540	0,295	n. d.	0,242
Rollenfunktion	0,854	0,698	0,414	n. d.	0,702	0,399	n. d.	0,627	0,312	0,622	0,776	0,131	n. d.	0,965
Emotionale Funktion	0,219	0,668	0,239	n. d.	0,472	0,878	n. d.	0,426	0,736	0,831	0,154	0,206	0,325	0,936
Kognitive Funktion	0,293	0,723	0,611	n. d.	0,855	0,630	n. d.	0,622	0,686	0,808	0,713	0,734	n. d.	0,385
Soziale Funktion	0,561	0,743	0,858	n. d.	0,601	0,952	n. d.	0,498	0,708	0,617	0,884	0,459	n. d.	0,457
Globaler Gesundheitsstatus	0,825	0,071	0,308	n. d.	0,184	0,881	n. d.	0,553	0,569	0,104	0,324	0,574	0,452	0,062
EORTC QLQ-C30 – Verschlechterung														
Körperliche Funktion	n. d.	0,873	0,598	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	0,778	0,120	n. d.	0,712	0,305	n. d.	n. d.
Rollenfunktion	0,556	0,378	0,053	n. d.	0,707	n. d.	n. d.	0,946	0,718	0,880	0,774	0,210	0,327	0,254
Emotionale Funktion	**0,050**	0,172	0,478	n. d.	0,581	n. d.	n. d.	0,227	0,155	0,441	0,264	0,284	0,274	0,791

Studie MEDALIST **Endpunkt**	**Alter (≤ 64 vs. 65–74 vs. ≥ 75 Jahre)**	**Geschlecht (männlich vs. weiblich)**	**Region (Nordamerika vs. Europa)**	**WHO-Klassifizierung der MDS zu Baseline (MDS RCMD vs. MDS RARS)** [1]	**Zeit seit initialer MDS-Diagnose zu Baseline (≤ 2 vs. 2–5 vs. > 5 Jahre)**	**ECOG Performance-Status zu Baseline (0 oder 1 vs. 2)**	**Transfusionslast zu Baseline bezogen auf die letzten 8 Wochen (< 4 vs. ≥ 4–6 vs. ≥ 6 EK-Einheiten/8 Wochen)** [2]	**Transfusionslast zu Baseline bezogen auf die letzten 16 Wochen (< 4 vs. ≥ 4–6 vs. ≥ 6 EK-Einheiten/8 Wochen)**	**Risikogruppe gemäß IPSS-R zu Baseline (sehr niedrig vs. niedrig vs. intermediär)**	**Thrombozytenzahl zu Baseline (< 100 vs. 100–400 vs. >400 × 10^9/l)**	**Nierenfunktionsstatus (CrCL 40–< 60 vs. CrCL ≥ 60 ml/min)**	**Serum-EPO-Spiegel zu Baseline (< 100 vs. 100-< 200 vs. 200–500 vs. > 500 U/l)**	**SF3B1-Mutationsstatus (Mutiert vs. nicht mutiert)**	**Längste Dauer einer vorherigen ESA-Behandlung (< 6 vs. 6–12 vs. > 12–24 vs. > 24 Monate)**
Kognitive Funktion	0,631	0,547	0,669	n. d.	0,906	n. d.	n. d.	0,603	0,909	0,135	0,131	0,816	0,894	0,515
Soziale Funktion	0,253	0,092	0,831	n. d.	0,542	n. d.	n. d.	0,986	0,853	0,251	0,919	0,370	0,737	0,604
Globaler Gesundheitsstatus	0,747	0,902	0,780	n. d.	0,696	n. d.	n. d.	0,399	0,301	0,636	0,511	0,442	0,610	0,479
Sicherheit														
Jegliche UE	0,708	0,722	0,676	n. d.	0,932	0,488	0,583	0,336	0,985	0,202	0,962	**0,036**	0,460	0,067
SUE	0,934	0,252	0,573	n. d.	0,222	0,348	0,857	0,241	0,330	0,822	0,358	0,367	0,301	0,286
Schwere UE	0,840	0,975	0,686	n. d.	0,745	0,429	0,519	**0,033**	0,659	0,508	0,435	0,997	0,360	0,521
Zum Therapieabbruch führende UE	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	0,239	0,675	n. d.	0,519	0,467	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.
Prämaligne Erkrankungen	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.
Malignitäten	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.
Progression in eine Hochrisiko-MDS	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.

Studie MEDALIST **Endpunkt**	**Alter (≤ 64 vs. 65–74 vs. ≥ 75 Jahre)**	**Geschlecht (männlich vs. weiblich)**	**Region (Nordamerika vs. Europa)**	**WHO-Klassifizierung der MDS zu Baseline (MDS RCMD vs. MDS RARS)** [1]	**Zeit seit initialer MDS-Diagnose zu Baseline (≤ 2 vs. 2–5 vs. > 5 Jahre)**	**ECOG Performance-Status zu Baseline (0 oder 1 vs. 2)**	**Transfusionslast zu Baseline bezogen auf die letzten 8 Wochen (< 4 vs. ≥ 4–6 vs. ≥ 6 EK-Einheiten/8 Wochen)** [2]	**Transfusionslast zu Baseline bezogen auf die letzten 16 Wochen (< 4 vs. ≥ 4–6 vs. ≥ 6 EK-Einheiten/8 Wochen)**	**Risikogruppe gemäß IPSS-R zu Baseline (sehr niedrig vs. niedrig vs. intermediär)**	**Thrombozytenzahl zu Baseline (< 100 vs. 100–400 vs. >400 × 10^9/l)**	**Nierenfunktionsstatus (CrCL 40–< 60 vs. CrCL ≥ 60 ml/min)**	**Serum-EPO-Spiegel zu Baseline (< 100 vs. 100-< 200 vs. 200–500 vs. > 500 U/l)**	**SF3B1-Mutationsstatus (Mutiert vs. nicht mutiert)**	**Längste Dauer einer vorherigen ESA-Behandlung (< 6 vs. 6–12 vs. > 12–24 vs. > 24 Monate)**
Progression in eine AML	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.
Gastrointestinale Erkrankungen (SOC)	0,936	0,389	0,734	n. d.	0,429	0,490	0,497	0,403	0,207	0,745	0,664	0,330	0,457	0,351
Erkrankungen des Nervensystems (SOC)	**0,048**	0,292	0,816	n. d.	**0,029**	0,065	0,488	0,340	0,351	**0,049**	0,810	0,651	0,448	0,668

Finaler Datenschnitt vom 26. November 2020.

P-Werte < 0,05 durch **Fettdruck** markiert.

[1] Das Merkmal WHO-Klassifizierung der MDS zu Baseline (MDS RCMD vs. MDS RARS) wurde nicht berücksichtigt, da in die Studie insgesamt weniger als 10 Patient:innen mit der Klassifikation MDS RARS einschlossen wurden.

[2] Für die Auswertungen zur Symptomatik bzw. gesundheitsbezogenen Lebensqualität liegen Subgruppenanalysen zur Transfusionslast ausschließlich bezogen auf die letzten 16 Wochen vor Therapiebeginn vor.

AML: Akute myeloische Leukämie; CrCl: *Creatinine Clearance*; ECOG: *Eastern Cooperative Oncology Group*; EK: Erythrozytenkonzentrat; EORTC QLQ-C30: *European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality-of-Life Questionnaire Core Module*; EPO: Erythropoetin; ESA: Erythropoese-stimulierende Agenzien (*Erythropoiesis-Stimulating Agents*); IPSS-R: *International Prognostic Scoring System-revised*; MDS: Myelodysplastische Syndrome; seit 2022: Myelodysplastische Neoplasien (gemäß WHO-Kriterien); n. d.: Nicht durchgeführt / nicht berechenbar (zu geringe Zahl an Ereignissen); RARS: *Refractory Anemia With Ring Sideroblasts* (Refraktäre Anämie mit Ringsideroblasten); RCMD: *Refractory Cytopenia With Multi-Lineage Dysplasia* (Refraktäre Zytopenie mit multilineären Dysplasien); SF3B1: *Splicing factor 3B subunit 1*; SOC: *System Organ Class* (Systemorganklasse); SUE: Schwerwiegendes UE; UE: Unerwünschtes Ereignis; WHO: *World Health Organization*

Stellen Sie schließlich alle Subgruppenergebnisse dar.

Sofern eine Effektmodifikation für mehr als ein Subgruppenmerkmal vorliegt, kann eine Untersuchung auf eine Wechselwirkung höherer Ordnung sinnvoll sein. Dies gilt insbesondere dann, wenn diese Effektmodifikation konsistent über mehrere Endpunkte besteht. Zur Interpretation der Ergebnisse sollte dann für diese Endpunkte zusätzlich eine Subgruppenanalyse durchgeführt werden, die die Merkmale mit Effektmodifikation kombiniert. Beispiel: Für die Endpunkte Mortalität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und schwere unerwünschte Ereignisse liegt sowohl für das Merkmal Geschlecht (mit den Ausprägungen „weiblich“ und „männlich“) als auch für das Merkmal Schweregrad (mit den Ausprägungen „niedrig“ und „hoch“) eine Effektmodifikation vor. Die zusätzliche Subgruppenanalyse erfolgt dann für die 3 genannten Endpunkte für das kombinierte Merkmal Geschlecht/Schweregrad mit den 4 Ausprägungen weiblich/niedrig, weiblich/hoch, männlich/niedrig und männlich/hoch.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Ergebnisse mithilfe einer Meta-Analyse quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analyse (als Forest-Plot) dar.

Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie Ihr Vorgehen, wenn Sie keine Meta-Analyse durchführen bzw. wenn Sie nicht alle Studien in die Meta-Analyse einschließen.

Darstellung der Subgruppenanalysen

Die Interaktions-p-Werte (bzw. die p-Werte der Heterogenitätstests) für alle durchgeführten Subgruppenanalysen finden sich in Tabelle 4-47. Bei Vorliegen eines signifikanten Interaktions-p-Werts werden die Subgruppenergebnisse im Folgenden detailliert dargestellt. Alle übrigen Subgruppenergebnisse sind in Anhang 4-G hinterlegt.

Insgesamt traten bei knapp vierhundert durchgeführten Interaktionstests lediglich neun signifikante Interaktions-p-Werte auf, verteilt auf die Subgruppenfaktoren Alter, Geschlecht, Transfusionslast zu Baseline (bezogen auf die letzten 16 Wochen vor Behandlungsbeginn), Nierenfunktionsstatus, Zeit seit initialer MDS-Diagnose zu Baseline, Serum-EPO-Level zu Baseline und Thrombozytenzahl zu Baseline. Es liegen dabei keine sich häufiger wiederholenden (endpunktübergreifenden) Interaktionen vor. Dementsprechend liegen keine belastbaren Hinweise vor, dass sich der Zusatznutzen von Luspatercept zwischen verschiedenen Subgruppen unterscheiden könnte. Die Bewertung des Zusatznutzens (siehe Abschnitt 4.4.2) erfolgt daher ausschließlich basierend auf den Ergebnissen der Gesamtpopulation.

Tabelle 4-48: Subgruppenanalysen für den Endpunkt „Morbidität – Symptomatik gemäß EORTC QLQ-C30“ – Anteil der Patient:innen mit einer bewertungsrelevanten Verbesserung zu Woche 25 aus der Studie MEDALIST

Studie MEDALIST	**Luspatercept + BSC[(1)] (N=153)**		**Placebo + BSC[(1)] (N=76)**		**Luspatercept + BSC[(1)] vs. Placebo + BSC[(1)]**
	N[(2)]	Patient:innen mit Ansprechen n (%)	N[(2)]	Patient:innen mit Ansprechen n (%)	RR[(3)] [95%-KI]; p-Wert[(3)]
Verbesserung des EORTC QLQ-C30 – Fatigue					
Transfusionslast zu Baseline bezogen auf die letzten 16 Wochen: p-Wert des Heterogenitätstests = 0,040					
< 4 EK-Einheiten/8 Wochen	36	4 (11,1)	15	8 (53,3)	0,21 [0,07; 0,59]; **0,003**
≥ 4–6 EK-Einheiten/8 Wochen	31	6 (19,4)	16	1 (6,3)	3,10 [0,41; 23,56]; 0,275
≥ 6 EK-Einheiten/8 Wochen	42	9 (21,4)	23	7 (30,4)	0,70 [0,30; 1,64] 0,417

Finaler Datenschnitt vom 26. November 2020; HRQoL-Population.

(1) BSC umfasste insbesondere die regelmäßige, bedarfsgerechte Transfusionstherapie mit Erythrozytenkonzentraten ggf. in Kombination mit einer Eisenchelattherapie.
(2) Patient:innen mit einer Bewertung zu Baseline und in Woche 25
(3)RR ohne Adjustierung

BSC: *Best Supportive Care;* EK: Erythrozytenkonzentrat; EORTC QLQ-C30: *European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality-of-Life Questionnaire Core Module*; HRQoL: *Health related Quality of Life*; KI: Konfidenzintervall; RR: Relatives Risiko

Für den Endpunkt „Morbidität – Symptomatik gemäß EORTC QLQ-C30“ wurde bei der Auswertung des Anteils der Patient:innen mit einer bewertungsrelevanten Verbesserung zu Woche 25 in der Domäne Fatigue eine potenzielle Effektmodifikation durch die Transfusionslast zu Baseline bezogen auf die letzten 16 Wochen vor Behandlungsbeginn (< 4 EK-Einheiten/8 Wochen vs. ≥ 4–6 EK-Einheiten/8 Wochen vs. ≥ 6 EK-Einheiten/8 Wochen) festgestellt. Während sich in der Subgruppe der Patient:innen mit einer Transfusionslast zu Baseline von < 4 EK-Einheiten/8 Wochen ein signifikanter Effekt zuungunsten von Luspatercept zeigte, ergab sich in den anderen beiden Subgruppen konsistent mit dem Ergebnis in der Gesamtpopulation kein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen (siehe Tabelle 4-48).

Tabelle 4-49: Subgruppenanalysen für den Endpunkt „Morbidität – Symptomatik gemäß EORTC QLQ-C30“ – Anteil der Patient:innen mit einer bewertungsrelevanten Verschlechterung zu Woche 25 aus der Studie MEDALIST

Studie MEDALIST	**Luspatercept + BSC[1] (N=153)**		**Placebo + BSC[1] (N=76)**		**Luspatercept + BSC[1] vs. Placebo + BSC[1]**
	N[2]	Patient:innen mit Ansprechen n (%)	N[2]	Patient:innen mit Ansprechen n (%)	RR[3] [95%-KI]; p-Wert[3]
Verschlechterung des EORTC QLQ-C30 – Dyspnoe					
Nierenfunktionsstatus: p-Wert des Heterogenitätstests = 0,045					
CrCl 40–< 60 ml/min	31	6 (19,4)	8	3 (37,5)	0,52 [0,16; 1,63]; 0,259
CrCl ≥ 60 ml/min	75	24 (32,0)	46	7 (15,2)	2,10 [0,99; 4,49]; 0,055
Verschlechterung des EORTC QLQ-C30 – Appetitminderung					
Geschlecht: p-Wert des Heterogenitätstests = 0,048					
Männlich	66	15 (22,7)	35	4 (11,4)	1,99 [0,71; 5,54]; 0,188
Weiblich	43	7 (16,3)	18	6 (33,3)	0,49 [0,19; 1,25]; 0,136

Finaler Datenschnitt vom 26. November 2020; HRQoL-Population.

[1] BSC umfasste insbesondere die regelmäßige, bedarfsgerechte Transfusionstherapie mit Erythrozytenkonzentraten ggf. in Kombination mit einer Eisenchelattherapie.
[2] Patient:innen mit einer Bewertung zu Baseline und in Woche 25
[3]RR ohne Adjustierung

BSC: *Best Supportive Care;* CrCl: *Creatinine Clearance*; EK: Erythrozytenkonzentrat; EORTC QLQ-C30: *European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality-of-Life Questionnaire Core Module*; HRQoL: *Health related Quality of Life*; KI: Konfidenzintervall; RR: Relatives Risiko

Für den Endpunkt „Morbidität – Symptomatik gemäß EORTC QLQ-C30“ wurde bei der Auswertung des Anteils der Patient:innen mit einer bewertungsrelevanten Verschlechterung zu Woche 25 in der Domäne Dyspnoe eine potenzielle Effektmodifikation durch den Nierenfunktionsstatus (CrCL 40–< 60 ml/min vs. CrCL ≥ 60 ml/min) und in der Domäne Appetitminderung eine potentielle Effektmodifikation durch das Geschlecht der Patient:innen festgestellt. Allerdings ergaben sich konsistent mit den Ergebnissen in der Gesamtpopulation auch in den Subgruppen keine signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen.

Tabelle 4-50: Subgruppenanalysen für den Endpunkt „Lebensqualität gemäß EORTC QLQ-C30“ – Anteil der Patient:innen mit einer bewertungsrelevanten Verschlechterung zu Woche 25 aus der Studie MEDALIST

Studie MEDALIST	**Luspatercept + BSC[(1)] (N=153)**		**Placebo + BSC[(1)] (N=76)**		**Luspatercept + BSC[(1)] vs. Placebo + BSC[(1)]**
	N[(2)]	Patient:innen mit Ansprechen n (%)	N[(2)]	Patient:innen mit Ansprechen n (%)	RR[(3)] [95-%-KI]; p-Wert[(3)]
Verschlechterung des EORTC QLQ-C30 – Emotionale Funktion					
Alter: p-Wert des Heterogenitätstests = 0,050					
≤ 64 Jahre	25	5 (20,0)	11	5 (45,5)	0,44 [0,16; 1,22]; 0,114
65–74 Jahre	44	10 (22,7)	21	8 (38,1)	0,60 [0,28; 1,29]; 0,190
≥ 75 Jahre	41	13 (31,7)	21	1 (4,8)	6,66 [0,93; 47,50]; 0,059

Finaler Datenschnitt vom 26. November 2020; HRQoL-Population.

[(1)] BSC umfasste insbesondere die regelmäßige, bedarfsgerechte Transfusionstherapie mit Erythrozytenkonzentraten ggf. in Kombination mit einer Eisenchelattherapie.
[(2)] Patient:innen mit einer Bewertung zu Baseline und in Woche 25
[(3)] RR ohne Adjustierung

BSC: *Best Supportive Care;* EK: Erythrozytenkonzentrat; EORTC QLQ-C30: *European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality-of-Life Questionnaire Core Module*; HRQoL: *Health related Quality of Life*; KI: Konfidenzintervall; RR: Relatives Risiko

Für den Endpunkt „Lebensqualität gemäß EORTC QLQ-C30“ wurde in der Auswertung des Anteils der Patient:innen mit einer bewertungsrelevanten Verschlechterung zu Woche 25 in der Domäne emotionale Funktion eine potentielle Effektmodifikation durch das Alter der Patient:innen (≤ 64 Jahre vs. 65–74 Jahre vs. ≥ 75 Jahre) festgestellt. Allerdings ergaben sich konsistent mit dem Ergebnis in der Gesamtpopulation auch in den Subgruppen keine signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen.

Tabelle 4-51: Subgruppenanalysen für den Endpunkt „Sicherheit“ – Anteil der Patient:innen mit UE aus der Studie MEDALIST

Studie MEDALIST	**Luspatercept + BSC[1] (N=153)**		**Placebo + BSC[1] (N=76)**		**Luspatercept + BSC[1] vs. Placebo + BSC[1]**
	N[2]	Patient:innen mit Ansprechen n (%)	N[2]	Patient:innen mit Ansprechen n (%)	RR[3] [95%-KI]; p-Wert[3]
Jegliche UE					
Serum-EPO-Spiegel zu Baseline: p-Wert des Heterogenitätstests = 0,036					
< 100 U/l	51	46 (90,2)	31	31 (100)	0,90 [0,82; 0,99]; **0,025**
100–< 200 U/l	37	37 (100)	19	18 (94,7)	1,06 [0,95; 1,17] 0,317
200–500 U/l	43	41 (95,3)	15	12 (80,0)	1,19 [0,92; 1,55]; 0,188
> 500 U/l	21	20 (95,2)	11	9 (81,8)	1,16 [0,87; 1,56]; 0,312
Schwere UE (CTCAE ≥ 3)					
Transfusionslast zu Baseline bezogen auf die letzten 16 Wochen: p-Wert des Heterogenitätstests = 0,033					
< 4 EK-Transfusionen/8 Wochen	46	9 (19,6)	20	8 (40,0)	0,49 [0,22; 1,08]; 0,078
≥ 4–6 EK-Transfusionen/8 Wochen	41	22 (53,7)	23	6 (26,1)	2,06 [0,98; 4,33]; 0,058
≥ 6 EK-Transfusionen/8 Wochen	66	24 (36,4)	33	13 (39,4)	0,92 [0,54; 1,57]; 0,767
Erkrankungen des Nervensystems (SOC)					
Alter: p-Wert des Heterogenitätstests = 0,048					
≤ 64 Jahre	29	6 (20,7)	16	6 (37,5)	0,55 [0,21; 1,43]; 0,221
65–74 Jahre	72	32 (44,4)	29	5 (17,2)	2,58 [1,11; 5,96]; **0,027**
≥ 75 Jahre	52	21 (40,4)	31	7 (22,6)	1,79 [0,86; 3,71]; 0,119
Zeit seit initialer MDS-Diagnose zu Baseline: p-Wert des Heterogenitätstests = 0,029					
≤ 2 Jahre	40	17 (42,5)	19	3 (15,8)	2,69 [0,90; 8,08]; 0,077
2–5 Jahre	62	19 (30,6)	34	3 (8,8)	3,47 [1,11; 10,90]; **0,033**
> 5 Jahre	51	23 (45,1)	23	12 (52,2)	0,86 [0,53; 1,42]; 0,564

Studie MEDALIST	**Luspatercept + BSC[1] (N=153)**		**Placebo + BSC[1] (N=76)**		**Luspatercept + BSC[1] vs. Placebo + BSC[1]**
	N[2]	Patient:innen mit Ansprechen n (%)	N[2]	Patient:innen mit Ansprechen n (%)	RR[3] [95%-KI]; p-Wert[3]
Thrombozytenzahl zu Baseline: p-Wert des Heterogenitätstests = 0,049					
< 100 × 10^9/l	8	0	6	2 (33,3)	N.A.
100–400 × 10^9/l	128	54 (42,2)	61	12 (19,7)	2,14 [1,24; 3,70]; **0,006**
>400 × 10^9/l	17	5 (29,49	9	4 (44,4)	0,66 [0,23; 1,87]; 0,435

Finaler Datenschnitt vom 26. November 2020; Safety-Population.

[1] BSC umfasste insbesondere die regelmäßige, bedarfsgerechte Transfusionstherapie mit Erythrozytenkonzentraten ggf. in Kombination mit einer Eisenchelattherapie.
[2] Patient:innen mit einer Bewertung zu Baseline und in Woche 25
[3] RR ohne Adjustierung

BSC: *Best Supportive Care;* EK: Erythrozytenkonzentrat; EORTC QLQ-C30: *European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality-of-Life Questionnaire Core Module*; HRQoL: *Health related Quality of Life*; KI: Konfidenzintervall; MDS: Myelodysplastische Syndrome; seit 2022: Myelodysplastische Neoplasien (gemäß WHO-Kriterien); RR: Relatives Risiko; UE: Unerwünschtes Ereignis

Für den Endpunkt „Sicherheit“ wurden jeweils bei der Auswertung des Anteils der Patient:innen mit jeglichen UE, mit schweren UE (CTCAE ≥ 3) und mit UE der SOC „Erkrankungen des Nervensystems“ potentielle Effektmodifikationen festgestellt (siehe Tabelle 4-51).

Für jegliche UE besteht eine potenzielle Effektmodifikation durch das Merkmal Serum-EPO-Spiegel zu Baseline (< 100 U/l vs. 100–< 200 U/l vs. 200–500 U/l vs. > 500 U/l). In der Subgruppe der Patient:innen mit einem Baseline-Serum-EPO-Spiegel von < 100 U/l zeigte sich ein signifikanter Effekt zugunsten von Luspatercept, während sich in den anderen drei Subgruppen konsistent mit dem Ergebnis in der Gesamtpopulation kein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen ergab.

Für schwere UE (CTCAE ≥ 3) besteht eine potenzielle Effektmodifikation durch die Transfusionslast zu Baseline bezogen auf die letzten 16 Wochen vor Behandlungsbeginn (< 4 EK-Transfusionen/8 Wochen vs. ≥ 4–6 EK-Transfusionen/8 Wochen vs. ≥ 6 EK-Transfusionen/8 Wochen). Allerdings ergaben sich konsistent mit dem Ergebnis in der Gesamtpopulation auch in den Subgruppen keine signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen.

Für UE der SOC „Erkrankungen des Nervensystems“ bestehen potenzielle Effektmodifikationen durch das Alter der Patient:innen (≤ 64 Jahre vs. 65–74 Jahre vs. ≥ 75 Jahre), die Zeit seit initialer MDS-Diagnose zu Baseline (≤ 2 Jahre vs. 2–5 Jahre vs. > 5 Jahre) und die Thrombozytenzahl zu Baseline (< 100 × 10^9/l vs. 100–400 × 10^9/ vs. >400 × 10^9/l). Hinsichtlich des Alters zeigte sich in der Subgruppe der Patient:innen mit einem Alter von 65–74 Jahre konsistent mit dem Ergebnis in der Gesamtpopulation ein signifikanter Effekt zuungunsten von Luspatercept, während sich in den anderen beiden Subgruppen kein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen ergab. Hinsichtlich der Zeit seit initialer MDS-Diagnose zu Baseline zeigte sich in der Subgruppe der Patient:innen, deren Diagnose 2–5 Jahre zurücklag, konsistent mit dem Ergebnis in der Gesamtpopulation ein signifikanter Effekt zuungunsten von Luspatercept, während sich in den anderen beiden Subgruppen kein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen ergab. Hinsichtlich des Merkmals Thrombozytenzahl zu Baseline zeigte sich in der Subgruppe der Patient:innen mit einer Baseline-Thrombozytenzahl von 100–400 × 10^9/l konsistent mit dem Ergebnis in der Gesamtpopulation ein signifikanter Effekt zuungunsten von Luspatercept, während sich in den anderen beiden Subgruppen kein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen ergab.

4.3.1.4 Liste der eingeschlossenen Studien - RCT

Listen Sie alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen unter Angabe der im Dossier verwendeten Studienbezeichnung und der zugehörigen Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge).

Studie MEDALIST

- Publikationen [61, 62]
- Studienbericht [63]
- Studienregistereinträge [57-60]
- *Post-hoc*-Auswertungen für das vorliegende Dossier
    - Abschnitt 4.3.1.2
    - Abschnitt 4.3.1.3
    - Anhang 4-G
    - Nutzenbewertungsverfahren zu Luspatercept (Verfahrensnummer D-561) [55]

4.3.2 Weitere Unterlagen

4.3.2.1 Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn indirekte Vergleiche als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen. Das ist dann möglich, wenn keine direkten Vergleichsstudien für das zu bewertende Arzneimittel gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorliegen oder diese keine ausreichenden Aussagen über den Zusatznutzen zulassen.

4.3.2.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung zu Studien für indirekte Vergleiche. ***Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.).*** *Benennen Sie sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie*

- *Studien des pharmazeutischen Unternehmers*
- *Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche*
- *Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken*
- *Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA*

- *Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten*

Nicht zutreffend.

4.3.2.1.2 Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche

Charakterisieren Sie nachfolgend die Studien, die für indirekte Vergleiche identifiziert wurden und bewerten Sie darüber hinaus deren Ähnlichkeit. Begründen Sie darauf basierend den Ein- bzw. Ausschluss von Studien für die von Ihnen durchgeführten indirekten Vergleiche. Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial der für indirekte Vergleiche herangezogenen Studien. ***Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.***

Nicht zutreffend.

4.3.2.1.3 Ergebnisse aus indirekten Vergleichen

Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens aus indirekten Vergleichen beruht. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Zeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-52: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche

Studie	**<Mortalität>**	**<Gesundheits-bezogene Lebensqualität>**	**<Endpunkt>**	**<Endpunkt>**	**<Endpunkt>**
<Studie 1>	nein	ja	ja	ja	nein

4.3.2.1.3.1 <Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT

Für die indirekten Vergleiche soll zunächst für jeden Endpunkt eine Übersicht über die verfügbaren Vergleiche gegeben werden. Anschließend soll die Darstellung der Ergebnisse in drei Schritten erfolgen: 1) Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene pro Studie, 2) tabellarische Darstellung der Ergebnisse der einzelnen Studien, 3) Darstellung des indirekten Vergleichs. **Für die Punkte 1 und 2 gelten die gleichen Anforderungen wie für die Darstellung der Ergebnisse der direkten Vergleiche in Abschnitt 4.3.1.3.1.**

Geben Sie für den im vorliegenden Abschnitt präsentierten Endpunkt einen Überblick über die in den Studien verfügbaren Vergleiche. Beispielhaft wäre folgende Darstellung denkbar:

Tabelle 4-53: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden

Anzahl Studien	**Studie**	**Intervention**	**<Vergleichs-therapie 1>**	**<Vergleichs-therapie 2>**	**<Vergleichs-therapie 3>**
1	<Studie 1>	●		●	●
2	<Studie 2>	●		●	
	<Studie 3>	●		●	
1	<Studie 4>		●	●	●
etc.	etc.	etc.	etc.		

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.

Nicht zutreffend.

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-54: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	**Operationalisierung**
<Studie 1>	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-55: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche

Studie	**Verzerrungspotenzial auf Studienebene**	**Verblindung Endpunkterheber**	**Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**	**Ergebnisunabhängige Berichterstattung**	**Keine sonstigen Aspekte**	**Verzerrungspotenzial Endpunkt**
<Studie 1>	<hoch / niedrig>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>	<hoch / niedrig>

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt xxx für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-56: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche

Studie	**Tabellarische Präsentation in geeigneter Form (Anforderungen siehe Erläuterung in Abschnitt 4.3.1.3.1)**
<Studie 1>	

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die Ergebnisse der indirekten Vergleiche in tabellarischer Form dar. Optional können die Ergebnisse zusätzlich auch grafisch illustriert werden. Orientieren Sie sich dabei an der üblichen Darstellung metaanalytischer Ergebnisse. Gliedern Sie die Ergebnisse nach folgenden Punkten:

- *Homogenität der Ergebnisse: Stellen Sie die Ergebnisse der paarweisen Meta-Analysen dar. Diskutieren Sie das Ausmaß sowie die Gründe für das Auftreten der Heterogenität für alle direkten paarweisen Vergleiche.*
- *Ergebnisse zu den Effekten: Stellen Sie die gepoolten Ergebnisse dar.*
- *Konsistenzprüfung: Stellen Sie die Ergebnisse der Konsistenzprüfung dar. Diskutieren Sie insbesondere inkonsistente Ergebnisse.*

Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt für den ein indirekter Vergleich vorgenommen wird fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.2.1.3.2 Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT

Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen auf Basis indirekter Vergleiche aus RCT. ***Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.2.***

Nicht zutreffend.

4.3.2.1.4 Liste der eingeschlossenen Studien – indirekte Vergleiche aus RCT

Listen Sie alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen unter Angabe der im Dossier verwendeten Studienbezeichnung und der zugehörigen Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge).

Nicht zutreffend.

4.3.2.2 Nicht randomisierte vergleichende Studien

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn nicht randomisierte vergleichende Studien als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen.

4.3.2.2.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung zu nicht randomisierten vergleichenden Studien. ***Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.).*** *Benennen Sie*

- *Studien des pharmazeutischen Unternehmers*
- *Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche*
- *Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken*
- *Studien aus der Suche auf der G-BA Internetseite*
- *Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten*

Nicht zutreffend.

4.3.2.2.2 Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien

Charakterisieren Sie nachfolgend die nicht randomisierten vergleichenden Studien. ***Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.***

Beschreiben Sie die Verzerrungsaspekte der nicht randomisierten vergleichenden Studie auf Studienebene mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Beschreibung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-57: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien

Studie	**Zeitliche Parallelität der Gruppen**	**Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren**	**Verblindung**		**Ergebnisunabhängige Berichterstattung**	**Keine sonstigen Aspekte**
			Patient	**Behandelnde Personen**		
<Studie 1>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Studienebene.

Nicht zutreffend.

4.3.2.2.3 Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien

Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens aus nicht randomisierten vergleichenden Studien beruht. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Zeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-58: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen nicht randomisierten vergleichenden Studien

Studie	**<Mortalität>**	**<Gesundheits-bezogene Lebensqualität>**	**<Endpunkt>**	**<Endpunkt>**	**<Endpunkt>**
<Studie 1>	nein	ja	ja	ja	nein

4.3.2.2.3.1 <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-59: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	**Operationalisierung**
<Studie 1>	

Beschreiben Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-60: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

Studie	**Verblindung Endpunkterheber**	**Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**	**Ergebnisunabhängige Berichterstattung**	**Keine sonstigen Aspekte**
<Studie 1>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Endpunktebene.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die Ergebnisse der nicht randomisierten vergleichenden Studien gemäß den Anforderungen des TREND- bzw. des STROBE-Statements dar. Machen Sie dabei auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus nicht randomisierten vergleichenden Studien fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.2.2.3.2 Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien

Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen aus nicht randomisierten vergleichenden Studien. ***Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.2.***

Nicht zutreffend.

4.3.2.2.4 Liste der eingeschlossenen Studien – nicht randomisierte vergleichende Studien

Listen Sie alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen unter Angabe der im Dossier verwendeten Studienbezeichnung und der zugehörigen Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge).

Nicht zutreffend.

4.3.2.3 Weitere Untersuchungen

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn über die in den Abschnitten 4.3.1, 4.3.2.1 und 4.3.2.2 genannten Studien hinausgehende Untersuchungen als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen.

4.3.2.3.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung nach Untersuchungen, die nicht in den Abschnitten 4.3.1, 4.3.2.1 und 4.3.2.2 aufgeführt sind. ***Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.).*** *Benennen Sie für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie*

- *Studien des pharmazeutischen Unternehmers*
- *Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche*
- *Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken*
- *Studien aus der Suche auf der G-BA Internetseite*
- *Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten*

Nicht zutreffend.

4.3.2.3.2 Charakteristika der weiteren Untersuchungen

Charakterisieren Sie nachfolgend die weiteren Untersuchungen und bewerten Sie deren Verzerrungsaspekte.

Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.

Nicht zutreffend.

4.3.2.3.3 Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen

Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens aus weiteren Untersuchungen beruht. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Zeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-61: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen

Studie	**<Mortalität>**	**<Gesundheits-bezogene Lebensqualität>**	**<Endpunkt>**	**<Endpunkt>**	**<Endpunkt>**
<Studie 1>	nein	ja	ja	ja	nein

4.3.2.3.3.1 <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-62: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen

Studie	**Operationalisierung**
<Studie 1>	

Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die Ergebnisse der weiteren Untersuchungen gemäß den jeweils gültigen Standards für die Berichterstattung dar. Begründen Sie dabei die Auswahl des Standards für die Berichterstattung. Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus weiteren Untersuchungen fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.2.3.3.2 Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen

Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen aus weiteren Untersuchungen. ***Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.2.***

Nicht zutreffend.

4.3.2.3.4 Liste der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen

Listen Sie alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen unter Angabe der im Dossier verwendeten Studienbezeichnung und der zugehörigen Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge).

Nicht zutreffend.

4.4 Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens

4.4.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise

Legen Sie für alle im Dossier eingereichten Unterlagen die Evidenzstufe dar. Beschreiben Sie zusammenfassend auf Basis der in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 präsentierten Ergebnisse die Aussagekraft der Nachweise für einen Zusatznutzen unter Berücksichtigung der Studienqualität, der Validität der herangezogenen Endpunkte sowie der Evidenzstufe.

Zur Darstellung des Zusatznutzens von Luspatercept zur Behandlung von erwachsenen Patient:innen mit transfusionsabhängiger Anämie aufgrund von Niedrigrisiko-MDS mit Ringsideroblasten, die auf eine EPO-basierte Therapie nicht zufriedenstellend angesprochen haben oder dafür nicht geeignet sind, wurde im vorliegenden Dossier die Zulassungsstudie MEDALIST herangezogen.

Die Studie MEDALIST ist eine doppelblinde, randomisiert kontrolliert durchgeführte multizentrische Studie, in der die Sicherheit und Wirksamkeit von Luspatercept gegenüber Placebo, jeweils in Kombination mit BSC, untersucht wurde. In beiden Behandlungsarmen war im Rahmen von BSC eine bedarfsgerechte Transfusionstherapie mit EK in Kombination mit Eisenchelatoren erlaubt, sofern angezeigt. Eine bedarfsgerechte Transfusionstherapie mit EK in Kombination mit Eisenchelatoren entspricht der vom G-BA im Beratungsgespräch festgelegten zVT [45]. Die Studie MEDALIST wurde doppelblind durchgeführt. Die Aufrechterhaltung der Verblindung erfolgte unter anderem durch eine zur Luspatercept-Therapie analoge Placebo-Gabe.

Gemäß § 5 Absatz 6 des 5. Kapitels der VerfO entspricht die Studie MEDALIST als RCT der Evidenzstufe 1b. Darüber hinaus wurde das Verzerrungspotential sowohl auf Studien- als auch auf Endpunktebene als niedrig eingestuft.

Insgesamt ergibt sich somit auf Basis der hohen Evidenzstufe der Studie MEDALIST, des niedrigen Verzerrungspotentials und der Betrachtung patientenrelevanter Endpunkte eine hohe Aussagesicherheit der Ergebnisse. Dementsprechend wird die Evidenzlage als Hinweis für einen Zusatznutzen gewertet.

4.4.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß

Führen Sie die in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 beschriebenen Ergebnisse zum Zusatznutzen auf Ebene einzelner Endpunkte zusammen und leiten Sie ab, ob sich aus der Zusammenschau der Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten insgesamt ein Zusatznutzen des zu bewertenden Arzneimittels im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie ergibt. Berücksichtigen Sie dabei auch die Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext. Liegt ein Zusatznutzen vor, beschreiben Sie worin der Zusatznutzen besteht.

Stellen Sie die Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens dar, d. h., beschreiben und begründen Sie unter Berücksichtigung der in Abschnitt 4.4.1 dargelegten Aussagekraft der Nachweise die Ergebnissicherheit der Aussage zum Zusatznutzen.

Beschreiben Sie außerdem das Ausmaß des Zusatznutzens unter Verwendung folgender Kategorisierung (in der Definition gemäß AM-NutzenV):

- *erheblicher Zusatznutzen*
- *beträchtlicher Zusatznutzen*
- *geringer Zusatznutzen*
- *nicht quantifizierbarer Zusatznutzen*
- *kein Zusatznutzen belegbar*
- *der Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels ist geringer als der Nutzen der zweckmäßigen Vergleichstherapie*

Berücksichtigen Sie bei den Aussagen zum Zusatznutzen ggf. nachgewiesene Unterschiede zwischen verschiedenen Patientengruppen.

Die vorliegende Nutzenbewertung erfolgt auf Basis der randomisierten, kontrollierten Doppelblindstudie MEDALIST. Die demographischen und krankheitsspezifischen Charakteristika der eingeschlossenen Patient:innen sowie das Studiendesign legen eine gute Übertragbarkeit der Ergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext nahe.

Zur Bewertung des Zusatznutzens werden im vorliegenden Dossier in erster Linie Analysen zur primären Behandlungsphase von Woche 1–24 herangezogen, die gemäß Protokoll von allen Patient:innen durchlaufen werden sollte (ergänzende Auswertungen einschließlich der Extensionsphase sind im Ergebnisteil bzw. in Anhang 4-G berichtet). Tabelle 4-63 fasst die Ergebnisse der patientenrelevanten Endpunkte aus der Studie MEDALIST zusammen (Hauptanalysen).

Tabelle 4-63: Zusammenfassung der Therapieeffekte von Luspatercept

Studie MEDALIST **Endpunkt**	**Luspatercept + BSC vs. Placebo + BSC**[1]			**Ausmaß des Zusatznutzens**
	Effektschätzer [95-%-KI]		**p-Wert**	
Mortalität				
Todesfälle (Woche 1–24)	RR = 1,52 [0,32; 7,23]	↔	0,597	Nicht belegt
Morbidität				
Transfusionsfreiheit				**Beträchtlicher Zusatznutzen**
Transfusionsfreiheit über ≥ 24 Wochen (Woche 1–24)	RR = 9,84 [1,36; 71,31]	↑	**0,024**	
Regulation der Erythropoese (ergänzend dargestellt)				
Änderung der Hb-Werte (g/dl) bis Woche 24	MWD = 0,53 [0,34; 0,72]	↑	**< 0,001**	
Erreichen eines mHI-E (Woche 1–24)	RR = 4,44 [2,38; 8,30]	↑	**< 0,001**	
Kontrolle der Eisenüberladung (ergänzend dargestellt)				
Änderung des sFerritin-Spiegels (µg/l) bis Woche 24	MWD = -179,94 [-315,89; -44,00]	↑	**0,010**	
Symptomatik gemäß EORTC QLQ-C30[2]				Nicht belegt
Bewertungsrelevante Verbesserung zu Woche 25[3]				
Fatigue	RR = 0,59 [0,33; 1,04]	↔	0,070	
Übelkeit und Erbrechen	RR = 1,71 [0,67; 4,38]	↔	0,263	
Schmerz	RR = 0,86 [0,49; 1,50]	↔	0,591	
Dyspnoe	RR = 0,77 [0,45; 1,31]	↔	0,335	
Schlaflosigkeit	RR = 0,77 [0,47; 1,25]	↔	0,290	
Appetitminderung	RR = 1,21 [0,59; 2,46]	↔	0,602	
Obstipation	RR = 1,16 [0,67; 2,01]	↔	0,601	
Durchfall	RR = 0,84 [0,33; 2,15]	↔	0,718	
Finanzielle Schwierigkeiten	RR = 0,70 [0,32; 1,54]	↔	0,380	

Studie MEDALIST **Endpunkt**	**Luspatercept + BSC vs. Placebo + BSC[1]**			**Ausmaß des Zusatz-nutzens**
	Effektschätzer [95-%-KI]		**p-Wert**	
Bewertungsrelevante Verschlechterung zu Woche 25[3]				
Fatigue	RR = 1,47 [0,74; 2,90]	↔	0,271	
Übelkeit und Erbrechen	RR = 1,19 [0,51; 2,74]	↔	0,690	
Schmerz	RR = 0,99 [0,56; 1,73]	↔	0,962	
Dyspnoe	RR = 1,56 [0,81; 3,01]	↔	0,186	
Schlaflosigkeit	RR = 0,53 [0,30; 0,93]	↑	**0,028**	
Appetitminderung	RR = 1,06 [0,53; 2,14]	↔	0,860	
Obstipation	RR = 1,42 [0,54; 3,76]	↔	0,477	
Durchfall	RR = 1,59 [0,57; 4,40]	↔	0,376	
Finanzielle Schwierigkeiten	RR = 0,83 [0,30; 2,28]	↔	0,719	
Gesundheitsbezogene Lebensqualität[2]				
Lebensqualität gemäß EORTC QLQ-C30				Nicht belegt
Bewertungsrelevante Verbesserung zu Woche 25[3]				
Körperliche Funktion	RR = 0,66 [0,34; 1,30]	↔	0,231	
Rollenfunktion	RR = 0,82 [0,50; 1,34]	↔	0,425	
Emotionale Funktion	RR = 0,81 [0,41; 1,59]	↔	0,542	
Kognitive Funktion	RR = 1,01 [0,58; 1,76]	↔	0,968	
Soziale Funktion	RR = 0,76 [0,45; 1,30]	↔	0,322	
Globaler Gesundheitsstatus	RR = 1,24 [0,69; 2,25]	↔	0,476	
Bewertungsrelevante Verschlechterung zu Woche 25[3]				
Körperliche Funktion	RR = 3,42 [1,08; 10,83]	↓	**0,037**	
Rollenfunktion	RR = 0,90 [0,58; 1,41]	↔	0,652	
Emotionale Funktion	RR = 0,99 [0,57; 1,72]	↔	0,973	
Kognitive Funktion	RR = 0,83 [0,50; 1,36]	↔	0,458	
Soziale Funktion	RR = 1,10 [0,68; 1,79]	↔	0,687	
Globaler Gesundheitsstatus	RR = 1,47 [0,80; 2,67]	↔	0,213	

Studie MEDALIST **Endpunkt**	**Luspatercept + BSC vs. Placebo + BSC[1]**			**Ausmaß des Zusatz-nutzens**
	Effektschätzer [95-%-KI]		**p-Wert**	
Sicherheit[4]				
UE-Hauptkategorien (Woche 1–24)				Nicht belegt
Schwerwiegende UE (SUE)	RR = 1,25 [0,75; 2,08]	↔	0,395	
Schwere UE (CTCAE ≥ 3)	RR = 1,01 [0,70; 1,45]	↔	0,978	
Zum Therapieabbruch führende UE	RR = 1,54 [0,50; 4,79]	↔	0,454	
UE von besonderem Interesse (Woche 1–24)				
Prämaligne Erkrankungen	RR = 0,17 [0,02; 1,80]	↔	0,140	
Malignitäten	RR = 2,15 [0,25; 18,12]	↔	0,483	
Progression in ein Hochrisiko-MDS	RR = 0,25 [0,01; 4,65][5]	↔	0,352[5]	
Progression in eine AML	RR = 1,12 [0,11; 11,29]	↔	0,924	

Finaler Datenschnitt vom 26. November 2020.
↑ Signifikanter Effekt zugunsten von Luspatercept; ↔ Kein signifikanter Effekt
↓ Signifikanter Effekt zuungunsten von Luspatercept
[1] BSC umfasste insbesondere die regelmäßige, bedarfsgerechte Transfusionstherapie mit Erythrozytenkonzentraten ggf. in Kombination mit einer Eisenchelattherapie.
[2] Symptomatik und Lebensqualität wurden auf Basis der HRQoL-Population analysiert, welche alle Studienteilnehmer:innen umfasst, die zu Baseline und zu mindestens einem Zeitpunkt im Studienverlauf eine Erhebung aufwiesen.
[3] Eine bewertungsrelevante Verbesserung/Verschlechterung entspricht einer Responseschwelle von 15 % der Skalen-spannweite
[4] Die Sicherheitsendpunkte wurden auf Basis der Safety-Population analysiert, welche alle randomisierten Studienteilnehmer:innen umfasst, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. Studienteilnehmer:innen wurden dem Behandlungsarm zugeordnet, deren Behandlung sie auch tatsächlich erhalten haben.
[5] RR aufgrund von Nullzellen nicht berechenbar. Der Schätzer wurde behelfsweise mit einer Behandlungsarm-spezifischen Nullzellkorrektur ohne Berücksichtigung der Stratifizierungsfaktoren bestimmt [5, 6]

AML: Akute myeloische Leukämie; BSC: *Best Supportive Care*; CTCAE: *Common Terminology Criteria for Adverse Events*; EK: Erythrozytenkonzentrat; EORTC QLQ-C30: *European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality-of-Life Questionnaire Core Module*; Hb: Hämoglobin; MDS: Myelodysplastische Syndrome; seit 2022: Myelodysplastische Neoplasien (gemäß WHO-Kriterien); mHI-E: *Modified Hematologic Improvement-Erythroid*; MWD: Mittelwertdifferenz; HRQoL: *Health-Related Quality of Life* (gesundheitsbezogene Lebens-qualität); KI: Konfidenz-intervall; N.A.: nicht angegeben, nicht erreicht oder nicht berechnet; RR: Relatives Risiko; sFerritin: Serum-Ferritin; SUE: Schwerwiegendes UE; UE: Unerwünschtes Ereignis

Bezogen auf die einzelnen Endpunktkategorien ist das Ausmaß des Zusatznutzens für Luspatercept zur Behandlung von erwachsenen Patient:innen 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, maßgeblich wie folgt begründet:

Mortalität

Bei der Mortalität ergab sich weder im Zeitraum bis Woche 24 noch unter Berücksichtigung der gesamten Beobachtungsdauer bis Studienende ein Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Für die Endpunktkategorie Mortalität ist ein Zusatznutzen von Luspatercept gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT) somit nicht belegt.

Morbidität

In der Endpunktkategorie Morbidität wurde der Zusatznutzen anhand der patientenrelevanten Endpunkte *Transfusionsfreiheit* und *Symptomatik gemäß EORTC QLQ-C30* bewertet. Klinisch relevante Parameter der Anämie (mHI-E und Hb-Werte) und der Eisenüberladung (sFerritin), die im vorliegenden Anwendungsgebiet einen besonderen Stellenwert haben, werden ebenfalls ergänzend berichtet.

Erreichen einer Transfusionsfreiheit und Linderung der Anämie

Der Anteil der Patient:innen, die über die gesamte primäre Behandlungsphase von 24 Wochen eine vollständige Transfusionsfreiheit erreichten, war unter Luspatercept statistisch signifikant höher als unter Placebo (RR [95-%-KI]: 9,84 [1,36; 71,31], p = 0,024). In diesem Zeitraum benötigten 13,1 % der Patient:innen im Luspatercept-Arm und 1,3 % der Patient:innen im Placebo-Arm keine Transfusionen. Weitere Zusatzanalysen zeigten, dass auch Patient:innen, die in diesem Zeitraum keine vollständige Transfusionsfreiheit erreichten, unter Luspatercept dennoch häufiger von einer Transfusionsfreiheit, die zumindest 8, 12 und 16 Wochen andauerte, profitierten. Darüber hinaus zeigte sich unter Berücksichtigung des weiteren Behandlungsverlaufs nach Woche 24 in Bezug auf eine längerfristige Vermeidung von Transfusionen über mindestens 48 Wochen ebenfalls eine signifikante Verbesserung unter Luspatercept gegenüber Placebo (20,3 % vs. 2,6 %). Somit benötigte gut ein Fünftel der Patient:innen während der Behandlung mit Luspatercept für einen Mindestzeitraum von einem knappen Jahr gar keine Transfusionen.

Diese signifikanten Vorteile gingen unter Luspatercept mit einer Erhöhung und anhaltenden Stabilisierung der Hb-Werte einher. Im Mittel ergab sich über die Behandlungsphase bis Woche 24 im Luspatercept-Arm ein Anstieg der Hb-Werte um 1,19 g/dl, während es im Placebo-Arm lediglich ein Anstieg um 0,66 g/dl war (mittlere Differenz [95-%-KI]: 0,53 [0,34; 0,72]; p < 0,001). Der Anstieg des mittleren Hb-Werts konnte bereits innerhalb des ersten Behandlungszyklus mit Luspatercept verzeichnet werden und blieb über die gesamte Studiendauer stabil bestehen.

Bestätigt werden die Ergebnisse zusätzlich durch einen signifikanten Vorteil beim mHI-E (RR [95-%-KI]: 4,44 [2,38; 8,30]; p < 0,001). Dieser Endpunkt basiert auf den vom IWG definierten Kriterien zum erythroiden Ansprechen (*Hematologic Improvement – Erythroid*), welche zur Bewertung des Therapieansprechens in klinischen Studien im vorliegenden Anwendungsgebiet einen besonderen Stellenwert aufweisen, da sie sowohl relevante Reduktionen der Transfusionslast als auch Verbesserungen der Hb-Werte einbeziehen.

Die Vermeidung von Transfusionen und die gleichzeitige Verbesserung der Erythropoese, welche sich in stabil erhöhten Hb-Werten widerspiegelt, stellen eine beträchtliche Verbesserung des therapierelevanten Nutzens dar, die mit wichtigen klinisch relevanten und für die Patient:innen bedeutenden sowie spürbaren Verbesserungen ihres Zustands einhergehen kann:

- Erstens bedeutet jede Vermeidung von Transfusionen für die Patient:innen nicht nur eine Reduktion des Risikos von teils schwerwiegenden transfusionsbedingten Nebenwirkungen, sondern führt gleichzeitig auch zu einer Verminderung von Belastungen und potenziellen Folgekomplikationen der transfusionsbedingten Eisenaufnahme (Vermeidung einer sekundären Hämosiderose). Das Erreichen einer Transfusionsfreiheit kann somit als potenziell relevanter Faktor für die langfristige Prognose der Patient:innen betrachtet werden.

- Zweitens ermöglicht die Steigerung und Stabilisierung der Hb-Werte (Verbesserung der Erythropoese) nicht nur das Erreichen einer Transfusionsfreiheit und/oder eine Reduktion der Transfusionslast, sondern kann des Weiteren auch eine Linderung der Anämie-assoziierten Symptomatik bewirken, wodurch der Allgemeinzustand der oftmals älteren, komorbiden MDS-Patient:innen verbessert werden kann.

- Drittens gehen die Vermeidung von Transfusionen und die verbesserte Kontrolle der Anämie für MDS-Patient:innen auch mit einer psychosozialen Entlastung sowie einem spürbaren Zeitgewinn einher: Die Patient:innen können ihren Alltag wieder selbstbestimmter und flexibler gestalten, indem sie seltener auf die Hilfe anderer Personen angewiesen sind, wodurch ihre Lebensqualität und Autonomie aufrechterhalten wird.

Die Vermeidung von Transfusionen, insbesondere das Erreichen einer langfristigen Transfusionsfreiheit (≥ 24 Wochen), stellt im vorliegenden Indikationsgebiet ein wichtiges, patientenrelevantes Therapieziel dar. Signifikante Effekte bei diesem Endpunkt sind deshalb geeignet und hinreichend, um im vorliegenden Anwendungsgebiet einen Zusatznutzen zu begründen.

Die Relevanz einer nachhaltigen Vermeidung von Transfusionen für häufig transfundierte Patient:innen wurde durch den G-BA in vorangegangenen Verfahren der frühen Nutzenbewertung in Bezug auf Situationen bestätigt, in denen gleichzeitig mit dem Verzicht auf Transfusionen eine Kontrolle der Anämie und von Anämie-bedingten Symptomen erreicht werden kann [7-9].

Neben den patientenrelevanten Vorteilen, die sich durch die Vermeidung von Transfusionen ergeben, ist außerdem ein restriktiver Einsatz von Blutprodukten entsprechend den Empfehlungen der Bundesärztekammer (BÄK) gefordert. Sowohl in deren Querschnitts-Leitlinie zur Therapie mit Blutkomponenten und Plasmaderivaten als auch in der Richtlinie Hämotherapie wird die besondere Relevanz der Vermeidung und Reduzierung von EK-Transfusionen betont [10, 11]. Vor jeder Substitutionsbehandlung mit Blutprodukten sollte die Möglichkeit anderer

Maßnahmen zur Behebung chronischer oder akuter Mangelzustände geprüft und solche gegebenenfalls bevorzugt eingesetzt werden.

Zusammenfassend ermöglicht die Therapie mit Luspatercept das Erreichen einer langfristigen Transfusionsfreiheit bei gleichzeitig stabiler Erhöhung der Hb-Werte, wodurch sich klinisch relevante und für die Patient:innen spürbare Verbesserungen ihres Zustands ergeben.

Kontrolle der Eisenüberladung (ergänzend dargestellt)

Unter Luspatercept zeigte sich in der primären Behandlungsphase bis einschließlich Woche 24 in Bezug auf die Änderung des sFerritin-Spiegels ein statistisch signifikanter Vorteil gegenüber Placebo (mittlere Differenz [95-%-KI]: -179,94 µg/l [-315,89; -44,00]; p = 0,010). In Bezug auf den Bedarf an Eisenchelatoren ergab sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Die Kontrolle der Eisenüberladung ist im vorliegenden Indikationsgebiet von großer klinischer Bedeutung für die Patient:innen. Die Ergebnisse zur Änderung des sFerritin-Spiegels weisen auf positive Auswirkungen der Therapie mit Luspatercept hin und veranschaulichen die Möglichkeit durch die Vermeidung von EK-Transfusionen unter Luspatercept, die transfusionsbedingte Eisenüberladung und das damit einhergehende Risiko Siderose-bedingter Morbidität und Mortalität zu reduzieren.

Symptomatik gemäß EORTC QLQ-C30

Bei der Symptomatik gemäß EORTC QLQ-C30 ergaben sich insgesamt keine relevanten Unterschiede zwischen den Studienarmen.

In Bezug auf den Anteil der Patient:innen mit einer bewertungsrelevanten Verbesserung zu Woche 25 zeigte sich bei keiner der neun Symptomskalen ein signifikanter Unterschied zwischen Luspatercept und Placebo. In Bezug auf den Anteil der Patient:innen mit einer bewertungsrelevanten Verschlechterung zu Woche 25 ergab sich lediglich bei der Symptomskala „Schlaflosigkeit“ ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen, demzufolge der Anteil der Patient:innen mit einer Verschlechterung der Schlaflosigkeit zu Woche 25 unter Luspatercept geringer ausfiel als unter Placebo (RR [95-%-KI]: 0,53 [0,30; 0,93], p = 0,028). Dieser Unterschied zeigte sich allerdings nicht in einer Sensitivitätsanalyse, bei der fehlende Werte imputiert wurden, weshalb er mit Unsicherheit behaftet bleibt.

Insgesamt wird auf Basis der Ergebnisse nicht von relevanten Unterschieden in der patienten-berichteten Symptomatik ausgegangen.

Fazit Morbidität

Zusammengenommen führt die Behandlung mit Luspatercept im Vergleich zur zVT zu bedeutenden Vorteilen in Bezug auf die langfristige Vermeidung von Transfusionen in Verbindung mit einer anhaltenden Linderung der Anämie durch stabil erhöhte Hb-Werte sowie positiven Auswirkungen auf die Verminderung einer Eisenüberladung.

Für die Endpunktkategorie **Morbidität** besteht daher ein **beträchtlicher Zusatznutzen** von Luspatercept gegenüber der zVT.

Lebensqualität

Bei der Lebensqualität gemäß EORTC QLQ-C30 ergaben sich insgesamt keine relevanten Unterschiede zwischen den Studienarmen.

In Bezug auf den Anteil der Patient:innen mit einer bewertungsrelevanten Verbesserung zu Woche 25 zeigte sich bei keiner der sechs Funktionsskalen ein signifikanter Unterschied zwischen Luspatercept und Placebo. In Bezug auf den Anteil der Patient:innen mit einer bewertungsrelevanten Verschlechterung zu Woche 25 ergab sich lediglich bei der Funktionsskala „körperliche Funktion“ ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen, demzufolge der Anteil der Patient:innen mit einer Verschlechterung der körperlichen Funktion zu Woche 25 unter Placebo geringer ausfiel als unter Luspatercept (RR [95-%-KI]: 3,42 [1,08; 10,83], p = 0,037). Dieser Unterschied zeigte sich allerdings nicht in einer Sensitivitätsanalyse, bei der fehlende Werte imputiert wurden, weshalb er mit Unsicherheit behaftet bleibt.

Insgesamt ergaben sich bei der Lebensqualität gemäß EORTC QLQ-C30 keine relevanten Unterschiede zwischen den Studienarmen. Für die Endpunktkategorie Lebensqualität ist ein Zusatznutzen von Luspatercept gegenüber der zVT somit nicht belegt.

Sicherheit

In Bezug auf die Gesamtraten der UE zeigten sich keine Unterschiede zwischen den Studienarmen – weder insgesamt, noch bei den SUE, den schweren UE oder den zum Therapieabbruch führenden UE.

Als präspezifizierte UE-Kategorien (UE von besonderem Interesse) wurden in der Studie MEDALIST prämaligne Erkrankungen und Malignitäten (einschließlich Progression in ein Hochrisiko-MDS oder in eine AML) betrachtet. Auch bei diesen Ereignissen ergaben sich keine Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen. Auf Ebene der SOC wurden darüber hinaus lediglich bei den „Gastrointestinalen Erkrankungen“ und den „Erkrankungen des Nervensystems“ Unterschiede zwischen den Studienarmen festgestellt (zuungunsten von Luspatercept), die jedoch ihrer Größenordnung entsprechend als geringfügig zu betrachten sind.

Signifikante Unterschiede auf Ebene einzelner PT oder hinsichtlich schwerer oder schwerwiegender Ereignisse liegen nicht vor.

Fazit Sicherheit

Insgesamt ergaben sich aus den betrachteten Auswertungen der Studie MEDALIST keine relevanten Unterschiede zwischen Luspatercept und Placebo. Somit ergibt sich in Bezug auf UE im Vergleich von Luspatercept zu Placebo ein ausgewogenes Bild, so dass ein annehmbares Sicherheits- und Verträglichkeitsprofil vorliegt. Für die Endpunktkategorie Sicherheit ist ein Zusatznutzen von Luspatercept gegenüber der zVT somit nicht belegt.

Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen

Die MDS sind seltene Erkrankungen des blutbildenden Systems im Knochenmark mit einer erheblichen Krankheitslast und Beeinträchtigung der Lebensqualität. Dabei spielen sowohl erkrankungsbedingte als auch therapiebedingte, d. h. transfusionsbedingte klinische und psychosoziale Komplikationen, eine große Rolle. Im Zentrum aller Komplikationen steht die Anämie infolge der ineffektiven Erythropoese aufgrund des vorliegenden Erythrozyten-Reifungs-Defekts.

Vor der Markteinführung von Luspatercept standen für MDS-Patient:innen, die für einen potentiell kurativen Therapieansatz nicht infrage kommen und bei denen eine EPO-Therapie versagt hat oder die dafür nicht geeignet sind, keine weiteren zugelassenen Behandlungsalternativen – mit Ausnahme der supportiven Transfusionstherapie mit EK, ggf. in Kombination mit Eisenchelatoren – zur Verfügung. Somit gab es für Patient:innen im Anwendungsgebiet der Niedrigrisiko-MDS einen großen therapeutischen Bedarf nach einem Arzneimittel, das den Erythrozyten-Reifungs-Defekt adressiert, mit einer Erhöhung und Stabilisierung der Hb-Werte die Anämie lindert und so eine langfristige Transfusionsunabhängigkeit ermöglicht. MDS-Patient:innen leiden insgesamt unter einer hohen Krankheitslast infolge niedriger Hb-Werte, entsprechenden Anämie-assoziierten Symptomen und der dauerhaften sowie zeitintensiven Transfusionstherapie, die wiederum mit Nebenwirkungen und Folgekomplikationen einhergehen kann. Zudem verschlechtert sich infolge des progredienten Verlaufs der Erkrankung die Anämie und der Transfusionsbedarf steigt tendenziell an. Die regelmäßige Transfusionstherapie stellt eine immer größer werdende Belastung für die Betroffenen dar, die insbesondere auch aufgrund ihres fortgeschrittenen Alters häufig bereits durch weitere Komorbiditäten eingeschränkt werden.

Neben dem therapeutischen Bedarf der Patient:innen besteht auch ein großer gesellschaftlicher Bedarf nach einem Arzneimittel, durch welches der Verbrauch von Transfusionen mit Blutprodukten reduziert werden kann. So fordert auch die BÄK in ihren Leitlinien einen restriktiven Einsatz bei Substitutionsbehandlungen mit Blutprodukten – alternative Therapien sollten, wenn möglich, bevorzugt eingesetzt werden.

Die Therapie mit Luspatercept, als erstem Vertreter der neuen Wirkstoffklasse der **Erythrozyten-Reifungs-Aktivatoren** (ERA) und damit die erste aktive, medikamentöse Therapie zur Behandlung der Anämie bei Erwachsenen mit 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, adressiert gezielt den der Anämie zugrundeliegenden Erythrozyten-Reifungs-Defekt und führt somit zu einer Steigerung und langfristigen Stabilisierung der Hb-Werte und Linderung der Anämie, wodurch insbesondere Transfusionen und potenzielle Folgekomplikationen vermieden werden können. Damit deckt Luspatercept den großen therapeutischen und gesellschaftlichen Bedarf im vorliegenden Anwendungsgebiet. Der Nutzen und Zusatznutzen von Luspatercept in der Behandlung von Patient:innen mit Niedrigrisiko-MDS spiegelt sich zudem in der Empfehlung aktueller Leitlinien im Anwendungsgebiet wider.

Die Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und Zusatznutzen von Luspatercept beruhen auf der doppelblinden, randomisiert kontrollierten Zulassungsstudie MEDALIST. Gemäß § 5 Absatz 6 des 5. Kapitels der VerfO entspricht die Studie MEDALIST als RCT der Evidenzstufe 1b. Das Verzerrungspotenzial der Studie wurde sowohl auf Ebene der Studie als auch auf Ebene der betrachteten Endpunkte als niedrig eingestuft. Insgesamt ist somit von einer hohen Aussagesicherheit der Evidenz auszugehen, sodass basierend auf den Ergebnissen Zusatznutzenaussagen auf Ebene eines **Hinweises** abgeleitet werden können.

Für die Gesamtschau des Zusatznutzens sind folgende Ergebnisse sowie Therapieeffekte von Luspatercept in der Behandlung von Patient:innen mit Niedrigrisiko-MDS relevant:

- Ein signifikanter Vorteil in Hinblick auf das Erreichen einer langfristigen **Transfusionsfreiheit**.

  Dies bedeutet für die Patient:innen zum einen eine Reduktion von teils schwerwiegenden Transfusionsrisiken sowie von Belastungen und potenziellen Folgekomplikationen der transfusionsbedingten Eisenaufnahme (sekundäre Hämosiderose) und zum anderen eine psychosoziale Entlastung sowie einen spürbaren Zeitgewinn in Verbindung mit einer höheren Autonomie.

- Eine Verbesserung der Erythropoese, einhergehend mit einer **Steigerung und langfristigen Stabilisierung der Hb-Werte** sowie einer stabilen **Aufrechterhaltung der Lebensqualität** bei gleichzeitiger Vermeidung von Transfusionen.

- Ein annehmbares Sicherheits- und Verträglichkeitsprofil.

In der Gesamtschau zeigt sich durch Luspatercept eine beträchtliche Verbesserung des therapierelevanten Nutzens, begründet in signifikanten und spürbaren Behandlungsunterschieden, die einer beträchtlichen Verbesserung der Morbidität der Patient:innen entsprechen. **Insgesamt** ergibt sich für die Behandlung von erwachsenen Patient:innen 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, auf Basis der Ergebnisse der Studie MEDALIST ein **Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen von Luspatercept** gegenüber der zVT.

4.4.3 Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht

Geben Sie auf Basis der in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 beschriebenen Ergebnisse und unter Berücksichtigung des in Abschnitt 4.4.2 dargelegten Zusatznutzens sowie dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß in der nachfolgenden Tabelle an, für welche Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht. Benennen Sie das Ausmaß des Zusatznutzens in Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Fügen Sie für jede Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-64: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens

Bezeichnung der Patientengruppen	Ausmaß des Zusatznutzens
Erwachsene 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	Beträchtlicher Zusatznutzen
EPO: Erythropoetin; MDS: Myelodysplastische Syndrome; seit 2022: Myelodysplastische Neoplasien (gemäß WHO-Kriterien)	

4.5 Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte

4.5.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche

Sofern mit dem Dossier indirekte Vergleiche (Abschnitt 4.3.2.1) eingereicht wurden, begründen Sie dies. Begründen Sie dabei auch, warum sich die ausgewählten Studien jeweils für einen indirekten Vergleich gegenüber dem zu bewertenden Arzneimittel und damit für den Nachweis eines Zusatznutzens durch indirekten Vergleich eignen.

Nicht zutreffend.

4.5.2 Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen

Sofern mit dem Dossier nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) oder weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) eingereicht wurden, nennen Sie die Gründe, nach denen es unmöglich oder unangemessen ist, zu den in diesen Studien bzw. Untersuchungen behandelten Fragestellungen Studien höchster Evidenzstufe (randomisierte klinische Studien) durchzuführen oder zu fordern.

Nicht zutreffend.

4.5.3 Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen

Falls aus Ihrer Sicht valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten zum Zeitpunkt der Bewertung noch nicht vorliegen können, begründen Sie dies.

Nicht zutreffend.

4.5.4 Verwendung von Surrogatendpunkten

Die Verwendung von Surrogatendpunkten bedarf einer Begründung (siehe Abschnitt 4.5.3). Zusätzlich soll dargelegt werden, ob und warum die verwendeten Surrogatendpunkte im betrachteten Kontext valide Surrogatendpunkte darstellen bzw. Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten zulassen.

Eine Validierung von Surrogatendpunkten bedarf in der Regel einer Meta-Analyse von Studien, in denen sowohl Effekte auf den Surrogatendpunkt als auch Effekte auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt untersucht wurden (Burzykowski 2005[18], Molenberghs 2010[19]). Diese Studien müssen bei Patientenkollektiven und Interventionen durchgeführt worden sein, die Aussagen für das dem vorliegenden Antrag zugrundeliegende Anwendungsgebiet und das zu bewertende Arzneimittel sowie die Vergleichstherapie erlauben.

Eine Möglichkeit der Verwendung von Surrogatendpunkten ohne abschließende Validierung stellt die Anwendung des Konzepts eines sogenannten Surrogate-Threshold-Effekts (STE) (Burzykowski 2006[20]) dar. Daneben besteht die Möglichkeit einer Surrogatvalidierung in der quantitativen Betrachtung geeigneter Korrelationsmaße von Surrogatendpunkt und interessierendem patientenrelevanten Endpunkt („individuelle Ebene“) sowie von Effekten auf den Surrogatendpunkt und Effekten auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt („Studienebene“). Dabei ist dann zu zeigen, dass die unteren Grenzen der entsprechenden 95%- Konfidenzintervalle für solche Korrelationsmaße ausreichend hoch sind. Die Anwendung alternativer Methoden zur Surrogatvalidierung (siehe Weir 2006[21]) soll ausreichend begründet werden, insbesondere dann, wenn als Datengrundlage nur eine einzige Studie verwendet werden soll.

Berichten Sie zu den Studien zur Validierung oder zur Begründung für die Verwendung von Surrogatendpunkten mindestens folgende Informationen:

– Patientenpopulation
– Intervention
– Kontrolle
– Datenherkunft
– verwendete Methodik
– entsprechende Ergebnisse (abhängig von der Methode)
– Untersuchungen zur Robustheit
– ggf. Untersuchungen zur Übertragbarkeit

Sofern Sie im Dossier Ergebnisse zu Surrogatendpunkten eingereicht haben, benennen Sie die Gründe für die Verwendung von Surrogatendpunkten. Beschreiben Sie, ob und warum die verwendeten Surrogatendpunkte im betrachteten Kontext valide Surrogatendpunkte darstellen bzw. Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten zulassen.

Nicht zutreffend.

[18] Burzykowski T (Ed.): The evaluation of surrogate endpoints. New York: Springer; 2005.
[19] Molenberghs G, Burzykowski T, Alonso A, Assam P, Tilahun A, Buyse M: A unified framework for the evaluation of surrogate endpoints in mental-health clinical trials. Stat Methods Med Res 2010; 19(3): 205-236.
[20] Burzykowski T, Buyse M. Surrogate threshold effect: an alternative measure for meta-analytic surrogate endpoint validation. Pharm Stat 2006; 5(3): 173-186.
[21] Weir CJ, Walley RJ. Statistical evaluation of biomarkers as surrogate endpoints: a literature review. Stat Med 2006; 25(2): 183-203.

4.6 Referenzliste

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge), die Sie im vorliegenden Dokument 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. Khoury JD, Solary E, Abla O, Akkari Y, Alaggio R, Apperley JF, et al. (2022): The 5th edition of the World Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumours: Myeloid and Histiocytic/Dendritic Neoplasms. Leukemia; 36(7):1703-19.
2. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e. V. (DGHO) (2023): Myelodysplastische Neoplasien (Myelodysplastische Syndrome). [Zugriff: 16.04.2023]. URL: https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/myelodysplastische-neoplasien-myelodysplastische-syndrome-mds/@@guideline/html/index.html.
3. 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.
4. European Medicines Agency - Committee for Orphan Medicinal Products (2020): Orphan Maintenance Assessment Report Reblozyl (luspatercept). [Zugriff: 28.03.2023]. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/orphan-maintenance-report/reblozyl-orphan-maintenance-assessment-report-initial-authorisation_en.pdf.
5. Sweeting MJ, Sutton AJ, Lambert PC (2004): What to add to nothing? Use and avoidance of continuity corrections in meta-analysis of sparse data. Stat Med; 23(9):1351-75.
6. Diamond GA, Bax L, Kaul S (2007): Uncertain effects of rosiglitazone on the risk for myocardial infarction and cardiovascular death. Ann Intern Med; 147(8):578-81.
7. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2021): Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V: Venetoclax (Neues Anwendungsgebiet: Akute Myeloische Leukämie, Kombinationstherapie, Erstlinie). [Zugriff: 24.11.2022]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-5156/2021-12-02_AM-RL-XII_Venetoclax_D-696_BAnz.pdf.
8. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2021): Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V. Glasdegib (Akute myeloische Leukämie (AML), Kombination mit Cytarabin (LDAC)). [Zugriff: 24.11.2022]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-7314/2021-02-18_AM-RL-XII_Glasdegib_D-565_TrG.pdf.
9. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2022): Tragende Gründe zum 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). Pegcetacoplan (Paroxysmale Nächtliche Hämoglobinurie, vorbehandelte Patienten). [Zugriff: 24.11.2022]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-8820/2022-09-15_AM-RL-XII_Pegcetacoplan_D-770_TrG.pdf.
10. 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.

11. 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.
12. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit (IQWiG) (2022): Allgemeine Methoden. Version 6.1 vom 24.01.2022. [Zugriff: 20.09.2022]. URL: https://www.iqwig.de/methoden/allgemeine-methoden-v6-1.pdf.
13. 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.
14. Fenaux P, Haase D, Santini V, Sanz GF, Platzbecker U, Mey U, et al. (2021): Myelodysplastic syndromes: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol; 32(2):142-56.
15. Cheson BD, Greenberg PL, Bennett JM, Lowenberg B, Wijermans PW, Nimer SD, et al. (2006): Clinical application and proposal for modification of the International Working Group (IWG) response criteria in myelodysplasia. Blood; 108(2):419-25.
16. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2019): Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV Beratungsanforderung 2019-B-054 Luspatercept zur Behandlung von Anämie aufgrund Myelodysplastischen Syndromen.
17. Platzbecker U, Hofbauer LC, Ehninger G, Holig K (2012): The clinical, quality of life, and economic consequences of chronic anemia and transfusion support in patients with myelodysplastic syndromes. Leukemia research; 36(5):525-36.
18. Balducci L (2006): Transfusion independence in patients with myelodysplastic syndromes: impact on outcomes and quality of life. Cancer; 106(10):2087-94.
19. 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. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology; 25(23):3503-10.
20. Malcovati L, Porta MG, Pascutto C, Invernizzi R, Boni M, Travaglino 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 : official journal of the American Society of Clinical Oncology; 23(30):7594-603.
21. Harnan S, Ren S, Gomersall T, Everson-Hock ES, Sutton A, Dhanasiri S, et al. (2016): Association between Transfusion Status and Overall Survival in Patients with Myelodysplastic Syndromes: A Systematic Literature Review and Meta-Analysis. Acta Haematol; 136(1):23-42.
22. de Swart L, Crouch S, Hoeks M, Smith A, Langemeijer S, Fenaux P, et al. (2020): Impact of red blood cell transfusion dose density on progression-free survival in patients with lower-risk myelodysplastic syndromes. Haematologica; 105(3):632-9.
23. Santini V, Fenaux P, Zeidan AM, Komrokji RS, Buckstein R, Oliva EN, et al. (2022): Overall Survival and Progression-Free Survival of Patients Following Luspatercept Treatment in the MEDALIST Trial. Blood; 140(Supplement 1):4079-81.

24. Paul Ehrlich Institut (PEI) (2021): Hämovigilanzbericht des Paul-Ehrlich-Instituts 2020 Auswertung der Meldungen von schwerwiegenden Reaktionen und Zwischenfällen nach § 63i AMG. [Zugriff: 12.12.2022]. URL: https://www.pei.de/SharedDocs/Downloads/DE/newsroom/pflichtberichte/haemovigilanzberichte/haemovigilanz-bericht-2020.pdf?__blob=publicationFile&v=4.
25. Vamvakas EC, Blajchman MA (2009): Transfusion-related mortality: the ongoing risks of allogeneic blood transfusion and the available strategies for their prevention. Blood; 113(15):3406-17.
26. National Comprehensive Cancer Network (NCCN) (2022): NCCN Guidelines Myelodysplastic Syndromes. Version 1.2023. [Zugriff: 21.11.2022]. URL: https://www.nccn.org/guidelines/guidelines-detail?category=1&id=1446.
27. Gattermann N (2018): Iron overload in myelodysplastic syndromes (MDS). Int J Hematol; 107(1):55-63.
28. Malcovati L, Della Porta MG, Strupp C, Ambaglio I, Kuendgen A, Nachtkamp K, et al. (2011): Impact of the degree of anemia on the outcome of patients with myelodysplastic syndrome and its integration into the WHO classification-based Prognostic Scoring System (WPSS). Haematologica; 96(10):1433-40.
29. Abetz L, Baladi JF, Jones P, Rofail D (2006): The impact of iron overload and its treatment on quality of life: results from a literature review. Health Qual Life Outcomes; 4:73.
30. Killick SB (2017): Iron chelation therapy in low risk myelodysplastic syndrome. Br J Haematol; 177(3):375-87.
31. Shammo JM, Komrokji RS (2018): Clinical consequences of iron overload in patients with myelodysplastic syndromes: the case for iron chelation therapy. Expert Rev Hematol; 11(7):577-86.
32. Novartis Pharma GmbH (2006): EXJADE® Filmtabletten; Fachinformation. Stand: August 2022 [Zugriff: 19.03.2023]. URL: http://www.fachinfo.de.
33. Novartis Pharma GmbH (2003): Desferal ® 0,5 g, Pulver zur Herstellung einer Injektions- oder Infusionslösung.; Fachinformation. Stand: Juni 2021 [Zugriff: 12.12.2022]. URL: http://www.fachinfo.de.
34. Haferlach T, Gattermann N, Giagounidis A (2021): Myelodysplastische Syndrome von A bis Z. Thieme Verlag Stuttgart.
35. 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.
36. Agberemi R, MDS UK Patient Support Group (2018): Impact of myelodysplastic syndrome and its treatment on quality of life in patients. [Zugriff: 31.01.2023]. URL: https://mdspatientsupport.org.uk/wp-content/uploads/2018/11/1111_MDS_Newsletter_Nov2018_FINAL.pdf.
37. Thomas ML (2012): The impact of myelodysplastic syndromes on quality of life: lessons learned from 70 voices. The Journal of Supportive Oncology; 10(1):37-44.
38. Blood and Beyond (2020): Rethinking blood use in Europe to improve outcomes for patients. [Zugriff: 20.04.2023]. URL: https://media.bloodandbeyond.com/wp-content/uploads/BloodandBeyond_Rethinking_blood_use_in_Europe.pdf.
39. Szende A, Schaefer C, Goss TF, Heptinstall K, Knight R, Lubbert M, et al. (2009): Valuation of transfusion-free living in MDS: results of health utility interviews with patients. Health Qual Life Outcomes; 7:81.

40. Oliva EN, Finelli C, Santini V, Poloni A, Liso V, Cilloni D, et al. (2012): Quality of life and physicians' perception in myelodysplastic syndromes. Am J Blood Res; 2(2):136-47.
41. Lucioni C, Finelli C, Mazzi S, Oliva EN (2013): Costs and quality of life in patients with myelodysplastic syndromes. Am J Blood Res; 3(3):246-59.
42. Stauder R, Yu G, Koinig KA, Bagguley T, Fenaux P, Symeonidis A, et al. (2018): Health-related quality of life in lower-risk MDS patients compared with age- and sex-matched reference populations: a European LeukemiaNet study. Leukemia; 32(6):1380-92.
43. Platzbecker U, Fenaux P, Ades L, Giagounidis A, Santini V, van de Loosdrecht AA, et al. (2019): Proposals for revised IWG 2018 hematological response criteria in patients with MDS included in clinical trials. Blood; 133(10):1020-30.
44. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2020): Mündliche Anhörung gemäß § 35 a Abs. 3 Satz 2 SGB V hier: Wirkstoff Luspatercept (D-561). [Zugriff: 22.03.2023]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/91-1031-572/2020-12-07_Wortprotokoll_Luspatercept_D-561.pdf.
45. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2023): Vorläufige Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV Beratungsanforderung 2022-B-338 MDS. VERTRAULICH.
46. Cheson BD, Bennett JM, Kantarjian H, Pinto A, Schiffer CA, Nimer SD, et al. (2000): Report of an international working group to standardize response criteria for myelodysplastic syndromes. Blood; 96(12):3671-4.
47. European Medicines Agency (EMA) (2013): Assessment report. Invented name: Revlimid. Procedure No. EMEA/H/C/000717/II/0056. [Zugriff: 19.09.2022]. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/revlimid-h-c-717-ii-0056-epar-assessment-report-variation_en.pdf.
48. Gattermann N (2012): Pathophysiological and clinical aspects of iron chelation therapy in MDS. Current pharmaceutical design; 18(22):3222-34.
49. Pinchon DJ, Stanworth SJ, Doree C, Brunskill S, Norfolk DR (2009): Quality of life and use of red cell transfusion in patients with myelodysplastic syndromes. A systematic review. Am J Hematol; 84(10):671-7.
50. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2019): Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V. Bewertung von Arzneimitteln für seltene Leiden nach § 35a Absatz 1 Satz 11 i.V.m. 5. Kapitel § 12 Nr. 1 Satz 2 VerfO. Wirkstoff: Brentuximab Vedotin (nAWG). Datum der Veröffentlichung: 17. Juni 2019. [Zugriff: 02.07.2019]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-3004/2019-03-15_Nutzenbewertung-G-BA_Brentuximab-Vediotin_D-449.pdf.
51. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2019): Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V. Bewertung von Arzneimitteln für seltene Leiden nach § 35a Absatz 1 Satz 11 i.V.m. 5. Kapitel § 12 Nr. 1 Satz 2 VerfO. Wirkstoff: Blinatumomab (AWG C). Datum der Veröffentlichung: 15. Mai 2019. [Zugriff: 02.07.2019]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2967/2019-02-15_Nutzenbewertung-G-BA_Blinatumomab-D-429.pdf.
52. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2018): Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Telotristatethyl (Karzinoid-Syndrom-bedingte Diarrhö). Vom 5.

April 2018. [Zugriff: 02.07.2019]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-3276/2018-04-05_AM-RL-XII_Telotristatethyl_D-318_BAnz.pdf.

53. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2018): Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Telotristatethyl. Vom 5. April 2018. [Zugriff: 02.07.2019]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-4915/2018-04-05_AM-RL-XII_Telotristatethyl_D-318_TrG.pdf.
54. Fayers PM, Aaronson NK, Bjordal K, Groenvold M, Curran D, Bottomley A, et al. (2001): The EORTC QLQ-C30 Scoring Manual (3rd Edition). [Zugriff: 24.04.2019]. URL: https://www.eortc.org/app/uploads/sites/2/2018/02/SCmanual.pdf.
55. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2020): Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Luspatercept (Myelodysplastische Syndrome (MDS)). [Zugriff: 12.12.2022]. URL: https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/572/.
56. Oliva E, Nobile F, Dimitrov B (2013): Development and validation of QOL-E© instrument for the assessment of health-related quality of life in myelodysplastic syndromes. Open Medicine; 8(6):835-44.
57. Celgene|Acceleron Pharma Inc (2016): ACE-536-MDS-001|2015-003454-41 - A Study of Luspatercept (ACE-536) to Treat Anemia Due to Very Low, Low, or Intermediate Risk Myelodysplastic Syndromes (MEDALIST) (NCT02631070). [Zugriff: 14.04.2023]. URL: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02631070?id=NCT02679144+OR+NCT02631070&draw=2&rank=2&load=cart
58. Celgene Corporation (2016): ACE-536-MDS-001 - A Phase 3, Double-Blind, Randomized Study To Compare The Efficacy And Safety Of Luspatercept (ACE-536) Versus Placebo For The Treatment Of Anemia Due To IPSS-R Very Low, Low, Or Intermediate Risk Myelodysplastic Syndromes In Subjects With Ring Syderoblasts Who Require Red Blood Cell Transfusions (2015-003454-41). [Zugriff: 14.04.2023]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-003454-41
59. Celgene Corporation (2015): ACE-536-MDS-001 - A Phase 3, Double-Blind, Randomized Study To Compare The Efficacy And Safety Of Luspatercept (ACE-536) Versus Placebo For The Treatment Of Anemia Due To IPSS-R Very Low, Low, Or Intermediate Risk Myelodysplastic Syndromes In Subjects With Ring Syderoblasts Who Require Red Blood Cell Transfusions - MEDALIST (EUCTR2015-003454-41). Stand des Eintrags: 05.01.2021. [Zugriff: 14.04.2023]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-003454-41
60. Celgene (2015): 2015-003454-41 - ACE-536-MDS-001 - A Phase 3, Double-blind, Randomized Study to Compare the Efficacy and Safety of Luspatercept (ACE-536) Versus Placebo for the Treatment of Anemia Due to the IPSS-R Very Low, Low, or Intermediate Risk Myelodysplastic Syndromes in Subjects With Ring Sideroblasts Who Require Red Blood Cell Transfusions. (NCT02631070). (NCT02631070). Stand des Eintrags: 12.12.2020. [Zugriff: 14.04.2023]. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02631070
61. Fenaux P, Platzbecker U, Mufti GJ, Garcia-Manero G, Buckstein R, Santini V, et al. (2020): Luspatercept in Patients with Lower-Risk Myelodysplastic Syndromes. N Engl J Med; 382(2):140-51.

62. Oliva EN, Platzbecker U, Garcia-Manero G, Mufti GJ, Santini V, Sekeres MA, et al. (2021): Health-Related Quality of Life Outcomes in Patients with Myelodysplastic Syndromes with Ring Sideroblasts Treated with Luspatercept in the MEDALIST Phase 3 Trial. J Clin Med; 11(1)
63. Celgene (2021): Luspatercept (ACE-536) Clinical Study Report: ACE-536-MDS-001. A Phase 3, Double-Blind, Randomized Study To Compare The Efficacy And Safety Of Luspatercept (ACE-536) Versus Placebo For The Treatment Of Anemia Due To IPSS-R Very Low, Low, Or Intermediate Risk Myelodysplastic Syndromes In Subjects With Ring Sideroblasts Who Require Regular Red Blood Cell Transfusions.
64. Arber DA, Orazi A, Hasserjian R, Thiele J, Borowitz MJ, Le Beau MM, et al. (2016): The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. Blood; 127(20):2391-405.
65. Castelli R, Schiavon R, Rossi V, Deliliers GL (2018): Management of anemia in low-risk myelodysplastic syndromes treated with erythropoiesis-stimulating agents newer and older agents. Med Oncol; 35(5):76.
66. 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)
67. 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. Br J Haematol; 99(2):344-51.
68. Celgene (2019): A Study to Evaluate Long-term Safety in Participants Who Have Participated in Other Luspatercept (ACE-536) Clinical Trials. Stand des Eintrags: 03.04.2023. [Zugriff: 24.04.2023]. URL: https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT04064060
69. Germing U, Strupp C, Kundgen A, Bowen D, Aul C, Haas R, et al. (2004): No increase in age-specific incidence of myelodysplastic syndromes. Haematologica; 89(8):905-10.
70. Gattermann N, Kundgen A, Kellermann L, Zeffel M, Paessens B, Germing U (2013): The impact of age on the diagnosis and therapy of myelodysplastic syndromes: results from a retrospective multicenter analysis in Germany. Eur J Haematol; 91(6):473-82.
71. Neukirchen J, Schoonen WM, Strupp C, Gattermann N, Aul C, Haas R, et al. (2011): Incidence and prevalence of myelodysplastic syndromes: data from the Dusseldorf MDS-registry. Leukemia research; 35(12):1591-6.
72. Cocks K, King MT, Velikova G, de Castro G, Jr., Martyn St-James M, Fayers PM, et al. (2012): Evidence-based guidelines for interpreting change scores for the European Organisation for the Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30. Eur J Cancer; 48(11):1713-21.
73. Wong SS, Wilczynski NL, Haynes RB (2006): Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. J Med Libr Assoc; 94(4):451-5.

Anhang 4-A: Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die bibliografische(n) Literaturrecherche(n) an, und zwar getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.). Für jede durchsuchte Datenbank ist die verwendete Strategie separat darzustellen. Geben Sie dabei zunächst jeweils den Namen der durchsuchten Datenbank (z. B. EMBASE), die verwendete Suchoberfläche (z. B. DIMDI, Ovid etc.), das Datum der Suche, das Zeitsegment (z. B.: „1980 to 2010 week 50“) und die gegebenenfalls verwendeten Suchfilter (mit Angabe einer Quelle) an. Listen Sie danach die Suchstrategie einschließlich der resultierenden Trefferzahlen auf. Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel (eine umfassende Suche soll Freitextbegriffe und Schlagwörter enthalten):

Datenbankname	EMBASE	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	07.11.2016	
Zeitsegment	1974 to 2016 November 04	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 [Quelle[22]] – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity	
#	**Suchbegriffe**	**Ergebnis**
1	Diabetes Mellitus/	552986
2	Non Insulin Dependent Diabetes Mellitus/	195234
3	(diabet* or niddm or t2dm).ab,ti.	714228
4	or/1-3	847068
5	linagliptin*.mp.	1562
6	(random* or double-blind*).tw.	1193849
7	placebo*.mp.	388057
8	or/6-7	1382838
9	and/4,5,8	633

[22] Das Zitat zu dem hier beispielhaft angegebenen Suchfilter lautet wie folgt: Wong SSL, Wilczynski NL, Haynes RB. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. J Med Libr Assoc 2006; 94(4): 451-455. Hinweis: Für die Suche in der Cochrane-Datenbank „Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)“ sollte kein Studienfilter verwendet werden.

Anhang 4-A1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel in MEDLINE

Datenbankname	MEDLINE	
Suchoberfläche	Ovid MEDLINE(R) and Epub Ahead of Print, In-Process, In-Data-Review & Other Non-Index Citations and Daily	
Datum der Suche	03.04.2023	
Zeitsegment	1946 bis 31. März 2023	
Suchfilter	Filter für RCT nach Wong et al. 2006 [73]	
#	**Suchbegriffe**	**Ergebnis**
1	luspatercept*.mp.[(1)]	157
2	reblozyl*.mp.	11
3	(ACE-536 OR ACE536).mp.	13
4	#1 OR #2 OR #3	162
5	exp myelodysplastic syndromes/ OR myelodysplas*.mp.	32397
6	anemia*.mp. OR anaemia*.mp.	218788
7	#5 AND #6	9410
8	#4 AND #7	61
9	randomized controlled trial.pt. OR randomized.mp. OR placebo.mp.	1078779
10	#8 AND #9	10

[(1)] Für Luspatercept lag kein MeSH-Term vor.
MeSH: *Medical Subject Headings*; RCT: *Randomized Controlled Trial*

Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel in EMBASE

Datenbankname	EMBASE	
Suchoberfläche	Ovid Embase	
Datum der Suche	03.04.2023	
Zeitsegment	Embase 1974 bis 31. März 2023	
Suchfilter	Filter für RCT nach Wong et al. 2006 [73]	
#	**Suchbegriffe**	**Ergebnis**
1	exp luspatercept/ OR luspatercept*.mp.[a]	588
2	reblozyl*.mp.	26
3	(ACE-536 OR ACE536).mp.	122
4	#1 OR #2 OR #3	612
5	exp myelodysplastic syndromes/ OR myelodysplas*.mp.	60308
6	anemia*.mp. OR anaemia*.mp.	416782
7	#5 AND #6	18776

8	#4 AND #7	250
9	Random*.tw. OR Placebo*.mp. OR Double-blind*.tw.	2222559
10	#8 AND #9	84
RCT: *Randomized Controlled Trial*		

Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel in der Cochrane Library

Datenbankname	Cochrane Central Register of Controlled Trials	
Suchoberfläche	Ovid Cochrane Central Register of Controlled Trials	
Datum der Suche	03.04.2023	
Zeitsegment	Keine Einschränkung	
Suchfilter	Kein Suchfilter verwendet	
#	**Suchbegriffe**	**Ergebnis**
1	luspatercept*.mp.[(1)]	111
2	reblozyl*.mp.	1
3	(ACE-536 OR ACE536).mp.	22
4	#1 OR #2 OR #3	112
[(1)] Für Luspatercept lag kein MeSH-Term vor. MeSH: *Medical Subject Headings*		

Anhang 4-A2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-A3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-A4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

Anhang 4-B: Suchstrategien – Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die Suche(n) in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken an. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Für jede/s durchsuchte Studienregister/ Studienergebnisdatenbank ist eine separate Strategie darzustellen. Geben Sie dabei jeweils den Namen des durchsuchten Studienregisters/ Studienergebnisdatenbank (z. B. clinicaltrials.gov), die Internetadresse, unter der das/die Studienregister/ Studienergebnisdatenbank erreichbar ist (z. B. http://www.clinicaltrials.gov), das Datum der Suche, die verwendete Suchstrategie und die resultierenden Treffer an. Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel:

Studienregister/ Studienergebnisdatenbank	International Clinical Trials Registry Platform Search Portal
Internetadresse	http://apps.who.int/trialsearch/
Datum der Suche	07.11.2016
Eingabeoberfläche	Standard Search
Suchstrategie	linagliptin OR BI 1356
Treffer	169

Anhang 4-B1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel in Clinicaltrials.gov

Studienregister/ Studienergebnisdatenbank	clinicaltrials.gov
Internetadresse	http://www.clinicaltrials.gov
Datum der Suche	04.04.2023
Suchoberfläche	Standard Search
Suchstrategie	luspatercept OR reblozyl OR ACE-536 OR ACE536 [other terms] AND myelodysplastic syndromes [condition/disease] OR myelodysplastic neoplasms [condition/disease]
Treffer	16

Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel im EU Clinical Trials Register (EU-CTR)

Studienregister/ Studienergebnisdatenbank	EU Clinical Trials Register (EU-CTR)
Internetadresse	https://www.clinicaltrialsregister.eu/
Datum der Suche	04.04.2023
Suchoberfläche	Basic Search
Suchstrategie	luspatercept* OR reblozyl* OR ACE-536 OR ACE536
Treffer	14

Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel im ICTRP Search Portal der WHO

Studienregister/ Studienergebnisdatenbank	ICTRP Search Portal der WHO
Internetadresse	http://apps.who.int/trialsearch/
Datum der Suche	04.04.2023
Suchoberfläche	Basic Search
Suchstrategie	luspatercept OR reblozyl OR ACE-536 OR ACE536
Treffer	44 Studien (88 Einträge)

Anhang 4-B2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-B3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-B4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

Anhang 4-C: Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche)

Listen Sie nachfolgend die im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente aus der /den bibliografischen Literaturrecherche(n) auf. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard) und nummerieren Sie die Zitate fortlaufend. Geben Sie jeweils einen Ausschlussgrund an und beziehen Sie sich dabei auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Ein- und Ausschlusskriterien.

Anhang 4-C1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

#	Publikation	Ausschlussgrund
1	Delgado J, Voltz C, Stain M, Balkowiec-Iskra E, Mueller B, Wernsperger J, et al. (2021): The European Medicines Agency Review of Luspatercept for the Treatment of Adult Patients with Transfusion-dependent Anemia Caused by Low-risk Myelodysplastic Syndromes with Ring Sideroblasts or Beta-thalassemia. HemaSphere; 5(8) (no pagination)	A7
2	Germing U, Fenaux P, Platzbecker U, Buckstein R, Santini V, Diez-Campelo M, et al. (2023): Improved benefit of continuing luspatercept therapy: sub-analysis of patients with lower-risk MDS in the MEDALIST study. Annals of Hematology; 102(2):311-21.	A7
3	Zeidan AM, Platzbecker U, Garcia-Manero G, Sekeres MA, Fenaux P, DeZern AE, et al. (2022): Longer-term benefit of luspatercept in transfusion-dependent lower-risk myelodysplastic syndromes with ring sideroblasts. Blood; 140(20):2170-4.	A7
Die Publikationen enthalten Ergebnisse der relevanten Studie (MEDALIST). Es handelt sich jedoch nicht um die Primärpublikation der Daten, sondern spätere Auswertungen. Es sind keine zusätzlichen nutzenbewertungsrelevanten Informationen enthalten, die über die für das Dossier berücksichtigen Daten hinausgehen.		

Anhang 4-C2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-C3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-C4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

Anhang 4-D: Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken)

Listen Sie nachfolgend die durch die Studienregistersuche(n)/ Studienergebnisdatenbanksuche(n) identifizierten, aber ausgeschlossenen Registereinträgen auf. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard) und nummerieren Sie die Zitate fortlaufend. Geben Sie jeweils einen Ausschlussgrund an und beziehen Sie sich dabei auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Ein- und Ausschlusskriterien.

Anhang 4-D1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Clinicaltrials.gov

Nr.	Studie	Titel	Ausschlussgrund
1	NCT01749514	Acceleron Pharma Inc (2013): A536-03 - Study of ACE-536 for the Treatment of Anemia in Patients With Myelodysplastic Syndromes (MDS) (NCT01749514). URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01749514	A5
2	NCT02268383	Acceleron Pharma Inc (2014): A536-05|2014-001280-13 - ACE-536 Extension Study - Myelodysplastic Syndromes (NCT02268383). URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02268383	A5
3	NCT03900715	Celgene (2019): ACE-536-MDS-003|U1111-1224-6268 - An Efficacy and Safety Study of Luspatercept (ACE-536) for the Treatment of Anemia Due to IPSS-R Very Low, Low or Intermediate Risk Myelodysplastic Syndromes (MDS) in Japanese Subjects Who Are Not Requiring Red Blood Cell Transfusion (NCT03900715). URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03900715	A1
4	NCT04064060	Celgene (2019): ACE-536-LTFU-001|U1111-1235-8123|2018-002915-93 - A Study to Evaluate Long-term Safety in Participants Who Have Participated in Other Luspatercept (ACE-536) Clinical Trials (NCT04064060). URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04064060	A5
5	NCT04477850	Celgene (2020): ACE-536-MDS-004|U1111-1251-9249 - A Study to Evaluate the Efficacy, Drug Levels and Safety of Luspatercept (ACE-536) for the Treatment of Anemia Due to IPSS-R Very Low, Low, or Intermediate Risk Myelodysplastic Syndromes in Chinese and Japanese Participants With Ring Sideroblasts Who Require Red Blood Cell Transfusions (NCT04477850). URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04477850	A5
6	NCT04973280	Celgene (2021): ACE-536-MDS-005 - Study to Evaluate Additional Risk Minimisation Measures (aRMMs) for REBLOZYL Among Healthcare Professionals (HCPs) (NCT04973280). URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04973280	A5

7	NCT03682536	Celgene|Acceleron Pharma Inc (2019): ACE-536-MDS-002|U1111-1218-1810|2017-003190-34 - A Study to Compare the Efficacy and Safety of Luspatercept (ACE-536) Versus Epoetin Alfa for the Treatment of Anemia Due to IPSS-R Very Low, Low, or Intermediate Risk Myelodysplastic Syndromes (MDS) Participants Who Require Red Blood Cell Transfusions and Are ESA Naïve (NCT03682536). URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03682536	A1
8	NCT05520749	Fondazione Italiana Sindromi Mielodisplastiche-Ets|Istituto Clinico Humanitas (2022): FISiM-Luspatercept (ICH 3140) - Efficacy and Safety of Luspatercept: A Study by Fondazione Italiana Sindromi Mielodisplastiche (NCT05520749). URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05520749	A5
9	NCT05568225	Forma Therapeutics, Inc (2022): 4202-ONC-203 - A Study of Etavopivat for the Treatment of Anemia in Patients With Myelodysplastic Syndromes (MDS) (NCT05568225). URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05568225	A2
10	NCT05181735	Groupe Francophone des Myelodysplasies|Celgene (2022): COMBOLA|2021-000596-37 - Study Evaluating Combination of Luspatercept in LR-MDS Without RS Having Failed or Being Ineligible to ESA (NCT05181735). URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05181735	A2
11	NCT05181592	Gwt-Tud GmbH|Celgene (2021): LUSPLUS - Assessment of Effectiveness and Safety of Luspatercept in Patients Suffering From Lower-risk Myelodysplastic Syndrome (NCT05181592). URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05181592	A5
12	NCT05732961	H. Lee Moffitt Cancer Center, Research Institute|Bristol-Myers Squibb (2023): MCC-21405 - Luspatercept for Anemia in Lower Risk MDS or Non-proliferative MDS/MPN Neoplasms (NCT05732961). URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05732961	A5
13	NCT05005182	Mayo Clinic (2022): MC200805|NCI-2021-08519 - Luspatercept With or Without Hydroxyurea for the Treatment of Myelodysplastic/Myeloproliferative Neoplasms With Ring Sideroblasts and Thrombocytosis or Unclassifiable With Ring Sideroblasts (NCT05005182). URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05005182	A5
14	NCT04539236	Mikkael Sekeres, Md|Celgene|Bristol-Myers Squibb|University of Miami (2021): 20201503|CASE2920 - Luspatercept and Lenalidomide (L2) in Lower-risk, Non-del(5q) MDS Patients (NCT04539236). URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04539236	A5
15	NCT05384691	University of Leipzig|Celgene Corporation (2022): LENNON Trial - Efficacy of Luspatercept in ESA-naive LR-MDS Patients With or Without Ring Sideroblasts Who do Not Require Transfusions (NCT05384691). URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05384691	A1

EU Clinical Trials Register

Nr.	Studie	Titel	Ausschlussgrund
1	2014-001281-94	Acceleron Pharma, Inc (2015): A536-06 - An Open-Label Extension Study to Evaluate the Long-Term Effects of ACE-536 in Patients with β-Thalassemia Previously Enrolled in Study A536-04 (2014-001281-94). URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-001281-94	A5
2	2012-002523-14	Acceleron Pharma Inc (2012): A536-03 - A Phase 2, Open-Label, Ascending Dose Study of ACE-536 for the Treatment of Anemia in Patients with Low or Intermediate-1 Risk Myelodysplastic Syndromes (MDS) (2012-002523-14). URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-002523-14	A5
3	2012-002499-15	Acceleron Pharma Inc (2012): A536-04 - A Phase 2, Open-Label, Ascending Dose Study to Evaluate the Effects of ACE-536 in Patients with β-Thalassemia Intermedia (2012-002499-15). URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-002499-15	A5
4	2014-001280-13	Acceleron Pharma Inc (2014): A536-05 - An Open-Label Extension Study to Evaluate the Long-Term Effects of ACE-536 for the Treatment of Anemia in Patients with Low or Intermediate-1 Risk Myelodysplastic Syndromes (MDS) Previously Enrolled in Study A536-03 (2014-001280-13). URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-001280-13	A5
5	2015-003224-31	Celgene Corporation (2016): ACE-536-B-THAL-001 - A Phase 3, Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled, Multicenter Study to Determine the Efficacy and Safety of Luspatercept (ACE-536) Versus Placebo in Adults Who Require Regular Red Blood Cell Transfusions Due to Beta-Thalassemia (2015-003224-31). URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-003224-31	A1
6	2017-000322-35	Celgene Corporation (2017): ACE-536-MF-001 - A Phase 2, Multicenter, Open-Label Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Luspatercept (ACE-536) in Subjects With Myeloproliferative Neoplasm-Associated Myelofibrosis and Anemia With and Without Red Blood Cell-Transfusion Dependence (2017-000322-35). URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-000322-35	A1
7	2015-003225-33	Celgene Corporation (2018): ACE-536-B-THAL-002 - A Phase 2, Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled, Multicenter Study to Determine the Efficacy and Safety of Luspatercept (ACE-536) versus Placebo in Adults with Non Transfusion Dependent Beta-thalassemia (2015-003225-33). URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-003225-33	A1
8	2018-002915-93	Celgene Corporation (2019): ACE-536-LTFU-001 - A phase 3B, open-label, single-arm, rollover study to evaluate long-term safety in subjects who have participated in other	A5

		Luspatercept (ACE-536) clinical trials (2018-002915-93). URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-002915-93	
9	2019-000208-13	Celgene Corporation (2019): ACE-536-B-THAL-004 - A phase 2a study to evaluate the safety and pharmacokinetics of Luspatercept (ACE-536) in paediatric participants who require regular red blood cell transfusions due to beta (β) thalassemia (2019-000208-13). URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-000208-13	A1
10	2017-003190-34	Celgene Corporation (2019): ACE-536-MDS-002 A Phase 3, Open -label, Randomized Study to Compare the Efficacy and Safety of Luspatercept (ACE-536) versus Epoetin Alfa for the Treatment of Anemia Due to IPSS-R Very Low, Low or Intermediate Risk Myelodysplastic Syndromes (MDS) in ESA Naïve Subjects Who Require Red Blood Cell Transfusions. (2017-003190-34). URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-003190-34	A1
11	2020-000607-36	Celgene Corporation (2021): ACE-536-MF-002 - A Phase 3, Double-Blind, Randomized Study to Compare the Efficacy and Safety of Luspatercept (Ace-536) Versus Placebo in Subjects with Myeloproliferative Neoplasm-Associated Myelofibrosis on Concomitant JAK2 Inhibitor Therapy and who Require Red Blood Cell Transfusions (2020-000607-36). URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-000607-36	A1
12	2021-004928-15	Celgene Corporation (2022): CA056-015 - A Phase 2, Double-blind, Randomized, Placebo-controlled, Multicenter Study to Determine the Efficacy and Safety of Luspatercept (BMS-986346/ACE-536) for the Treatment of Anemia in Adults with Alpha-thalassemia (2021-004928-15). URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-004928-15	A1
13	2020-004899-18	Gwt-Tud GmbH (2021): LUSPLUS - A phase IIIb, open-label, single arm study to evaluate the efficacy and safety of luspatercept in patients with lower-risk MDS and ring-sideroblastic phenotype (MDS-RS) (2020-004899-18). URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-004899-18	A5

ICTRP

Nr.	Studie	Titel	Ausschlussgrund
1	DRKS00004531	Acceleron Pharma, Inc. No (2013): 2012-002523-14;NCT01749514;1704/01;EK309092012 - A Phase 2, Open Label, Ascending Dose Study of ACE-536 for the Treatment of Anemia in Patients with Low or Intermediate-1 Risk Myelodysplastic Syndromes (MDS) - A536-03 (DRKS00004531). Stand des Eintrags: 14 November 2022. URL: http://www.drks.de/DRKS00004531	A5

2	DRKS00007625	Acceleron Pharma, Inc. No (2015): 2014-001280-13;NCT02268383;EK250062014 - A Phase 2, Open-Label Extension Study to Evaluate the Long-Term Effects of ACE 536 for the Treatment of Anemia in Patients with Low or Intermediate-1 Risk Myelodysplastic Syndromes (MDS) Previously Enrolled in Study A536-03 - A536-05 (DRKS00007625). Stand des Eintrags: 14 November 2022. URL: http://www.drks.de/DRKS00007625	A5
3	NCT01432717	Acceleron Pharma, Inc. (2011): A536-02 - A Phase 1 Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Multiple Ascending Dose Study to Evaluate the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics, and Pharmacodynamic Effects of ACE-536 in Healthy Postmenopausal Women <Acronym/> (NCT01432717). Stand des Eintrags: 19 February 2015. URL: http://clinicaltrials.gov/show/NCT01432717	A1
4	2014-001281-94	Acceleron Pharma, Inc. (2014): A536-06;2014-001281-94-IT - An Open-Label Extension Study to Evaluate the Long-Term Effects of ACE-536 in Patients with ß-Thalassemia Previously Enrolled in Study A536-04 (EUCTR2014-001281-94-GR). Stand des Eintrags: 25 May 2020. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-001281-94	A1
5	2014-001281-94	Acceleron Pharma, Inc. (2014): A536-06 - An Open-Label Extension Study to Evaluate the Long-Term Effects of ACE-536 in Patients with ß-Thalassemia Previously Enrolled in Study A536-04 (EUCTR2014-001281-94-IT). Stand des Eintrags: 10 July 2015. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-001281-94	A1
6	2012-002499-15	Acceleron Pharma Inc (2012): A536-04 - A Phase 2, Open-Label, Ascending Dose Study to Evaluate the Effects of ACE-536 in Patients with ß-Thalassemia Intermedia (EUCTR2012-002499-15-IT). Stand des Eintrags: 11 April 2016. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-002499-15	A1
7	NCT01749514	Acceleron Pharma Inc. (2012): A536-03 - A Phase 2, Open Label, Ascending Dose Study of ACE-536 for the Treatment of Anemia in Patients With Low or Intermediate-1 Risk Myelodysplastic Syndromes (MDS) <Acronym/> (NCT01749514). Stand des Eintrags: 10 May 2021. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT01749514	A5
8	2012-002523-14	Acceleron Pharma Inc. (2012): A536-03 - A Phase 2, Open-Label, Ascending Dose Study of ACE-536 for the
Treatment of Anemia in Patients with Low or Intermediate-1 Risk
Myelodysplastic Syndromes (MDS) (EUCTR2012-002523-14-DE). Stand des Eintrags: 7 January 2019. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-002523-14	A5

9	NCT02268409	Acceleron Pharma Inc. (2014): A536-06 - An Open-Label Extension Study to Evaluate the Long-Term Effects of ACE-536 in Patients With ß-Thalassemia Previously Enrolled in Study A536-04 <Acronym/> (NCT02268409). Stand des Eintrags: 7 June 2021. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02268409	A5
10	2014-001280-13	Acceleron Pharma Inc. (2014): A536-05 - An Open-Label Extension Study to Evaluate the Long-Term Effects of ACE-536 for the Treatment of Anemia in Patients with Low or Intermediate-1 Risk Myelodysplastic Syndromes (MDS) Previously Enrolled in Study A536-03 (EUCTR2014-001280-13-DE). Stand des Eintrags: 4 May 2020. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-001280-13	A5
11	NCT05399732	Bing Han (2022): HanB-NSAA-lus - A Randomized, Case Controlled Clinical Trial Evaluating the Efficiency and Safety of Luspatercept Plus Ciclosporin Versus Ciclosporin in Newly Diagnosed Transfusion Independent Non-severe Aplastic Anemia (NSAA). <Acronym/> (NCT05399732). Stand des Eintrags: 13 June 2022. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT05399732	A2
12	NCT05664737	Bristol-Myers Squibb (2022): 2021-004928-15;CA056-015 - A Phase 2, Double-blind, Randomized, Placebo-controlled, Multicenter Study to Determine the Efficacy and Safety of Luspatercept (BMS-986346/ACE-536) for the Treatment of Anemia in Adults With Alpha (a)-Thalassemia <Acronym/> (NCT05664737). Stand des Eintrags: 27 March 2023. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT05664737	A1
13	NCT05567458	Bristol-Myers Squibb (2022): CA056-001 - A Phase 2, Double-blind, Randomized, Placebo-controlled, Multicenter Study to Evaluate the Efficacy, Safety and Pharmacokinetics of Luspatercept (ACE-536) in Chinese Adult Subjects Who Require Regular Red Blood Cell Transfusions Due to Beta (ß)-Thalassemia <Acronym/> (NCT05567458). Stand des Eintrags: 23 January 2023. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT05567458	A1
14	LBCTR2019100218	Celgene Corporation No (2022): IND 112562 - A Phase 3B, open-label, single-arm, rollover study to evaluate long-term safety in subjects who have participated in other luspatercept (ACE-536) clinical trials (LBCTR2019100218). Stand des Eintrags: 7 March 2023. URL: https://lbctr.moph.gov.lb/LBCTR/Trials/Details/4987	A5
15	2015-003224-31	Celgene Corporation (2015): ACE-536-B-THAL-001 - A Phase 3, Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled, Multicenter Study to Determine the Efficacy and Safety of Luspatercept (ACE-536) Versus Placebo in Adults Who Require Regular Red Blood Cell Transfusions Due to Beta-Thalassemia - The Believe Trial (EUCTR2015-003224-31-GB). Stand des	A1

		Eintrags: 9 November 2020. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-003224-31	
16	2015-003225-33	Celgene Corporation (2017): ACE-536-B-THAL-002;2015-003225-33-GB - A Phase 2, Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled, Multicenter Study to Determine the Efficacy and Safety of Luspatercept (ACE-536) versus Placebo in Adults with Non Transfusion Dependent Beta (ß)-Thalassemia - The BEYOND Study (EUCTR2015-003225-33-GR). Stand des Eintrags: 15 September 2020. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-003225-33	A1
17	2015-003225-33	Celgene Corporation (2017): ACE-536-B-THAL-002 - A Phase 2, Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled, Multicenter Study to Determine the Efficacy and Safety of Luspatercept (ACE-536) versus Placebo in Adults with Non Transfusion Dependent Beta (ß)-Thalassemia - The BEYOND Study (EUCTR2015-003225-33-GB). Stand des Eintrags: 7 September 2020. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-003225-33	A1
18	2017-003190-34	Celgene Corporation (2018): ACE-536-MDS-002 - A Phase 3, Open -label, Randomized Study to Compare the Efficacy and Safety of Luspatercept (ACE-536) versus Epoetin Alfa for the Treatment of Anemia Due to IPSS-R Very Low, Low or Intermediate Risk Myelodysplastic Syndromes (MDS) in ESA Naïve Subjects Who Require Red Blood Cell Transfusions. - The Commands Trial (EUCTR2017-003190-34-GB). Stand des Eintrags: 5 January 2021. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-003190-34	A1
19	2018-002915-93	Celgene Corporation (2019): ACE-536-LTFU-001;2018-002915-93-SE - A phase 3B, open-label, single-arm, rollover study to evaluate long-term safety in subjects who have participated in other Luspatercept (ACE-536) clinical trials.
(EUCTR2018-002915-93-GR). Stand des Eintrags: 30 April 2019. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-002915-93	A5
20	2018-002915-93	Celgene Corporation (2019): ACE-536-LTFU-001;2018-002915-93-SE - A phase 3B, open-label, single-arm, rollover study to evaluate long-term safety in subjects who have participated in other Luspatercept (ACE-536) clinical trials.
(EUCTR2018-002915-93-FR). Stand des Eintrags: 30 June 2019. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-002915-93	A5
21	2018-002915-93	Celgene Corporation (2019): ACE-536-LTFU-001;2018-002915-93-DE - A phase 3B, open-label, single-arm, rollover study to evaluate long-term safety in subjects who have participated in other Luspatercept	A5

		(ACE-536) clinical trials. (EUCTR2018-002915-93-NL). Stand des Eintrags: 10 January 2022. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-002915-93	
22	2018-002915-93	Celgene Corporation (2019): ACE-536-LTFU-001 - A phase 3B, open-label, single-arm, rollover study to evaluate long-term safety in subjects who have participated in other Luspatercept (ACE-536) clinical trials.
(EUCTR2018-002915-93-DE). Stand des Eintrags: 22 November 2021. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-002915-93	A5
23	2020-000607-36	Celgene Corporation (2020): ACE-536-MF-002 - A PHASE 3, DOUBLE-BLIND, RANDOMIZED STUDY TO COMPARE THE EFFICACY AND SAFETY OF LUSPATERCEPT (ACE-536) VERSUS PLACEBO IN SUBJECTS WITH MYELOPROLIFERATIVE NEOPLASM-ASSOCIATED MYELOFIBROSIS ON CONCOMITANT JAK2 INHIBITOR THERAPY AND WHO REQUIRE RED BLOOD CELL TRANSFUSIONS
- INDEPENDENCE (EUCTR2020-000607-36-FR). Stand des Eintrags: 5 April 2021. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-000607-36	A1
24	2020-000607-36	Celgene Corporation (2020): ACE-536-MF-002 - A Phase 3, Double-Blind, Randomized Study to Compare the Efficacy and Safety of Luspatercept (Ace-536) Versus Placebo in Subjects with Myeloproliferative Neoplasm-Associated Myelofibrosis on Concomitant Jak2 Inhibitor Therapy and Who Require Red Blood Cell Transfusions - Independence (EUCTR2020-000607-36-DE). Stand des Eintrags: 29 November 2021. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-000607-36	A1
25	NCT02626689	Celgene (2015): ACE-536-B-THAL-003 - Burden of Beta-Thalassemia - Quality of Life and Health Care Resource Utilization- A Prospective Observational Study <Acronym/> (NCT02626689). Stand des Eintrags: 16 December 2017. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02626689	A1
26	NCT02604433	Celgene (2015): ACE-536-B-THAL-001 - A Phase 3, Double-Blind, Placebo Controlled Multicenter Study to Determine the Efficacy and Safety of Luspatercept (ACE-536) in Adults With Transfusion Dependent Beta (B)-Thalassemia (NCT02604433). Stand des Eintrags: 31 January 2022. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02604433	A1
27	NCT03342404	Celgene (2017): U1111-1202-7068;2015-003225-33;ACE-536-B-THAL-002 - A Phase 2, Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Multicenter Study to Determine the Efficacy and Safety of Luspatercept (ACE-536) Versus Placebo in Adults With Non-	A1

		Transfusion Dependent Beta (ß)-Thalassemia (The BEYOND™ Study) (NCT03342404). Stand des Eintrags: 9 January 2023. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03342404	
28	NCT03194542	Celgene (2017): 2017-000322-35;U1111-1197-1202;ACE-536-MF-001 - A Phase-2 Study To Determine Efficacy and Safety of Luspatercept in Subjects With Myeloproliferative Neoplasm-Associated Myelofibrosis and Anemia With or Without Red Blood Cell-Transfusion Dependence <Acronym/> (NCT03194542). Stand des Eintrags: 12 September 2022. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03194542	A1
29	NCT03682536	Celgene (2018): U1111-1218-1810;2017-003190-34;ACE-536-MDS-002 - A Phase 3, Open-label, Randomized Study to Compare the Efficacy and Safety of Luspatercept (ACE-536) Versus Epoetin Alpha for the Treatment of Anemia Due to IPSS-R Very Low, Low or Intermediate Risk Due to Myelodysplastic Syndrome (MDS) ESA in Native Subjects Who Require Red Blood Cell Transfusions (NCT03682536). Stand des Eintrags: 27 March 2023. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03682536	A1
30	NCT03900715	Celgene (2019): U1111-1224-6268;ACE-536-MDS-003 - A Phase 2, Multicenter, Single-arm Study to Evaluate the Efficacy, Pharmacokinetics, and Safety of Luspatercept (ACE-536) for the Treatment of Anemia Due to IPSS-R Very Low, Low or Intermediate Risk Myelodysplastic Syndromes (MDS) in Japanese Subjects Who Are Not Requiring Red Blood Cell Transfusion <Acronym/> (NCT03900715). Stand des Eintrags: 13 March 2023. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03900715	A1
31	NCT04477850	Celgene (2020): U1111-1251-9249;ACE-536-MDS-004 - A Phase 2, Multicenter, Single-Arm Bridging Study to Evaluate the Efficacy, Pharmacokinetics, and Safety of Luspatercept (ACE-536) for the Treatment of Anemia Due to IPSS-R Very Low, Low or Intermediate Risk Myelodysplastic Syndromes(MDS) in Chinese and Japanese Subjects With Ring Sideroblasts Who Require Red Blood Cell Transfusions <Acronym/> (NCT04477850). Stand des Eintrags: 13 February 2023. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04477850	A5
32	NCT04973280	Celgene (2021): ACE-536-MDS-005 - A Study to Evaluate the Effectiveness of the Additional Risk Minimisation Measures (aRMMs) for REBLOZYL Among Healthcare Professionals (HCPs) in the European Economic Area (EEA) <Acronym/> (NCT04973280). Stand des Eintrags: 12 September 2022. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04973280	A5
33	NCT05520749	Fondazione Italiana Sindromi Mielodisplastiche-Ets (2022): FISiM-Luspatercept (ICH 3140) - Efficacy and	A5

		Safety of Luspatercept in Adult Patients With Transfusion-dependent Anemia Due to Very Low-, Low- and Intermediate-risk (IPSS-R) Myelodysplastic Syndrome With Ring Sideroblasts: a Retrospective Multicenter Study by FISiM-ETS (NCT05520749). Stand des Eintrags: 27 February 2023. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT05520749	
34	NCT05181735	Groupe Francophone des Myelodysplasies (2021): 2021-000596-37;COMBOLA - A Randomized Phase I/ II Multicenter Study Evaluating Combination of Luspatercept in LR-MDS Without RS Having Failed or Being Ineligible to ESA <Acronym/> (NCT05181735). Stand des Eintrags: 9 January 2023. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT05181735	A2
35	NCT05181592	Gwt-Tud GmbH (2021): LUSPLUS - A Phase IIIb, Open-label, Single Arm Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Luspatercept in Patients With Lower-risk MDS and Ring-sideroblastic Phenotype (MDS-RS) (NCT05181592). Stand des Eintrags: 16 January 2023. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT05181592	A5
36	2020-004899-18	Gwt-Tud GmbH (2021): LUSPLUS - A phase IIIb, open-label, single arm study to evaluate the efficacy and safety of luspatercept in patients with lower-risk MDS and ring-sideroblastic phenotype (MDS-RS) (EUCTR2020-004899-18-DE). Stand des Eintrags: 2 March 2022. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-004899-18	A5
37	NCT05732961	H. Lee Moffitt Cancer Center, Research Institute (2023): MCC-21405 - A Phase 2, Single Arm Study of Luspatercept for the Treatment of Anemia in Lower Risk Myelodysplastic Syndromes (MDS) or Non-Proliferative Myelodysplastic Syndromes/ Myeloproliferative Neoplasms (MDS/MPN) <Acronym/> (NCT05732961). Stand des Eintrags: 27 February 2023. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT05732961	A5
38	jRCT2071200083	Jin Hayakawa (2021): NCT04717414 - A Phase 3, Double-Blind, Randomized Study to Compare the Efficacy and Safety of Luspatercept (ACE-536) Versus Placebo in Subjects with Myeloproliferative Neoplasm-Associated Myelofibrosis on Concomitant JAK2 Inhibitor Therapy and Who Require Red Blood Cell Transfusions (JPRN-jRCT2071200083). Stand des Eintrags: 10 October 2022. URL: https://jrct.niph.go.jp/latest-detail/jRCT2071200083	A2
39	NCT05005182	Mayo Clinic (2021): NCI-2021-08519;MC200805 - Phase II Study to Determine the Efficacy and Safety of Luspatercept (ACE-536) in Patients With Myelodysplastic/Myeloproliferative Neoplasms With Ring Sideroblasts and Thrombocytosis (MDS/MPN-RS-T) and Myelodysplastic/Myeloproliferative Neoplasms, Unclassifiable With Ring Sideroblasts (MDS/MPN-U With RS) <Acronym/>	A5

		(NCT05005182). Stand des Eintrags: 16 January 2023. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT05005182	
40	NCT04539236	Mikkael Sekeres, Md (2020): CASE2920;20201503 - A Multicenter, Phase Ib/II Study That Combines Luspatercept and Lenalidomide (L2) in Lower-risk, Non-del(5q) MDS Patients <Acronym/> (NCT04539236). Stand des Eintrags: 10 October 2022. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04539236	A5
41	NCT05462548	Sun Yat-sen University (2022): The Safety and Efficiency of Luspatercept in Chinese Adults With Transfusion Dependent ß-thalassemia: a Real-world Study <Acronym/> (NCT05462548). Stand des Eintrags: 29 July 2022. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT05462548	A5
42	NCT05384691	University of Leipzig (2022): LENNON Trial - A Phase II, Open-label, Single Arm Study to Evaluate the Efficacy of Luspatercept in Erythropoiesis-stimulating Agent Naive Lower-risk MDS Patients With or Without Ring Sideroblasts Who do Not Require RBC Transfusions (NCT05384691). Stand des Eintrags: 6 February 2023. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT05384691	A1

Anhang 4-D2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-D3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-D4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

Anhang 4-E: Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT

Beschreiben Sie nachfolgend die Methodik jeder eingeschlossenen, in Abschnitt 4.3.1.4 genannten Studie. Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-65 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Sollten Sie im Dossier indirekte Vergleiche präsentieren, beschreiben Sie ebenfalls die Methodik jeder zusätzlich in den indirekten Vergleich eingeschlossenen Studie (Abschnitt 4.3.2.1). Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-65 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Tabelle 4-65 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie MEDALIST

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Zielsetzung und Fragestellung: • Untersuchung der Wirksamkeit von Luspatercept im Vergleich zu Placebo hinsichtlich des Erreichens einer Transfusionsunabhängigkeit bei der Behandlung von Anämie aufgrund von MDS mit sehr niedrigem, niedrigem oder intermediärem Risiko mit Ringsideroblasten und Transfusions-abhängigkeit Hypothesen: • Nullhypothese: Die Wahrscheinlichkeit, eine Transfu-sionsunabhängigkeit zu erreichen, ist bei Behandlung mit Luspatercept und Placebo gleich. • Alternativhypothese: Die Behandlung mit Luspatercept führt im Vergleich zu Placebo zu einer erhöhten Wahrscheinlichkeit, eine Transfusionsunabhängigkeit zu erreichen.
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	**Design**: zweiarmig, parallel, aktiv-kontrolliert **Zuteilung der Studienteilnehmer:innen**: randomisiert im Verhältnis 2:1 (Luspatercept + BSC: Placebo + BSC) **Verblindung**: doppelblind **Studiendauer**: mindestens 24 Wochen pro Patient:in **Studienorganisation**: multizentrisch **Phase**: III
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	**Amendment 0.1 DE** (länderspezifisch; Deutschland; 31.03.2016): • Konkretisierung der Protokolldefinition „hochwirksame Methoden der Kontrazeption“ zur Anpassung an die Empfehlungen zur Kontrazeption und Schwangerschaftstestung in klinischen Studien • Aufnahme von Zusatzanforderungen hinsichtlich der Bestätigung des HIV-, Hepatitis-B-, Hepatitis-C-Status der Probanden durch das Studienzentrum vor Studienteilnahme • Sprachliche Hinzufügung des expliziten Ausschlusses von verletzbaren Personen (inhaftierte, institutionalisierte Personen) **Amendment 1** (21.09.2016): • Hinzufügung der Überwachung von anderen malignen/ prämalignen Erkrankungen als „wichtige medizinische Ereignisse“ • Hinzufügung eines Leitfadens für die Zentren zur Erhebung der Transfusionsdaten • Hinzufügung weitere exploratorischer Untersuchungen (z.B. CRP) • Einschluss der Kriterien zur Dosismodifikation und zum Therapieabbruch hinsichtlich einer Leukozytenerhöhung und Krankheitsprogression gemäß IWG-MDS-Kriterien

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		• Überarbeitetes WHO-Klassifizierungssystem und Einschluss des FAB-Klassifikationssystems für die Baseline MDS-Diagnose-stellung • Verlängerung der Erhebung von Transfusionsdaten nach Abbruch der Studienmedikation auf 16 Wochen nach letzter Dosis oder End-of-treatment-Visit (je nachdem, was später auftritt) • Hinzufügung von Informationen bezüglich der Bewertung des Nutzen-Risikos und Gesamt-Nutzen-Risikos der Probanden in der Studie • Im Amendment 1 wurden einige Ein- und Ausschlusskriterien konkretisiert und überarbeitet, darunter • eine Modifizierung hinsichtlich der kontrazeptiven Maßnahmen zur Anpassung an die Definition von „hochwirksamen Methoden zur Kontrazeption“ gemäß Clinical Trial Facilitation Group Leitlinien • die Aufnahme des oberen Hämoglobin-Grenzwerts von 10,0 g/dl vor Transfusion als Einschlusskriterium • die Konkretisierung der Ausschlusskriterien, um die Studienteilnahme von Patient:innen mit >2xULN Serumbilirubin zu ermöglichen, sofern ein bekanntes oder diagnostiziertes Gilbert Syndrom vorliegt • die Überarbeitung des Ausschlusskriteriums, um Patienten mit signifikanter kardialer Dysfunktion (bekannte Ejektionsfraktion <35%), gemessen mittels lokalen EKGs oder MUGA innerhalb von sechs Monaten vor Randomisierung, auszuschließen • die Überarbeitung des Ausschlusskriteriums bezüglich erlaubter Medikationen, um den Einschluss von Patient:innen zu ermöglichen, die zuvor eine subtherapeutische Behandlung mit HMA oder Lenalidomid erhalten haben • die Überarbeitung des Einschlusskriteriums bezüglich vorheriger ESA-Therapie durch Kürzung des ESA/G-CSF/GM-CSF-Washout-Fensters vor Randomisierung von sechs auf vier Wochen • die Überarbeitung der Einschlusskriterien, um die Verwendung von Studienmedikationen vor Randomisierung zu erlauben • Darüber hinaus wurden weitere kleinere Anpassungen/ Konkretisierungen im Protokoll vorgenommen und relevante Abschnitte des Protokolls anhand der Investigator’s Brochure Edition 8 angepasst. **Amendment 1.1 FR** (länderspezifisch; Frankreich; 21.09.2016): • Überarbeitung des Einschlusskriteriums bezüglich ESA, um den Grenzwert für Serum-EPO auf > 500 U/l in ESA-naiven Patient:innen anzupassen **Amendment 2** (09.05.2017) und **Amendment 2.1 FR** (länderspezifisch; Frankreich; 19.04.2017): • Überarbeitung der Kriterien zur Dosismodifikation und Abbruch der Studienmedikation gemäß Forderung des Steuerungsgremiums, um „Progression in eine AML oder MDS mit hohem/sehr hohem Risiko nach IPSS-R“ auszuschließen und

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		das Kriterium bezüglich potentieller Fälle von Leukozytose zu konkretisieren • Konkretisierung der Erhebung von ADA- und PK-Daten während des Follow-ups nach Behandlungsende für alle Patienten • Überarbeitung zur Konkretisierung der Zeitvorgabe der Woche 25-Prozedur und der Bewertung der MDS • Verlängerung der Follow-up-Periode nach Behandlungsende von „mindestens zwei Jahren“ auf „mindestens drei Jahre“ nach letzter Dosis Studienmedikation • Darüber hinaus wurden weitere kleinere Anpassungen/ Konkretisierungen im Protokoll vorgenommen.
4	Probanden / Patienten	

4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	**Einschlusskriterien:**
		• Alter ≥ 18 Jahre bei Gabe der Einverständniserklärung
		• Verständnis und freiwillige Gabe der Einverständniserklärung vor jeglichen studienbezogenen Untersuchungen/Prozeduren
		• dokumentierte MDS-Diagnose gemäß WHO/FAB-Klassifizierung mit sehr niedrigem, niedrigem oder intermediärem Risiko nach IPSS-R-Klassifizierung und
		  ○ einem Anteil von Ringsideroblasten an erythroiden Vorläuferzellen im Knochenmark von ≥ 15 % oder ≥ 5 % (aber < 15 %) bei Vorliegen einer SF3B1-Mutation,
		  ○ < 5 % Blasten im Knochenmark,
		  ○ Anzahl peripherer weißer Blutkörperchen < 13.000/µl
		• resistent/refraktär oder intolerant oder nicht geeignet für eine vorherige ESA-Behandlung, definiert anhand eines der folgenden Kriterien
		  ○ *resistent/refraktär:* dokumentiertes Nicht-Ansprechen oder nicht anhaltendes Ansprechen auf vorherige ESA-enthaltende Behandlung, entweder als Monotherapie oder in Kombination mit bspw. G-CSF (Definition der ESA-enthaltenden Behandlung: entweder rekombinantes humanes Erythropoetin ≥ 40.000 IU/Woche für mindestens 8 Dosen oder Dosisäquivalenten, oder Darbepoetin-α ≥ 500 µg q3w für mindestens 4 Dosen oder Dosisäquivalenten)
		  ○ *intolerant:* dokumentierter Behandlungsabbruch einer vorherigen ESA-enthaltenden Behandlung, entweder als Monotherapie oder in Kombination, bspw. mit G-CSF, zu jeder Zeit nach Behandlungsbeginn aufgrund einer Intoleranz oder UE
		  ○ *ungeeignet:* geringe Chance auf ein Ansprechen auf eine ESA-Therapie basierend auf Serum-EPO-Spiegeln > 200 U/l für Patient:innen, die zuvor noch nicht mit ESA behandelt wurden
		• mit ESA oder G-CSF/GM-CSF vorbehandelte Patient:innen: keine Behandlung mit diesen Substanzen für mindestens vier Wochen vor Randomisierung

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation

		• EK-Transfusionsabhängigkeit, definiert als
		  ○ durchschnittlicher Transfusionsbedarf von ≥ zwei Einheiten EK/acht Wochen, bestätigt über einen Zeitraum von mindestens 16 Wochen unmittelbar vor Randomisierung
		  ○ Hämoglobin-Werte zum Zeitpunkt oder innerhalb von sieben Tagen vor Gabe einer EK-Transfusion von ≤ 10 g/dl, um die Transfusion hinsichtlich dieses Einschlusskriteriums zu zählen. EK-Transfusionen bei einem Hb-Wert > 10 g/dl vor Transfusion oder für elektive Operationen wurden nicht als Transfusion im Sinne des Einschlusskriteriums berücksichtigt
		  ○ kein zusammenhängendes 56-Tage-Intervall innerhalb der 16 Wochen unmittelbar vor Randomisierung, in welchem keine EK-Transfusion verabreicht wurde
		• ECOG-Status von 0, 1 oder 2
		• Frauen im gebärfähigen Alter waren definiert als geschlechtsreife Frauen, die (1) keine Hysterektomie oder bilaterale Oophorektomie hatten oder (2) noch nicht natürlicherweise postmenopausal (Amenorrhö nach Krebs war kein Ausschluss der Gebärfähigkeit) für mindestens 24 zusammenhängende Monate waren (d.h. eine Menstruation innerhalb der vorhergehenden 24 Monate). Frauen im gebärfähigen Alter müssen
		  ○ zwei negative, durch den Prüfarzt bestätigte Schwangerschaftstests vor Beginn der Studienmedikation vorliegen haben (außer der Screening-Schwangerschaftstest wurde innerhalb von 72 Stunden des Tages eins des Zyklus eins durchgeführt) und Einverständnis geben, während der Studie und nach Behandlungsende weitere Schwangerschaftstest durchzuführen
		  ○ falls sexuell aktiv, zustimmen und in der Lage sein, hoch wirksame Methoden der Kontrazeption (definiert als hormonelle Kontrazeption, Intrauterinpessar, Tubenligatur oder einen vasektomierter Partner) ohne Unterbrechung fünf Wochen vor Behandlungsbeginn, während der Behandlung mit Studienmedikation und für 12 Wochen nach Beendigung der Studienmedikation einzuhalten
		• Männliche Probanden müssen einwilligen, während der Studienteilnahme, Dosisunterbrechungen und für mindestens 12 Wochen nach Abbruch der Studienmedikation bei Geschlechtsverkehr mit schwangeren Frauen oder Frauen im gebärfähigen Alter Kondome für Männer zu verwenden (definiert als Latexkondom oder Nicht-Latexkondom, jedoch nicht aus natürlichen (tierischen) Membranen) – selbst bei erfolgreicher Vasektomie
		• Einverständnis, die Studienvisiten und andere Anforderungen des Protokolls zu befolgen

		Ausschlusskriterien:
		• Vorherige Therapie mit krankheitsmodifizierenden Substanzen für die zugrundeliegende MDS-Erkrankung (z.B. Immunmodulatoren (wie Lenalidomid), hypomethylierende Substanzen oder Immunsuppressiva)
		  ○ Einschluss von Patient:innen nach ärztlichem Ermessen erlaubt, sofern nicht mehr als zwei Dosen hypomethylierender Substanz oder nicht mehr als eine Kalenderwoche Lenalidomid verabreicht wurde und die letzte Dosis ≥ fünf Wochen vor Randomisierung verabreicht wurde
		• Vorherige Behandlung mit Luspatercept oder Sotatercept (ACE-011)
		• MDS mit Del(5q)-Anomalie
		• Sekundäre MDS, d.h. MDS, die durch chemische Verletzung oder Chemotherapie und/oder Bestrahlung einer anderen Erkrankung entstanden ist
		• Bekannte klinisch signifikante Anämie aufgrund von Eisen-, Vitamin B12- oder Folsäuremangel, oder autoimmuner oder vererbter hämolytischen Anämie, oder gastrointestinaler Blutung
		  ○ Eisenmangel bestimmt als Serum Ferritin ≤ 15 µg/l und weitere Untersuchungen, sofern klinisch indiziert (z.B. berechnete Transferrin-Sättigung [Eisen/Gesamteisenbindungskapazität ≤ 20 %] oder Knochenmarksfärbung für Eisen)
		• Vorherige allogene oder autologe Stammzelltransplantation
		• Bekannte Vorgeschichte einer AML-Diagnose
		• Verwendung der folgenden Substanzen innerhalb der fünf Wochen vor Randomisierung:
		  ○ zytotoxische Chemotherapie
		  ○ Kortikosteroide, außer Patient:innen mit stabiler oder sinkender Dosis über mindestens eine Woche vor Randomisierung zur Behandlung von anderen medizinischen Konditionen als MDS
		  ○ Eisenchelattherapie, außer Patient:innen mit stabiler oder singender Dosis über mindestens acht Wochen vor Randomisierung
		  ○ andere hämatopoetische Wachstumsfaktoren für Erythrozyten (z.B. Interleukin-3)
		  ○ Prüfsubstanzen oder -geräte oder zugelassene Behandlungen für experimentelle Zwecke. Sofern die Halbwertszeit der vorherigen Prüfsubstanz bekannt war, wurde deren Anwendung innerhalb von fünf Halbwertszeiten vor Randomisierung oder fünf Wochen, je nachdem was länger war, ausgeschlossen.
		• Unkontrollierte Hypertonie, definiert als wiederholte Erhöhungen des diastolischen Blutdrucks ≥ 100 mm Hg trotz adäquater Behandlung
		• Absolute Neutrophilenzahl (ANC) < 500/µl (0,5 × 10^9/l)
		• Thrombozytenzahl < 50.000/µl (50 × 10^9/l)
		• Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate oder Kreatinin-Clearance < 40 ml/min

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation

		• Aspartataminotransferase (AST)/Serum-Glutamat-Oxalacetat-Transaminase (SGOT) oder Alaninaminotransferase (ALT)/Serum-Glutamat-Pyruvat-Transaminase (SGPT) ≥ 3,0 × oberer Normalwert (*upper limit of normal*, ULN)
		• Gesamtbilirubin ≥ 2,0 × ULN
		  ○ höhere Werte waren erlaubt, wenn diese einer aktiven Zerstörung der Erythrozytenvorläuferzellen im Knochenmark zuzuschreiben sein konnten (d.h. ineffektive Erythropoese) oder bei Vorliegen oder bekannter Vorgeschichte eines Gilbert-Syndroms
		  ○ Patienten wurden ausgeschlossen, wenn eine auto-immune hämolytische Anämie vorlag, manifestiert als korrigierte Retikulozytenzahl > 2 % mit entweder einem positiven Coombs Test oder über 50 % indirektem Bilirubin
		• Vorgeschichte von malignen Erkrankungen, mit Ausnahme von MDS, außer Patient:innen waren für ≥ fünf Jahre krankheitsfrei (einschließlich Beendigung jeglicher aktiven oder adjuvanten Behandlung der vorherigen malignen Erkrankung). Patient:innen mit den folgenden Erkrankungen (in der Vorgeschichte/ andauernd) waren erlaubt:
		  ○ Basalzell- oder Plattenepithelzellkarzinom der Haut
		  ○ Carcinoma in situ der Zervix
		  ○ Carcinoma in situ der Brust
		  ○ zufälliger histologischer Befund eines Prostatakrebses (T1a oder T1b des TNM-Staging-Systems)
		• Große Operation innerhalb der acht Wochen vor Randomisierung. Patient:innen müssen sich vollständig von jeglichen vorangegangenen Operationen vor Randomisierung erholt haben.
		• Vorgeschichte eines Schlaganfalls, einer tiefen Venenthrombose, einer pulmonalen oder arteriellen Embolie innerhalb der 6 Monate vor Randomisierung
		• Schwangere oder stillende Frauen
		• Herzinfarkt, unkontrollierte Angina, unkontrollierte Herzinsuffizienz oder unkontrollierte Arrhythmie, ärztlich festgestellt innerhalb von sechs Monaten vor Randomisierung. Patient:innen mit einer bekannten Ejektionsfraktion von < 35 %, bestätigt durch ein lokales EKG oder MUGA innerhalb der sechs Monate vor Randomisierung, wurden ausgeschlossen.
		• Unkontrollierte systemische Pilz-, bakterielle oder virale Infektion (definiert durch anhaltende Zeichen/Symptome der Infektion ohne Besserung trotz adäquater antibiotischer, antiviraler und/oder anderer Behandlung), bekannte HIV-Infektion, bekannter Nachweis einer aktiven, infektiösen Hepatitis B und/oder bekannter Nachweis einer aktiven Hepatitis C. Lokale Untersuchung zur Bestätigung des HIV-, HBV- und HCV-Status sollte nicht länger als vier Wochen vom Datum der ICF-Unterschrift entfernt liegen.
		• Vorgeschichte einer schwerwiegenden allergischen oder anaphylaktischen Reaktion oder Hypersensitivität gegenüber rekombinanten Proteinen oder Hilfsstoffen der Prüfsubstanz

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		• Patient:innen mit jeglicher bedeutenden medizinischen Kondition, Laborwertanomalien, psychiatrischer Erkrankung oder mit Einstufung gemäß lokalen Vorschriften als gefährdet (z. B. inhaftiert oder institutionalisiert), die die Teilnahme der Studie verhindern würde • Patient:innen mit jeglicher Kondition, einschließlich des Vorliegens von Laborwertanomalien, welche den Patient:innen einem nicht akzeptablen Risiko aussetzen würde, sollte er/sie in der Studie teilnehmen • Patient:innen mit jeglicher Kondition oder begleitender Medikation, die in der Lage war, die Interpretierbarkeit der Studiendaten zunichte zu machen
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	**Orte der Studiendurchführung:** 65 Zentren in 11 Ländern (Belgien, Deutschland, Frankreich, Großbritannien, Italien, Kanada, Niederlande, Schweden, Spanien, Türkei, Vereinigte Staaten von Amerika)
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	**Luspatercept + BSC:** Initialdosis: 1,0 mg/kg Körpergewicht s. c. q3w (Verabreichung an Tag 1 jedes 21-Tage-Behandlungszyklus) Maximaldosis: 1,75 mg/kg Körpergewicht Dosisreduktion: um ~25%/Verabreichung **Placebo + BSC:** Volumenäquivalent Placebo (0,9 % Natriumchlorid-Lösung) zu Luspatercept s. c. q3w (Verabreichung an Tag eins jedes 21-Tage-Behandlungszyklus) **BSC** umfasste eine bedarfsgerechte, supportive Transfusionstherapie mit Erythrozytenkonzentraten ggf. in Kombination mit Eisenchelatoren
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	**Primärer Endpunkt:** • EK-Transfusionsfreiheit für mindestens acht Wochen (Woche 1–24) **Sekundäre Endpunkte:** • EK-Transfusionsfreiheit für mindestens 12 Wochen (Woche 1–24 und 1–48) • EK-Transfusionsfreiheit für mindestens acht Wochen (Woche 1–48) • Reduktion der transfundierten EK-Einheiten über 16 Wochen (Woche 9–24 und 33–48) • Erreichen des mHI-E gemäß IWG-Kriterien 2006 (Woche 1–24 und 1–48) • Durchschnittliche Hämoglobinerhöhung um mindestens 1,0 g/dl (Woche 1–24 und 1–48) • Dauer der EK-Transfusionsfreiheit (Woche 1–48 und 1–EOT (*end of treatment*))

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		• Gesundheitsbezogene Lebensqualität gemessen anhand des EORTC QLQ-C30-Fragebogens (Woche 1–48 und Baseline–EOT) • Erreichen der HI-N gemäß IWG-Kriterien 2006 (Woche 1–24 und 1–48) • Erreichen der HI-P gemäß IWG-Kriterien 2006 (Woche 1–24 und 1–48) • Durchschnittliche Verringerung des Serum-Ferritin-Spiegels (Woche 9–24 und 33–48) • Durchschnittliche Verringerung des Verbrauchs an Eisenchelatoren (Woche 9–24 und 33–48) • Zeit bis zum Erreichen einer EK-Transfusionsfreiheit von mindestens acht Wochen Woche 1–24 und 1–48) • Progression in eine AML (vom Zeitpunkt der Randomisierung bis mindestens drei Jahre nach der letzten Dosis und von Woche 1–48) • Gesamtüberleben (vom Zeitpunkt der Randomisierung bis mindestens drei Jahre nach der letzten Dosis undvon Woche 1–48) • Sicherheit (vom Zeitpunkt des Screenings bis 42 Tage nach der letzten Dosis und von Woche 1–48) • Populations-PK-Modell (vom Zeitpunkt der Randomisierung bis ein Jahr nach der ersten Dosis) • Verhältnis der Exposition zum Ansprechen (vom Zeitpunkt der Randomisierung bis ein Jahr nach der ersten Dosis) • Anti-Drug-Antibodies (vom Zeitpunkt der Randomisierung bis ein Jahr nach der ersten Dosis) **Explorative Endpunkte:** • Biomarker der TGF-β-Superfamilie (z.B. GDF11) und andere explorative Marker (z.B. CRP) (Baseline-EOT) • MDS-assoziierte molekulare Mutationen (z.B. SF3B1) (Baseline-EOT) • Health Ressource Utilization (Baseline-EOT) • Gesundheitsbezogene Lebensqualität gemessen anhand des Qol-E (Baseline-EOT)
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Nicht zutreffend.
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Bei einer Fallzahl von 210 Patient:innen (140 Luspatercept (ACE-536), 70 Placebo) wurde eine Power von 90 % berechnet, um bei einer Ansprechrate (EK-Transfusionsfreiheit über mindestens acht Wochen im Behandlungszeitraum von Woche 1–24) von 0,30 im Interventionsarm (Luspatercept + BSC) und 0,10 im Kontrollarm (Placebo + BSC) einen Unterschied festzustellen (Test hinsichtlich einem Unterschied in den Anteilen unter Verwendung einer gepoolten Varianzschätzung, einem einseitigen Alpha von 0,025 sowie der Annahme einer 10 % Dropout-Rate).

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Eine Interimsanalyse (*Futility Analysis*) war für den primären Endpunkt und sekundären Hauptendpunkt geplant, sobald 105 Patient:innen (50 % der geplanten Ereignisse des primären Endpunktes) die primäre Studienphase (erste 24 Wochen der doppelblinden Behandlung) abgeschlossen hatten oder die Behandlung vor Erreichen der 24 Wochen der doppelblinden Behandlung abgebrochen hatten. Ein Anspruch auf Überlegenheit basierend auf den Wirksamkeitsergebnissen der Interimsanalyse war nicht geplant, sodass der Typ-I-Fehler für die finale Analyse auf einem einseitigen Niveau von 0,025 gehalten wurde.
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Zentrale Randomisierung mittels Interactive Response Technology (IRT) System im Verhältnis 2:1 (Luspatercept:Placebo) durch Algorithmus unter Berücksichtigung präspezifizierter Kriterien, darunter doppelblinde Behandlung und Stratifizierung der Randomisierung.

8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Stratifizierung anhand der folgenden Faktoren:
		• Erythrozyten-Transfusionslast zu Baseline
		  ○ ≥ 6 EK-Einheiten pro 8 Wochen (Durchschnitt der zwei 8-Wochen-Intervalle unmittelbar vor Randomisierung)
		  ○ < 6 EK-Einheiten pro 8 Wochen (Durchschnitt der zwei 8-Wochen-Intervalle unmittelbar vor Randomisierung)
		• IPSS-R zu Baseline
		  ○ sehr niedrig, niedrig
		  ○ intermediär

9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	Ausgewähltem Personal an jedem Studienzentrum wurden Passwort-geschützte, kodierte Identifizierungsnummern zugeordnet, die zur Einwahl in das IRT-System autorisierten, um Patient:innen einzuschließen. Die Randomisierung erfolgte anhand eines Algorithmus durch das IRT-System. Die Randomisierungsnummer entsprach einem bestimmten Behandlungsarm innerhalb eines Stratums. Die Randomisierungsnummer alleine war nicht ausreichend, um eine Entblindung zu ermöglichen, da dafür eine vollständige Entblindung der kodierten Informationen gekoppelt mit der Randomisierungsnummer nötig war. Für die Zuordnung der Behandlung zu jedem Dosisstart und bei jeder Dosisreduktion oder -titration musste das Personal am Zentrum das IRT-System kontaktieren, um die neue Dosierung aufzunehmen und die neue Behandlung zugewiesen zu bekommen.
10	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die	Die Randomisierung erfolgte durch das IRT-System, welches Patient:innen fortlaufend entsprechend der präspezifizierten Kriterien in ein geeignetes Stratum einsortierte.

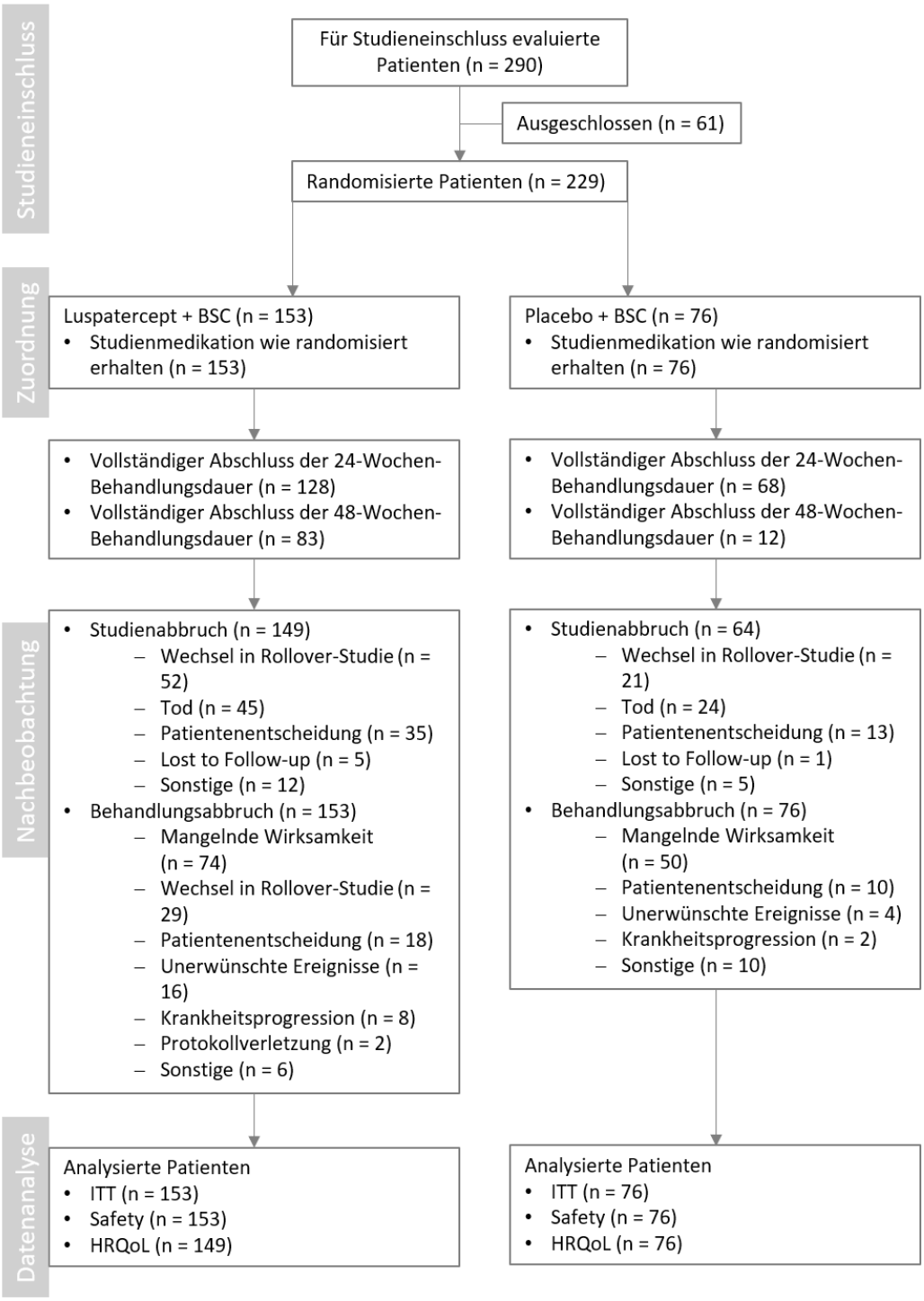
Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
	Probanden/Patienten den Gruppen zu?	
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	a) ja b) ja c) ja Die Verblindung wurde für alle Beteiligten (mit Ausnahme bestimmter Personen, wie z. B. Apotheker:inn und dem bioanalytischen Labor) während der gesamten Studiendauer aufrecht erhalten bis alle Patient:innen die Studie beendet hatten oder dem Zeitpunkt, an dem die Studie entblindet wurde (gemäß DMC Empfehlung) und die Datenbank gesperrt wurde.
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Für den Kontrollarm wurde 0,9 %ige Natriumchlorid-Lösung zur Injektion in einer exakt gleich aussehenden Spritze wie die, die für rekonstituiertes Luspatercept verwendet wurde, vom ausgewählten Studienpersonal (z. B. Apotheker:inn) aufgezogen, um ein passendes Placebo herzustellen. Die Abgabe von Luspatercept und Placebo an ärztliches Personal und dessen Angestellte erfolgte verblindet.
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	**Population für die Wirksamkeitsendpunkte:** Intention-to-treat(ITT)-Population: alle randomisierten Patient:innen, unabhängig davon, ob die Ein-/Ausschlusskriterien erfüllt waren oder die Studienmedikation erhalten wurde **Population für die Sicherheitsendpunkte:** Safety Population: alle randomisierten Patient:innen, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben **Population für die Endpunkte der Lebensqualität:** Auswertbare Population gesundheitsbezogener Lebensqualität (HRQoL-evaluable population): alle Patient:innen der ITT-Population, die den EORTC QLQ-C30-Fragebogen zu Baseline (d.h. Tag eins des ersten Zyklus oder Screening Visite) und mindestens ein postbaseline Untersuchung vollständig (definiert als mindestens 50% beantworteter Fragen) ausgefüllt haben **Population für die Pharmakokinetik-Endpunkte:** Pharmakokinetik-Population: alle Patient:innen, die mindestens eine Dosis Luspatercept erhalten haben und messbare Luspatercept-Serumkonzentrationen aufwiesen **Multiplizität:** Ein sequentieller Gatekeeping-Ansatz wurde für die Hypothesentestung multipler Endpunkte (prim. Endpunkt (EK-Transfusionsfreiheit über mindestens 8 Wochen) und sek. Hauptendpunkt (EK-Transfusionsfreiheit über mindestens 12 Wochen) Wirksamkeitsendpunkt) verwendet, um den gesamten Fehler 1. Art zu kontrollieren. Der prim. Endpunkt und sek. Hauptendpunkt wird sequentiell, in einer präspezifizierten Reihenfolge (zuerst Testung des prim. Endpunkts zum einseitigen Signifikanzniveau von 0,025) durchgeführt. Um das einseitige Signifikanzniveau von 0,025 für alle Endpunkte der EK-Transfusionsfreiheit zu erhalten, kann ein

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Rückschluss bezogen auf die sek. Hauptendpunkte nur erfolgen, sofern die Überlegenheit von Luspatercept für den prim. Endpunkt gezeigt werden konnte. Von dem präspezifizierten sequentiellen Testen der EK-Transfusionsfreiheit abgesehen, wurden keine weiteren Alpha-Anpassungen für Multiplizität gemacht. **Analyse des primären Endpunkts:** Anteil der Patient:innen mit EK-Transfusionsfreiheit (keine EK-Transfusionen) in einem Zeitraum von mindestens 56 Tagen im Behandlungszeitraum von Woche 1-24. Cochran-Mantel-Haenszel (CMH)-Test mit einseitigem Signifikanzniveau von 0,025, stratifiziert nach durchschnittlicher Transfusionslast und IPSS-R zu Baseline. **Analyse des sekundären Hauptendpunkts:** Anteil der Patinet:innen mit EK-Transfusionsfreiheit (keine EK-Transfusionen) in einem Zeitraum von mindestens 12 Wochen im Behandlungszeitraum von Woche 1–24 und Woche 1–48. CMH-Test mit einseitigem Signifikanzniveau von 0,025, stratifiziert nach durchschnittlicher Transfusionslast und IPSS-R zu Baseline (sequentielle Testung nach prim. Endpunkt). **Analyse weiterer sekundärer Endpunkte:** Deskriptive Analyse weiterer sekundärer Endpunkte. Für Ereignis-zeitanalysen wurde die Kaplan-Meier-Methode verwendet. Kategorische Endpunkte wurden anhand der Anzahl und Prozentzahl dargestellt. Für die Analyse der gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurde Veränderung gegenüber dem Ausgangswert zu Woche 25, 48 und zu EOT anhand eines ANCOVA-Modells, adjustiert nach dem Baseline-Score der Domänen und den Stratifizierungsfaktoren der Randomisierung, zwischen den Behandlungsarmen verglichen.
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	Durchführung von Subgruppenanalysen für die klinische Aktivität anhand der Stratifizierungsfaktoren und anderen Baseline-Charakteristika: • Altersklasse • Geschlecht • ethnische Zugehörigkeit • MDS WHO Klassifikation zu Baseline • Zeit seit initialer MDS-Diagnose zu Baseline • ECOG-Performance-Status zu Baseline • Durchschnittlicher Erythrozyten-Transfusionsbedarf zu Baseline • IPSS-R zu Baseline • Thrombozytenzahl zu Baseline • Nierenfunktionsstatus (Kreatinin-Clearance) • Serum-Erythropoetin-Spiegel (U/l) zu Baseline • Längste Dauer einer vorherigen ESA-Therapie

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		• SF3B1-Mutationsstatus
Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	**Luspatercept + BSC vs. Placebo + BSC:** a) 153 vs. 76 (total: 229) b) 153 vs. 76 (total: 229) c) 153 vs. 76 (total: 229)
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	Siehe Abbildung 4-23
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	First subject first visit: 09.02.2016 Data cut-off date for primary analysis: 08.05.2018 Last subject last visit: 26.11.2020
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Die Studie MEDALIST wurde am 26.11.2020 beendet (last subject last visit).
a: nach CONSORT 2010.		

Stellen Sie für jede Studie den Patientenfluss in einem Flow-Chart gemäß CONSORT dar.

MEDALIST



BSC: Best-Supportive-Care; HRQoL: gesundheitsbezogene Lebensqualität (*health-related quality of life*); ITT: Intention-to-Treat

Abbildung 4-23 (Anhang): Patientenfluss in der Studie MEDALIST.

Anhang 4-F: Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten

Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen dient der Dokumentation der Einstufung des Potenzials der Ergebnisse für Verzerrungen (Bias). Für jede Studie soll aus diesem Bogen nachvollziehbar hervorgehen, inwieweit die Ergebnisse für die einzelnen Endpunkte als möglicherweise verzerrt bewertet wurden, was die Gründe für die Bewertung waren und welche Informationen aus den Quellen dafür Berücksichtigung fanden.

Der Bogen gliedert sich in zwei Teile:

- Verzerrungsaspekte auf Studienebene. In diesem Teil sind die endpunktübergreifenden Kriterien aufgelistet.

- Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene. In diesem Teil sind die Kriterien aufgelistet, die für jeden Endpunkt separat zu prüfen sind.

Für jedes Kriterium sind unter „Angaben zum Kriterium“ alle relevanten Angaben aus den Quellen zur Bewertung einzutragen (Stichworte reichen ggf., auf sehr umfangreiche Informationen in den Quellen kann verwiesen werden).

Grundsätzlich sollen die Bögen studienbezogen ausgefüllt werden. Wenn mehrere Quellen zu einer Studie vorhanden sind, müssen die herangezogenen Quellen in der folgenden Tabelle genannt und jeweils mit Kürzeln (z. B. A, B, C …) versehen werden. Quellenspezifische Angaben im weiteren Verlauf sind mit dem jeweiligen Kürzel zu kennzeichnen.

Hinweis: Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen ist die Blankoversion des Bogens. Dieser Blankobogen ist für jede Studie heranzuziehen. Im Anschluss daran ist ein Bewertungsbogen inklusive Ausfüllhinweisen abgebildet, der als Ausfüllhilfe dient, aber nicht als Vorlage verwendet werden soll.

Beschreiben Sie nachfolgend die Verzerrungsaspekte jeder eingeschlossenen Studie (einschließlich der Beschreibung für jeden berücksichtigten Endpunkt). Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version des nachfolgend dargestellten Bewertungsbogens.

Tabelle 4-66 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für die Studie MEDALIST

Studie: MEDALIST

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genaue Benennung der Quelle	Kürzel
Studienbericht	(A)
Studienprotokoll	(B)
Studienregistereintrag (Clinicaltrials.gov)	(C)
Studienregistereintrag (EU-CTR)	(D)
Studienregistereintrag (ICTRP)	(E)

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

☒ **ja** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

☐ **nein** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

Es handelt sich um eine randomisierte Studie.
A, B, C, D, E

1.
<u>für randomisierte Studien:</u> Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

Die Gruppenzuteilung erfolgte zentral mittels eines IRT (Interactive Response Technology)-Systems in die beiden Behandlungsarmen Luspatercept + BSC und Placebo + BSC im Verhältnis 2:1 stratifiziert nach Transfusionslast und IPSS-R zur Baseline. Die Erzeugung der Randomisierungssequenz erfolgte durch einen geeigneten Algorithmus, auf den das IRT-System zugriff.
A, B

<u>für nicht randomisierte Studien:</u> Zeitliche Parallelität der Gruppen

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

2.

<u>für randomisierte Studien:</u> Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

Die Zuteilung erfolgte durch das IRT-System anhand eines Randomisierungsalgorithmus, sodass Studienteilnehmer und -personal verblindet blieben. Ausgewähltes Studienpersonal konnte sich mithilfe einer Passwort-geschützten Identifizierungsnummer in das IRT-System einwählen, um Patient:innen in die Studie aufzunehmen.
A,B

<u>für nicht randomisierte Studien:</u> Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen

Patient:

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

In dieser Studie waren alle Patient:innen, Studienpersonal und der pharmazeutische Unternehmer hinsichtlich der Behandlung verblindet. Davon ausgenommen waren ausgewählte Einzelpersonen (z. B. Apotheker:innen des Studienzentrums), die eine adäquate Herstellung der Placebo-Gaben sicherstellten. Die Randomisierung, Arzneimittelausgabe, Dosisreduktion/-titrierung und Beendigung der Studienmedikation waren durch das IRT-System gestützt, sodass die Verblindung sichergestellt wurde. Die Behandlungszuweisung durfte nur entblindet werden, wenn dies aus ärztlicher Sicht absolut notwendig war, um eine sichere Behandlung der Patient:innen zu gewähren. Eine Notfall-Entblindung musste anhand eines strikten Protokolls über das IRT-System erfolgen.
A, B

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

In dieser Studie waren alle Patient:innen, Studienpersonal und der pharmazeutischen Unternehmer hinsichtlich der Behandlung verblindet. Davon ausgenommen waren ausgewählte Einzelpersonen (z. B. Apotheker:innen des Studienzentrums), die eine adäquate Herstellung der Placebo-Gaben sicherstellten. Die Randomisierung, Arzneimittelausgabe, Dosisreduktion/-titrierung und Beendigung der Studienmedikation waren durch das IRT-System gestützt, sodass die Verblindung sichergestellt wurde. Die Behandlungszuweisung durfte nur entblindet werden, wenn dies aus ärztlicher Sicht absolut notwendig war, um eine sichere Behandlung der Patient:innen zu gewähren. Eine Notfall-Entblindung musste anhand eines strikten Protokolls über das IRT-System erfolgen.

A, B

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es gab keinerlei Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.
A, B, C, D, E

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es gab keinerlei Hinweise auf sonstige Aspekte, die zu einer Verzerrung führen könnten.
A, B, C, D, E

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die Randomisierung erfolgte zentral unter Verwendung eines IRT-Systems. Während der gesamten Studie waren Studienteilnehmer:innen, -personal und -sponsor hinsichtlich der Behandlungszuteilung verblindet. Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige Verzerrung konnten nicht identifiziert werden.
Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wird somit als niedrig eingestuft.

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Endpunkt: Mortalität

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

In der Studie MEDALIST waren Patient:innen, Studienpersonal und der pharmazeutische Unternehmer verblindet. Davon ausgenommen waren lediglich ausgewählte Einzelpersonen, die eine adäquate Herstellung der Luspatercept-/Placebo-Gaben sicherstellten (z. B. Apotheker:innen des Studienzentrums). Eine Entblindung war nur gestattet, wenn dies aus ärztlicher Sicht absolut notwendig war, um eine sichere Behandlung von Patient:innen zu gewähren.
A, B

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

In die Analyse des Endpunktes gingen alle randomisierten Patient:innen entsprechend der ITT-Population ein.
A, B

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es gab keinerlei Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.
A, B, C, D, E

4. **Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es gab keinerlei Hinweise auf sonstige Aspekte, die zu einer Verzerrung führen könnten.
A, B, C, D, E

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotential wurde auf Studienebene als niedrig eingestuft.
Der Endpunkt „Mortalität“ wurde verblindet erhoben, das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige Aspekte, die die Verzerrung beeinflussen könnten, liegen nicht vor.
In der Gesamtschau wird das Verzerrungspotential für den Endpunkt „Mortalität“ als niedrig eingestuft.

Endpunkt: Morbidität – Transfusionsfreiheit

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

In der Studie MEDALIST waren Patient:innen, Studienpersonal und der pharmazeutische Unternehmer verblindet. Davon ausgenommen waren lediglich ausgewählte Einzelpersonen, die eine adäquate Herstellung der Luspatercept-/Placebo-Gaben sicherstellten (z. B. Apotheker:innen des Studienzentrums). Eine Entblindung war nur gestattet, wenn dies aus ärztlicher Sicht absolut notwendig war, um eine sichere Behandlung von Patient:innen zu gewähren.
A, B

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

In die Analyse des Endpunktes gingen alle randomisierten Patient:innen entsprechend der ITT-Population ein.
A, B

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es gab keinerlei Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.
A, B, C, D, E

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es gab keinerlei Hinweise auf sonstige Aspekte, die zu einer Verzerrung führen könnten.
A, B, C, D, E

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotential wurde auf Studienebene als niedrig eingestuft.
Der Endpunkt „Transfusionsfreiheit“ wurde verblindet erhoben, das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige Aspekte, die zu einer Verzerrung führen können, liegen nicht vor.
In der Gesamtschau wird das Verzerrungspotential für den Endpunkt „Transfusionsfreiheit“ als niedrig eingestuft.

Endpunkt: Morbidität – Kontrolle der Eisenüberladung

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

In der Studie MEDALIST waren Patient:innen, Studienpersonal und der pharmazeutische Unternehmer verblindet. Davon ausgenommen waren lediglich ausgewählte Einzelpersonen, die eine adäquate Herstellung der Luspatercept-/Placebo-Gaben sicherstellten (z. B. Apotheker:innen des Studienzentrums). Eine Entblindung war nur gestattet, wenn dies aus ärztlicher Sicht absolut notwendig war, um eine sichere Behandlung von Patient:innen zu gewähren.
A, B

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

In die Analyse des Endpunktes gingen alle randomisierten Patient:innen entsprechend der ITT-Population ein.
A, B

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es gab keinerlei Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.
A, B, C, D, E

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es gab keinerlei Hinweise auf sonstige Aspekte, die zu einer Verzerrung führen könnten.
A, B, C, D, E

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotential wurde auf Studienebene als niedrig eingestuft.
Der Endpunkt „Kontrolle der Eisenüberladung“ wurde verblindet erhoben, das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige Aspekte, die zu einer Verzerrung führen können, liegen nicht vor.
In der Gesamtschau wird das Verzerrungspotential für den Endpunkt „Kontrolle der Eisenüberladung“ als niedrig eingestuft.

Endpunkt: Morbidität – Symptomatik gemäß EORTC QLQ-C30

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

In der Studie MEDALIST waren Patient:innen, Studienpersonal und der pharmazeutische Unternehmer verblindet. Davon ausgenommen waren lediglich ausgewählte Einzelpersonen, die eine adäquate Herstellung der Luspatercept-/Placebo-Gaben sicherstellten (z. B. Apotheker:innen des Studienzentrums). Eine Entblindung war nur gestattet, wenn dies aus ärztlicher Sicht absolut notwendig war, um eine sichere Behandlung von Patient:innen zu gewähren.
A, B

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

In die Analyse des Endpunktes gingen nur solche Patient:innen ein, die zu Studienbeginn und mindestens einem Zeitpunkt im Studienverlauf einen EORTC QLQ-C30-Fragebogen ausgefüllt hatten (HRQoL-Population). Zwischen der HRQoL-Population und der ITT-Population liegen keine wesentlichen Unterschiede hinsichtlich der Baseline-Charakteristika vor. Die HRQoL-Population beinhaltet nahezu alle Patient:innen der ITT-Population (Luspatercept + BSC: 149/153; Placebo + BSC: 76/76), sodass von einer guten Vergleichbarkeit der HRQoL- und ITT-Population auszugehen ist. Die Rücklaufquoten bezogen auf die ITT-Population liegen bis Woche 25 über den vom G-BA geforderten 70 % und sind damit ausreichend hoch, um eine valide Bewertung der Ergebnisse des Fragebogens zu ermöglichen.
A, B

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es gab keinerlei Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.
A, B, C, D, E

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es gab keinerlei Hinweise auf sonstige Aspekte, die zu einer Verzerrung führen könnten.
A, B, C, D, E

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotential wurde auf Studienebene als niedrig eingestuft.
Der Endpunkt „Symptomatik gemäß EORTC QLQ-C30“ wurde verblindet erhoben. Unter Berücksichtigung der herangezogenen Studienpopulation (HRQoL-Population) und der Rücklaufquoten des Fragebogens liegen bis Woche 25 ausreichende Daten vor, um eine valide Bewertung der Ergebnisse des Fragebogens zu ermöglichen. Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige Aspekte, die zu einer Verzerrung führen können, liegen nicht vor.
In der Gesamtschau wird das Verzerrungspotential für den Endpunkt „Symptomatik gemäß EORTC QLQ-C30“ als niedrig eingestuft.

Endpunkt: Lebensqualität – gemäß EORTC QLQ-C30

5. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

In der Studie MEDALIST waren Patient:innen, Studienpersonal und der pharmazeutische Unternehmer verblindet. Davon ausgenommen waren lediglich ausgewählte Einzelpersonen, die eine adäquate Herstellung der Luspatercept-/Placebo-Gaben sicherstellten (z. B. Apotheker:innen des Studienzentrums). Eine Entblindung war nur gestattet, wenn dies aus ärztlicher Sicht absolut notwendig war, um eine sichere Behandlung von Patient:innen zu gewähren.
A, B

6. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

In die Analyse des Endpunktes gingen nur solche Patient:innen ein, die zu Studienbeginn und mindestens einem Zeitpunkt im Studienverlauf einen EORTC QLQ-C30-Fragebogen ausgefüllt hatten (HRQoL-Population). Zwischen der HRQoL-Population und der ITT-Population liegen keine wesentlichen Unterschiede hinsichtlich der Baseline-Charakteristika vor. Die HRQoL-Population beinhaltet nahezu alle Patient:innen der ITT-Population (Luspatercept + BSC: 149/153; Placebo + BSC: 76/76), sodass von einer guten Vergleichbarkeit der HRQoL- und ITT-Population auszugehen ist. Die Rücklaufquoten bezogen auf die ITT-Population liegen bis Woche 25 über den vom G-BA geforderten 70 % und sind damit ausreichend hoch, um eine valide Bewertung der Ergebnisse des Fragebogens zu ermöglichen.
A, B

7. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es gab keinerlei Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.
A, B, C, D, E

8. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es gab keinerlei Hinweise auf sonstige Aspekte, die zu einer Verzerrung führen könnten.
A, B, C, D, E

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotential wurde auf Studienebene als niedrig eingestuft.
Der Endpunkt „Lebensqualität gemäß EORTC QLQ-C30“ wurde verblindet erhoben. Unter Berücksichtigung der herangezogenen Studienpopulation (HRQoL-Population) und der Rücklaufquoten des Fragebogens liegen bis Woche 25 ausreichende Daten vor, um eine valide Bewertung der Ergebnisse des Fragebogens zu ermöglichen. Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige Aspekte, die zu einer Verzerrung führen können, liegen nicht vor.
In der Gesamtschau wird das Verzerrungspotential für den Endpunkt Lebensqualität gemäß EORTC QLQ-C30“ als niedrig eingestuft.

Endpunkt: Sicherheit

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

In der Studie MEDALIST waren Patient:innen, Studienpersonal und der pharmazeutische Unternehmer verblindet. Davon ausgenommen waren lediglich ausgewählte Einzelpersonen, die eine adäquate Herstellung der Luspatercept-/Placebo-Gaben sicherstellten (z. B. Apotheker:innen des Studienzentrums). Eine Entblindung war nur gestattet, wenn dies aus ärztlicher Sicht absolut notwendig war, um eine sichere Behandlung von Patient:innen zu gewähren.
A, B

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

In die Analyse gingen nur solche Patient:innen ein, die mindestens eine Dosis Studienmedikation erhalten haben (Safety-Population). Patient:innen werden in dem Behandlungsarm berücksichtigt, dessen Behandlung sie tatsächlich erhalten haben. Die Safety-Population entspricht der ITT-Population (Luspatercept + BSC: 153/153; Placebo + BSC: 76/76), sodass das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt wurde.
A, B

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es gab keinerlei Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.
A, B, C, D, E

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es gab keinerlei Hinweise auf sonstige Aspekte, die zu einer Verzerrung führen könnten.
A, B, C, D, E

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotential wurde auf Studienebene als niedrig eingestuft.
Der Endpunkt „Sicherheit“ wurde verblindet erhoben, das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige Aspekte, die zu einer Verzerrung führen können, liegen nicht vor.
In der Gesamtschau wird das Verzerrungspotential für den Endpunkt „Sicherheit“ als niedrig eingestuft.

Hinweis: Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen mit Ausfüllhinweisen dient nur als Ausfüllhilfe für den Blankobogen. Er soll nicht als Vorlage verwendet werden.

Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten (Ausfüllhilfe)

Anhand der Bewertung der folgenden Kriterien soll das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen eingeschätzt werden (A: endpunktübergreifend; B: endpunktspezifisch).

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

☐ **ja** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

☐ **nein**: Aus den Angaben geht klar hervor, dass es keine randomisierte Zuteilung gab, oder die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, es liegen jedoch Anzeichen vor, die dem widersprechen (z. B. wenn eine alternierende Zuteilung erfolgte). Eine zusammenfassende Bewertung der Verzerrungsaspekte soll für nicht randomisierte Studien nicht vorgenommen werden.
→ Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

1.

für randomisierte Studien:

Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

☐ **ja**: Die Gruppenzuteilung erfolgte rein zufällig, und die Erzeugung der Zuteilungssequenz ist beschrieben und geeignet (z. B. computergenerierte Liste).

☐ **unklar**: Die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, die Angaben zur Erzeugung der Zuteilungssequenz fehlen jedoch oder sind ungenügend genau.

☐ **nein**: Die Erzeugung der Zuteilungssequenz war nicht adäquat.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien:

Zeitliche Parallelität der Gruppen

☐ **ja**: Die Gruppen wurden zeitlich parallel verfolgt.

☐ **unklar:** Es finden sich keine oder ungenügend genaue diesbezügliche Angaben.

☐ **nein**: Die Gruppen wurden nicht zeitlich parallel verfolgt.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

2.

für randomisierte Studien:

Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)

☐ **ja**: Eines der folgenden Merkmale trifft zu:
- Zuteilung durch zentrale unabhängige Einheit (z. B. per Telefon oder Computer)
- Verwendung von für die Patient:innen und das medizinische Personal identisch aussehenden, nummerierten oder kodierten Arzneimitteln/Arzneimittelbehältern
- Verwendung eines seriennummerierten, versiegelten und undurchsichtigen Briefumschlags, der die Gruppenzuteilung beinhaltet

☐ **unklar**: Die Angaben der Methoden zur Verdeckung der Gruppenzuteilung fehlen oder sind ungenügend genau.

☐ **nein**: Die Gruppenzuteilung erfolgte nicht verdeckt.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien:

Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren

☐ **ja**: Eines der folgenden Merkmale trifft zu:
- Es erfolgte ein Matching bzgl. der wichtigen Einflussgrößen und es gibt keine Anzeichen dafür, dass die Ergebnisse durch weitere Einflussgrößen verzerrt sind.
- Die Gruppen sind entweder im Hinblick auf wichtige Einflussgrößen vergleichbar (siehe Baseline-Charakteristika), oder bestehende größere Unterschiede sind adäquat berücksichtigt worden (z. B. durch adjustierte Auswertung oder Sensitivitätsanalyse).

☐ **unklar**: Die Angaben zur Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. zur Berücksichtigung von Einflussgrößen fehlen oder sind ungenügend genau.

☐ **nein**: Die Vergleichbarkeit ist nicht gegeben und diese Unterschiede werden in den Auswertungen nicht adäquat berücksichtigt.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Verblindung von Patient:innen und behandelnden Personen

Patient:

☐ **ja:** Die Patient:innen waren verblindet.

☐ **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

☐ **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass die Patient:innen nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

☐ **ja:** Das behandelnde Personal war bzgl. der Behandlung verblindet. Wenn es, beispielsweise bei chirurgischen Eingriffen, offensichtlich nicht möglich ist, die primär behandelnde Person (z. B. Chirurg) zu verblinden, wird hier beurteilt, ob eine angemessene Verblindung der weiteren an der Behandlung beteiligten Personen (z. B. Pflegekräfte) stattgefunden hat.

☐ **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

☐ **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass die behandelnden Personen nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

Falls die Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts von seiner Ausprägung (d. h. vom Resultat) abhängt, können erhebliche Verzerrungen auftreten. Je nach Ergebnis kann die Darstellung unterlassen worden sein (a), mehr oder weniger detailliert (b) oder auch in einer von der Planung abweichenden Weise erfolgt sein (c).

Beispiele zu a und b:
- *Der in der Fallzahlplanung genannte primäre Endpunkt ist nicht / unzureichend im Ergebnisteil aufgeführt.*
- *Es werden (signifikante) Ergebnisse von vorab nicht definierten Endpunkten berichtet.*
- *Nur statistisch signifikante Ergebnisse werden mit Schätzern und Konfidenzintervallen dargestellt.*
- *Lediglich einzelne Items eines im Methodenteil genannten Scores werden berichtet.*

Beispiele zu c: Ergebnisgesteuerte Auswahl in der Auswertung verwendeter
- *Subgruppen*
- *Zeitpunkte/-räume*
- *Operationalisierungen von Zielkriterien (z. B. Wert zum Studienende anstelle der Veränderung zum Baseline-Wert; Kategorisierung anstelle Verwendung stetiger Werte)*
- *Distanzmaße (z. B. Odds Ratio anstelle der Risikodifferenz)*
- *Cut-off-points bei Dichotomisierung*
- *statistischer Verfahren*

Zur Einschätzung einer potenziell vorhandenen ergebnisgesteuerten Berichterstattung sollten folgende Punkte – sofern möglich – berücksichtigt werden:
- *Abgleich der Angaben der Quellen zur Studie (Studienprotokoll, Studienbericht, Registerbericht, Publikationen).*
- *Abgleich der Angaben im Methodenteil mit denen im Ergebnisteil. Insbesondere eine stark von der Fallzahlplanung abweichende tatsächliche Fallzahl ohne plausible und ergebnisunabhängige Begründung deutet auf eine selektive Beendigung der Studie hin.*
  Zulässige Gründe sind:
  - *erkennbar nicht ergebnisgesteuert, z. B. zu langsame Patientenrekrutierung*
  - *Fallzahladjustierung aufgrund einer verblindeten Zwischenauswertung anhand der Streuung der Stichprobe*
  - *geplante Interimanalysen, die zu einem vorzeitigen Studienabbruch geführt haben*
- *Prüfen, ob statistisch nicht signifikante Ergebnisse weniger ausführlich dargestellt sind.*
- *Ggf. prüfen, ob „übliche“ Endpunkte nicht berichtet sind.*

Anzumerken ist, dass Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Darstellung eines Endpunkts zu Verzerrungen der Ergebnisse der übrigen Endpunkte führen kann, da dort ggf. auch mit einer selektiven Darstellung gerechnet werden muss. Insbesondere bei Anzeichen dafür, dass die Ergebnisse einzelner Endpunkte selektiv nicht berichtet werden, sind Verzerrungen für die anderen Endpunkte möglich. Eine von der Planung abweichende selektive Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts führt jedoch nicht zwangsläufig zu einer Verzerrung der anderen Endpunkte; in diesem Fall ist die ergebnisgesteuerte Berichterstattung endpunktspezifisch unter Punkt B.3 (siehe unten) einzutragen.
Des Weiteren ist anzumerken, dass die Berichterstattung von unerwünschten Ereignissen üblicherweise ergebnisabhängig erfolgt (es werden nur Häufungen / Auffälligkeiten berichtet) und dies nicht zur Verzerrung anderer Endpunkte führt.

☐ **ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

☐ **unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

☐ **nein:** Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor, die das Verzerrungspotenzial aller relevanten Endpunkte beeinflusst.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrung führen können

z. B.
- *zwischen den Gruppen unterschiedliche Begleitbehandlungen außerhalb der zu evaluierenden Strategien*
- *intransparenter Patientenfluss*
- *Falls geplante Interimanalysen durchgeführt wurden, so sind folgende Punkte zu beachten:*
  - *Die Methodik muss exakt beschrieben sein (z. B. alpha spending approach nach O'Brien Fleming, maximale Stichprobengröße, geplante Anzahl und Zeitpunkte der Interimanalysen).*
  - *Die Resultate (p-Wert, Punkt- und Intervallschätzung) des Endpunktes, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, sollten adjustiert worden sein.*
  - *Eine Adjustierung sollte auch dann erfolgen, wenn die maximale Fallzahl erreicht wurde.*
  - *Sind weitere Endpunkte korreliert mit dem Endpunkt, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, so sollten diese ebenfalls adäquat adjustiert werden.*

☐ **ja**

☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen Punkte A.1 bis A.5. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

☐ **niedrig**: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse durch diese endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

☐ **hoch**: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

Begründung für die Einstufung:

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Die folgenden Punkte B.1 bis B.4 dienen der Einschätzung der endpunktspezifischen Aspekte für das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen. Diese Punkte sollten i. d. R. für jeden relevanten Endpunkt separat eingeschätzt werden (ggf. lassen sich mehrere Endpunkte gemeinsam bewerten, z. B. Endpunkte zu unerwünschten Ereignissen).

Endpunkt: _____

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

   Für den Endpunkt ist zu bestimmen, ob das Personal, welches die Zielkriterien erhoben hat, bzgl. der Behandlung verblindet war.
   In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu anderen Endpunkten (z. B. typischen unerwünschten Ereignissen) gefordert werden, wenn die Kenntnis dieser Ergebnisse Hinweise auf die verabreichte Therapie gibt und damit zu einer Entblindung führen kann.

   ☐ **ja:** Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.

   ☐ **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

   ☐ **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

   Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

   Kommen in einer Studie Patienten vor, die die Studie entweder vorzeitig abgebrochen haben oder wegen Protokollverletzung ganz oder teilweise aus der Analyse ausgeschlossen wurden, so sind diese ausreichend genau zu beschreiben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen zu berücksichtigen (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien). Bei einer ITT(„intention to treat")-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set"). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.

   ☐ **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:
   - Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patient:innen in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenanzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.

- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patient:innen sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patient:innen (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

☐ **unklar**: Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patient:innen nicht einschätzbar.

☐ **nein**: Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

☐ **ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

☐ **unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

☐ **nein:** Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

z. B.
- *relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen*
- *unplausible Angaben*
- *Anwendung inadäquater statistischer Verfahren*

☐ **ja**

☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch“ erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch mit „hoch“ einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

☐ **niedrig**: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

☐ **hoch**: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

Begründung für die Einstufung:

Anhang 4-G: Ergänzende Informationen

Auf den nachfolgenden Seiten finden sich alle im Dossier angeführten Auswertungen einschließlich Zusatz- und Sensitivitätsanalysen als Ausgabe der Statistik-Software.

Inhalt

Analysen zum Endpunkt „Mortalität“ 266
Analysen zum Endpunkt „Morbidität – Transfusionsfreiheit“ 269
Analysen zum Endpunkt „Morbidität – Kontrolle der Eisenüberladung“ 298
Analysen Symptomatik und Lebensqualität gemäß EORTC QLQ-C30 302
Analysen zum EORTC QLQ-C30 302
Analysen zum QoL-E 2092
Analysen zum Endpunkt „Sicherheit“ 2135

Celgene Corporation
Luspatercept (ACE-536), Protocol ACE-536-MDS-001 - Cutoff Date: 26NOV2020
Deaths during Week 1-24
ITT Population

	Luspatercept (N=153)	Placebo (N=76)
Number of subjects with events, n (%)	6 (3.9)	2 (2.6)
Stratified analysis		
Relative Risk (95% CI)	1.52 (0.32, 7.23)	
p-value	0.597	
Odds Ratio (95% CI)	1.55 (0.31, 7.78)	
Risk Difference (95% CI)	1.39 (-3.40, 6.17)	
Unstratified analysis		
Relative Risk (95% CI)	1.49 (0.31, 7.21)	
p-value	0.620	
Odds Ratio (95% CI)	1.51 (0.30, 7.67)	
Risk Difference (95% CI)	1.29 (-3.44, 6.02)	

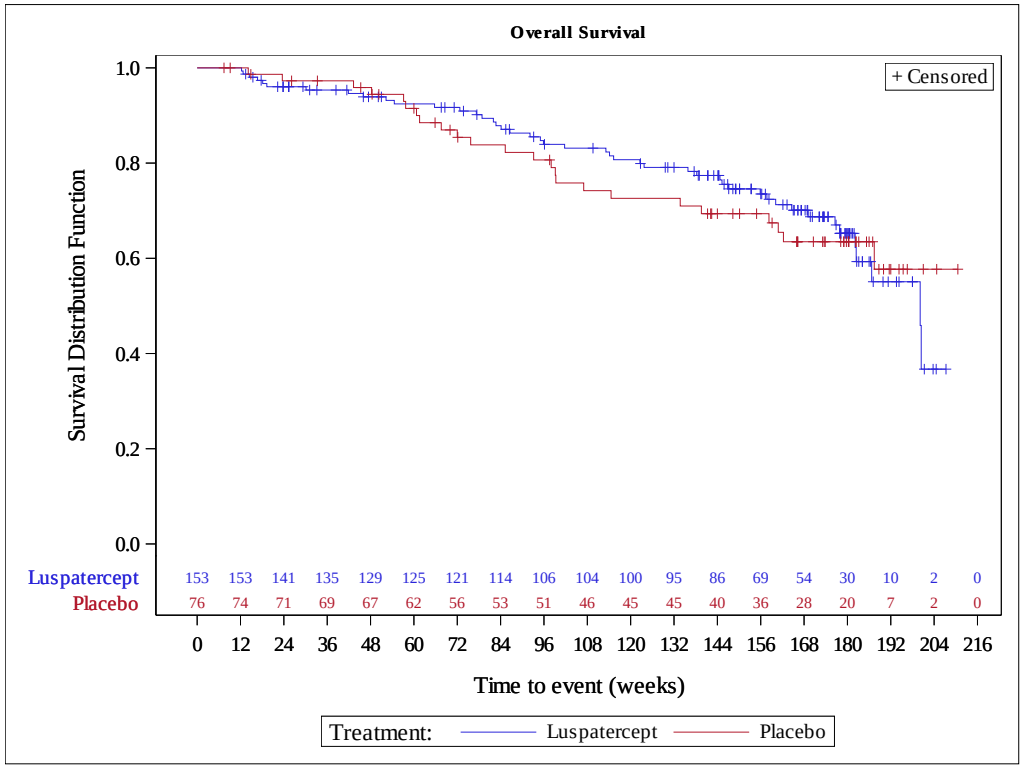
Stratification factors: RBC transfusion (>= 6 units vs. < 6 units of RBC per 8 weeks) and baseline IPSS-R (Very low or low, vs. Intermediate).
CI and p-value for Relative risk, Odds ratio and risk difference are estimated using normal approximation.

Celgene Corporation
Luspatercept (ACE-536), Protocol ACE-536-MDS-001 - Cutoff Date: 26NOV2020
Overall Survival
ITT Population

	Luspatercept (N=153)	Placebo (N=76)
Number of subjects with events, n (%)	45 (29.4)	24 (31.6)
Number of censored subjects, n (%)	108 (70.6)	52 (68.4)
Kaplan-Meier estimates of Time to Event (weeks)		
25%-ile (95% CI)	147.1 (113.1, 177.9)	107.0 (72.0, 162.3)
Median (95% CI)	200.1 (182.4, NE)	NE (187.4, NE)
75%-ile (95% CI)	NE (200.4, NE)	NE (NE , NE)
Stratified analysis		
Hazard Ratio (95% CI)	0.99 (0.59, 1.64)	
p-value	0.958	
Unstratified analysis		
Hazard Ratio (95% CI)	0.95 (0.58, 1.56)	
p-value	0.835	

Confidence intervals (CI) for Kaplan-Meier estimates derived using the log-log transformation
Stratification factors: RBC transfusion (>= 6 units vs. < 6 units of RBC per 8 weeks) and baseline IPSS-R (Very low or low, vs. Intermediate).
Hazard Ratio (luspatercept over placebo) with 95% CI are estimated from Cox Proportional Hazard Model.
p-value from 2-sided log-rank test.

Celgene Corporation
Luspatercept (ACE-536), Protocol ACE-536-MDS-001 - Cutoff Date: 26NOV2020
Kaplan Meier Plot of Overall Survival
ITT Population



Celgene Corporation
Luspatercept (ACE-536), Protocol ACE-536-MDS-001 - Cutoff Date: 26NOV2020
RBC-TI >=8 weeks during week 1-24
ITT Population

	Luspatercept (N=153)	Placebo (N=76)
Number of subjects with events, n (%)	58 (37.9)	10 (13.2)
Stratified analysis		
Relative Risk (95% CI)	2.85 (1.59, 5.12)	
p-value	<.001	
Odds Ratio (95% CI)	5.06 (2.28, 11.26)	
Risk Difference (95% CI)	24.56 (14.48, 34.64)	
Unstratified analysis		
Relative Risk (95% CI)	2.88 (1.56, 5.31)	
p-value	<.001	
Odds Ratio (95% CI)	4.03 (1.92, 8.45)	
Risk Difference (95% CI)	24.75 (13.94, 35.56)	

Stratification factors: RBC transfusion (>= 6 units vs. < 6 units of RBC per 8 weeks) and baseline IPSS-R (Very low or low, vs. Intermediate).
CI and p-value for Relative risk, Odds ratio and risk difference are estimated using normal approximation.

Celgene Corporation
Luspatercept (ACE-536), Protocol ACE-536-MDS-001 - Cutoff Date: 26NOV2020
RBC-TI >=12 weeks during week 1-24
ITT Population

	Luspatercept (N=153)	Placebo (N=76)
Number of subjects with events, n (%)	43 (28.1)	6 (7.9)
Stratified analysis		
Relative Risk (95% CI)	3.50 (1.59, 7.68)	
p-value	0.002	
Odds Ratio (95% CI)	5.07 (2.00, 12.84)	
Risk Difference (95% CI)	20.00 (10.92, 29.08)	
Unstratified analysis		
Relative Risk (95% CI)	3.56 (1.59, 7.99)	
p-value	0.002	
Odds Ratio (95% CI)	4.56 (1.84, 11.28)	
Risk Difference (95% CI)	20.21 (10.86, 29.56)	

Stratification factors: RBC transfusion (>= 6 units vs. < 6 units of RBC per 8 weeks) and baseline IPSS-R (Very low or low, vs. Intermediate).
CI and p-value for Relative risk, Odds ratio and risk difference are estimated using normal approximation.

Celgene Corporation
Luspatercept (ACE-536), Protocol ACE-536-MDS-001 - Cutoff Date: 26NOV2020
RBC-TI >=16 weeks during week 1-24
ITT Population

	Luspatercept (N=153)	Placebo (N=76)
Number of subjects with events, n (%)	29 (19.0)	3 (3.9)
Stratified analysis		
Relative Risk (95% CI)	4.82 (1.53, 15.21)	
p-value	0.007	
Odds Ratio (95% CI)	5.96 (1.75, 20.34)	
Risk Difference (95% CI)	15.13 (7.55, 22.70)	
Unstratified analysis		
Relative Risk (95% CI)	4.80 (1.51, 15.26)	
p-value	0.008	
Odds Ratio (95% CI)	5.69 (1.67, 19.34)	
Risk Difference (95% CI)	15.01 (7.41, 22.61)	

Stratification factors: RBC transfusion (>= 6 units vs. < 6 units of RBC per 8 weeks) and baseline IPSS-R (Very low or low, vs. Intermediate).
CI and p-value for Relative risk, Odds ratio and risk difference are estimated using normal approximation.

Celgene Corporation
Luspatercept (ACE-536), Protocol ACE-536-MDS-001 - Cutoff Date: 26NOV2020
RBC-TI >=24 weeks during week 1-24
ITT Population

	Luspatercept (N=153)	Placebo (N=76)
Number of subjects with events, n (%)	20 (13.1)	1 (1.3)
Stratified analysis		
Relative Risk (95% CI)	9.84 (1.36, 71.31)	
p-value	0.024	
Odds Ratio (95% CI)	10.19 (1.47, 70.59)	
Risk Difference (95% CI)	11.89 (5.82, 17.97)	
Unstratified analysis		
Relative Risk (95% CI)	9.93 (1.36, 72.64)	
p-value	0.024	
Odds Ratio (95% CI)	11.28 (1.48, 85.72)	
Risk Difference (95% CI)	11.76 (5.83, 17.68)	

Stratification factors: RBC transfusion (>= 6 units vs. < 6 units of RBC per 8 weeks) and baseline IPSS-R (Very low or low, vs. Intermediate).
CI and p-value for Relative risk, Odds ratio and risk difference are estimated using normal approximation.

Celgene Corporation
Luspatercept (ACE-536), Protocol ACE-536-MDS-001 - Cutoff Date: 26NOV2020
RBC-TI >=24 weeks during week 1-24 - Subgroup analysis
ITT Population

Subgroup Level	Luspatercept (N=153) n/ N (%)	Placebo (N=76) n/ N (%)	Relative Risk (95% CI)	p-Value	p-value for interaction
Age					NC
<=64 years	8/ 29 (27.6)	0/ 16 (0.0)	NC		
65-74 years	8/ 72 (11.1)	1/ 29 (3.4)	NC		
>=75 years	4/ 52 (7.7)	0/ 31 (0.0)	NC		
Gender					NE
female	8/ 59 (13.6)	0/ 26 (0.0)	NE	NE	
male	12/ 94 (12.8)	1/ 50 (2.0)	6.38 (0.85, 47.68)	0.071	
Race					NE
White	16/107 (15.0)	1/ 51 (2.0)	7.63 (1.04, 55.93)	0.046	
Not reported	4/ 44 (9.1)	0/ 24 (0.0)	NE	NE	
Region					NE
North America	8/ 31 (25.8)	0/ 19 (0.0)	NE	NE	
EMEA	12/122 (9.8)	1/ 57 (1.8)	5.61 (0.75, 42.08)	0.094	
MDS WHO classification					NC
MDS RARS	1/ 7 (14.3)	0/ 2 (0.0)	NC		
MDS RCMD	19/145 (13.1)	1/ 74 (1.4)	NC		
Time since initial diagnosis					NE
<= 2 years	5/ 40 (12.5)	0/ 19 (0.0)	NE	NE	
>2 to 5 years	11/ 62 (17.7)	0/ 34 (0.0)	NE	NE	
> 5 years	4/ 51 (7.8)	1/ 23 (4.3)	1.80 (0.21, 15.26)	0.588	
ECOG Performance Status					NE
0 or 1	19/145 (13.1)	1/ 65 (1.5)	8.52 (1.16, 62.28)	0.035	
2	1/ 8 (12.5)	0/ 11 (0.0)	NE	NE	
RBC Transfusions/last 8 weeks					NE
< 6 units	18/ 75 (24.0)	0/ 30 (0.0)	NE	NE	
>= 6 units	2/ 78 (2.6)	1/ 46 (2.2)	1.18 (0.11, 12.65)	0.892	
RBC Transfusions/last 8 weeks II					NE
< 4 units	8/ 28 (28.6)	0/ 11 (0.0)	NE	NE	
>= 4 and < 6 units	10/ 47 (21.3)	0/ 19 (0.0)	NE	NE	
>= 6 units	2/ 78 (2.6)	1/ 46 (2.2)	1.18 (0.11, 12.65)	0.892	
RBC Transfusions/8 weeks over 16 weeks					NE
< 6 units	18/ 87 (20.7)	0/ 43 (0.0)	NE	NE	
>= 6 units	2/ 66 (3.0)	1/ 33 (3.0)	1.00 (0.09, 10.63)	1.000	
RBC Transfusions/8 weeks over 16 weeks II					NE
< 4 units	13/ 46 (28.3)	0/ 20 (0.0)	NE	NE	
>= 4 and < 6 units	5/ 41 (12.2)	0/ 23 (0.0)	NE	NE	
>= 6 units	2/ 66 (3.0)	1/ 33 (3.0)	1.00 (0.09, 10.63)	1.000	
IPSS-R risk					NE
Very Low	1/ 18 (5.6)	0/ 6 (0.0)	NE	NE	
Low	18/109 (16.5)	1/ 57 (1.8)	9.41 (1.29, 68.72)	0.027	
Intermediate	1/ 25 (4.0)	0/ 13 (0.0)	NE	NE	
Platelet count					NE
< 100 x 10^9/L	1/ 8 (12.5)	1/ 6 (16.7)	0.75 (0.06, 9.72)	0.826	
100-400 x 10^9/L	13/128 (10.2)	0/ 61 (0.0)	NE	NE	
> 400 x 10^9/L	6/ 17 (35.3)	0/ 9 (0.0)	NE	NE	
Renal status: Creatinine Clearance					NE
40 - <60 mL/min	3/ 33 (9.1)	0/ 12 (0.0)	NE	NE	
>= 60 mL/min	16/113 (14.2)	1/ 62 (1.6)	8.78 (1.19, 64.63)	0.033	

CI and p-value for Relative risk, Odds ratio and risk difference are estimated using normal approximation.
p-Value for interaction from test for heterogeneity of the relative risks using Cochrane`s Q statistic.

Celgene Corporation
Luspatercept (ACE-536), Protocol ACE-536-MDS-001 - Cutoff Date: 26NOV2020
RBC-TI >=24 weeks during week 1-24 - Subgroup analysis
ITT Population

Subgroup Level	Luspatercept (N=153) n/ N (%)	Placebo (N=76) n/ N (%)	Relative Risk (95% CI)	p-Value	p-value for interaction
Serum EPO					NE
< 100 U/L	9/ 51 (17.6)	1/ 31 (3.2)	5.47 (0.73, 41.12)	0.099	
100- < 200 U/L	5/ 37 (13.5)	0/ 19 (0.0)	NE	NE	
200-500 U/L	4/ 43 (9.3)	0/ 15 (0.0)	NE	NE	
> 500 U/L	2/ 21 (9.5)	0/ 11 (0.0)	NE	NE	
SF3B1 mutation status					NE
Mutated	20/141 (14.2)	1/ 65 (1.5)	9.22 (1.26, 67.23)	0.028	
Non-mutated	0/ 12 (0.0)	0/ 10 (0.0)	NE	NE	
Longest duration of prior ESA treatment					NC
< 6 months	7/ 48 (14.6)	0/ 20 (0.0)	NC		
6-12 months	4/ 34 (11.8)	1/ 9 (11.1)	NC		
>12-24 months	4/ 35 (11.4)	0/ 21 (0.0)	NC		
> 24 months	5/ 31 (16.1)	0/ 20 (0.0)	NC		

CI and p-value for Relative risk, Odds ratio and risk difference are estimated using normal approximation.
p-Value for interaction from test for heterogeneity of the relative risks using Cochrane`s Q statistic.

Celgene Corporation
Luspatercept (ACE-536), Protocol ACE-536-MDS-001 - Cutoff Date: 26NOV2020
RBC-TI >=8 weeks during week 1-48
ITT Population

	Luspatercept (N=153)	Placebo (N=76)
Number of subjects with events, n (%)	69 (45.1)	12 (15.8)
Stratified analysis		
Relative Risk (95% CI)	2.86 (1.69, 4.85)	
p-value	<.001	
Odds Ratio (95% CI)	5.31 (2.53, 11.15)	
Risk Difference (95% CI)	29.55 (18.73, 40.36)	
Unstratified analysis		
Relative Risk (95% CI)	2.86 (1.65, 4.94)	
p-value	<.001	
Odds Ratio (95% CI)	4.38 (2.19, 8.77)	
Risk Difference (95% CI)	29.31 (17.93, 40.68)	

Stratification factors: RBC transfusion (>= 6 units vs. < 6 units of RBC per 8 weeks) and baseline IPSS-R (Very low or low, vs. Intermediate).
CI and p-value for Relative risk, Odds ratio and risk difference are estimated using normal approximation.

Celgene Corporation
Luspatercept (ACE-536), Protocol ACE-536-MDS-001 - Cutoff Date: 26NOV2020
RBC-TI >=12 weeks during week 1-48
ITT Population

	Luspatercept (N=153)	Placebo (N=76)
Number of subjects with events, n (%)	51 (33.3)	9 (11.8)
Stratified analysis		
Relative Risk (95% CI)	2.79 (1.47, 5.26)	
p-value	0.002	
Odds Ratio (95% CI)	4.05 (1.83, 8.96)	
Risk Difference (95% CI)	21.37 (11.23, 31.51)	
Unstratified analysis		
Relative Risk (95% CI)	2.81 (1.46, 5.41)	
p-value	0.002	
Odds Ratio (95% CI)	3.72 (1.72, 8.06)	
Risk Difference (95% CI)	21.49 (11.07, 31.91)	

Stratification factors: RBC transfusion (>= 6 units vs. < 6 units of RBC per 8 weeks) and baseline IPSS-R (Very low or low, vs. Intermediate).
CI and p-value for Relative risk, Odds ratio and risk difference are estimated using normal approximation.

Celgene Corporation
Luspatercept (ACE-536), Protocol ACE-536-MDS-001 - Cutoff Date: 26NOV2020
RBC-TI >=16 weeks during week 1-48
ITT Population

	Luspatercept (N=153)	Placebo (N=76)
Number of subjects with events, n (%)	43 (28.1)	5 (6.6)
Stratified analysis		
Relative Risk (95% CI)	4.21 (1.77, 10.00)	
p-value	0.001	
Odds Ratio (95% CI)	5.97 (2.23, 16.02)	
Risk Difference (95% CI)	21.51 (12.59, 30.44)	
Unstratified analysis		
Relative Risk (95% CI)	4.27 (1.76, 10.34)	
p-value	0.001	
Odds Ratio (95% CI)	5.55 (2.10, 14.69)	
Risk Difference (95% CI)	21.53 (12.48, 30.57)	

Stratification factors: RBC transfusion (>= 6 units vs. < 6 units of RBC per 8 weeks) and baseline IPSS-R (Very low or low, vs. Intermediate).
CI and p-value for Relative risk, Odds ratio and risk difference are estimated using normal approximation.

Celgene Corporation
Luspatercept (ACE-536), Protocol ACE-536-MDS-001 - Cutoff Date: 26NOV2020
RBC-TI >=24 weeks during week 1-48
ITT Population

	Luspatercept (N=153)	Placebo (N=76)
Number of subjects with events, n (%)	38 (24.8)	2 (2.6)
Stratified analysis		
Relative Risk (95% CI)	9.04 (2.31, 35.41)	
p-value	0.002	
Odds Ratio (95% CI)	10.63 (2.69, 42.06)	
Risk Difference (95% CI)	22.32 (14.36, 30.29)	
Unstratified analysis		
Relative Risk (95% CI)	9.44 (2.34, 38.08)	
p-value	0.002	
Odds Ratio (95% CI)	12.23 (2.86, 52.20)	
Risk Difference (95% CI)	22.21 (14.47, 29.94)	

Stratification factors: RBC transfusion (>= 6 units vs. < 6 units of RBC per 8 weeks) and baseline IPSS-R (Very low or low, vs. Intermediate).
CI and p-value for Relative risk, Odds ratio and risk difference are estimated using normal approximation.

Celgene Corporation
Luspatercept (ACE-536), Protocol ACE-536-MDS-001 - Cutoff Date: 26NOV2020
RBC-TI >=36 weeks during week 1-48
ITT Population

	Luspatercept (N=153)	Placebo (N=76)
Number of subjects with events, n (%)	25 (16.3)	2 (2.6)
Stratified analysis		
Relative Risk (95% CI)	5.91 (1.48, 23.58)	
p-value	0.012	
Odds Ratio (95% CI)	6.55 (1.58, 27.14)	
Risk Difference (95% CI)	13.63 (6.58, 20.68)	
Unstratified analysis		
Relative Risk (95% CI)	6.21 (1.51, 25.53)	
p-value	0.011	
Odds Ratio (95% CI)	7.23 (1.66, 31.38)	
Risk Difference (95% CI)	13.71 (6.83, 20.58)	

Stratification factors: RBC transfusion (>= 6 units vs. < 6 units of RBC per 8 weeks) and baseline IPSS-R (Very low or low, vs. Intermediate).
CI and p-value for Relative risk, Odds ratio and risk difference are estimated using normal approximation.

Celgene Corporation
Luspatercept (ACE-536), Protocol ACE-536-MDS-001 - Cutoff Date: 26NOV2020
RBC-TI >=48 weeks during week 1-48
ITT Population

	Luspatercept (N=153)	Placebo (N=76)
Number of subjects with events, n (%)	12 (7.8)	1 (1.3)
Stratified analysis		
Relative Risk (95% CI)	5.87 (0.78, 44.04)	
p-value	0.085	
Odds Ratio (95% CI)	5.97 (0.81, 44.11)	
Risk Difference (95% CI)	6.56 (1.47, 11.64)	
Unstratified analysis		
Relative Risk (95% CI)	5.96 (0.79, 45.00)	
p-value	0.083	
Odds Ratio (95% CI)	6.38 (0.81, 50.04)	
Risk Difference (95% CI)	6.53 (1.56, 11.50)	

Stratification factors: RBC transfusion (>= 6 units vs. < 6 units of RBC per 8 weeks) and baseline IPSS-R (Very low or low, vs. Intermediate).
CI and p-value for Relative risk, Odds ratio and risk difference are estimated using normal approximation.

Celgene Corporation
Luspatercept (ACE-536), Protocol ACE-536-MDS-001 - Cutoff Date: 26NOV2020
RBC-TI >=8 weeks up to end of study
ITT Population

	Luspatercept (N=153)	Placebo (N=76)
Number of subjects with events, n (%)	74 (48.4)	12 (15.8)
Stratified analysis		
Relative Risk (95% CI)	3.07 (1.82, 5.20)	
p-value	<.001	
Odds Ratio (95% CI)	6.12 (2.91, 12.87)	
Risk Difference (95% CI)	32.95 (22.07, 43.83)	
Unstratified analysis		
Relative Risk (95% CI)	3.06 (1.78, 5.28)	
p-value	<.001	
Odds Ratio (95% CI)	5.00 (2.50, 9.99)	
Risk Difference (95% CI)	32.58 (21.18, 43.97)	

Stratification factors: RBC transfusion (>= 6 units vs. < 6 units of RBC per 8 weeks) and baseline IPSS-R (Very low or low, vs. Intermediate).
CI and p-value for Relative risk, Odds ratio and risk difference are estimated using normal approximation.
For subjects who were off treatment, off study, or who died during the period considered for analysis, transfusion independence was based on the data up to the earliest of the following dates: Date of last dose +20 days, end of study date, death date.

Celgene Corporation
Luspatercept (ACE-536), Protocol ACE-536-MDS-001 - Cutoff Date: 26NOV2020
RBC-TI >=12 weeks up to end of study
ITT Population

	Luspatercept (N=153)	Placebo (N=76)
Number of subjects with events, n (%)	55 (35.9)	9 (11.8)
Stratified analysis		
Relative Risk (95% CI)	3.00 (1.59, 5.66)	
p-value	<.001	
Odds Ratio (95% CI)	4.58 (2.07, 10.13)	
Risk Difference (95% CI)	23.98 (13.74, 34.22)	
Unstratified analysis		
Relative Risk (95% CI)	3.04 (1.59, 5.81)	
p-value	<.001	
Odds Ratio (95% CI)	4.18 (1.93, 9.03)	
Risk Difference (95% CI)	24.11 (13.59, 34.62)	

Stratification factors: RBC transfusion (>= 6 units vs. < 6 units of RBC per 8 weeks) and baseline IPSS-R (Very low or low, vs. Intermediate).
CI and p-value for Relative risk, Odds ratio and risk difference are estimated using normal approximation.
For subjects who were off treatment, off study, or who died during the period considered for analysis, transfusion independence was based on the data up to the earliest of the following dates: Date of last dose +20 days, end of study date, death date.

Celgene Corporation
Luspatercept (ACE-536), Protocol ACE-536-MDS-001 - Cutoff Date: 26NOV2020
RBC-TI >=16 weeks up to end of study
ITT Population

	Luspatercept (N=153)	Placebo (N=76)
Number of subjects with events, n (%)	48 (31.4)	6 (7.9)
Stratified analysis		
Relative Risk (95% CI)	3.92 (1.79, 8.59)	
p-value	<.001	
Odds Ratio (95% CI)	5.90 (2.34, 14.90)	
Risk Difference (95% CI)	23.37 (14.05, 32.68)	
Unstratified analysis		
Relative Risk (95% CI)	3.97 (1.78, 8.87)	
p-value	<.001	
Odds Ratio (95% CI)	5.33 (2.17, 13.13)	
Risk Difference (95% CI)	23.48 (13.95, 33.01)	

Stratification factors: RBC transfusion (>= 6 units vs. < 6 units of RBC per 8 weeks) and baseline IPSS-R (Very low or low, vs. Intermediate).
CI and p-value for Relative risk, Odds ratio and risk difference are estimated using normal approximation.
For subjects who were off treatment, off study, or who died during the period considered for analysis, transfusion independence was based on the data up to the earliest of the following dates: Date of last dose +20 days, end of study date, death date.

Celgene Corporation
Luspatercept (ACE-536), Protocol ACE-536-MDS-001 - Cutoff Date: 26NOV2020
RBC-TI >=24 weeks up to end of study
ITT Population

	Luspatercept (N=153)	Placebo (N=76)
Number of subjects with events, n (%)	45 (29.4)	4 (5.3)
Stratified analysis		
Relative Risk (95% CI)	5.46 (2.08, 14.33)	
p-value	<.001	
Odds Ratio (95% CI)	7.99 (2.73, 23.39)	
Risk Difference (95% CI)	24.04 (15.32, 32.77)	
Unstratified analysis		
Relative Risk (95% CI)	5.59 (2.09, 14.96)	
p-value	<.001	
Odds Ratio (95% CI)	7.50 (2.58, 21.76)	
Risk Difference (95% CI)	24.15 (15.35, 32.94)	

Stratification factors: RBC transfusion (>= 6 units vs. < 6 units of RBC per 8 weeks) and baseline IPSS-R (Very low or low, vs. Intermediate).
CI and p-value for Relative risk, Odds ratio and risk difference are estimated using normal approximation.
For subjects who were off treatment, off study, or who died during the period considered for analysis, transfusion independence was based on the data up to the earliest of the following dates: Date of last dose +20 days, end of study date, death date.

Celgene Corporation
Luspatercept (ACE-536), Protocol ACE-536-MDS-001 - Cutoff Date: 26NOV2020
RBC-TI >=36 weeks up to end of study
ITT Population

	Luspatercept (N=153)	Placebo (N=76)
Number of subjects with events, n (%)	36 (23.5)	3 (3.9)
Stratified analysis		
Relative Risk (95% CI)	5.79 (1.88, 17.79)	
p-value	0.002	
Odds Ratio (95% CI)	7.39 (2.22, 24.58)	
Risk Difference (95% CI)	19.55 (11.46, 27.64)	
Unstratified analysis		
Relative Risk (95% CI)	5.96 (1.90, 18.74)	
p-value	0.002	
Odds Ratio (95% CI)	7.49 (2.22, 25.20)	
Risk Difference (95% CI)	19.58 (11.56, 27.60)	

Stratification factors: RBC transfusion (>= 6 units vs. < 6 units of RBC per 8 weeks) and baseline IPSS-R (Very low or low, vs. Intermediate).
CI and p-value for Relative risk, Odds ratio and risk difference are estimated using normal approximation.
For subjects who were off treatment, off study, or who died during the period considered for analysis, transfusion independence was based on the data up to the earliest of the following dates: Date of last dose +20 days, end of study date, death date.

Celgene Corporation
Luspatercept (ACE-536), Protocol ACE-536-MDS-001 - Cutoff Date: 26NOV2020
RBC-TI >=48 weeks up to end of study
ITT Population

	Luspatercept (N=153)	Placebo (N=76)
Number of subjects with events, n (%)	31 (20.3)	2 (2.6)
Stratified analysis		
Relative Risk (95% CI)	7.30 (1.86, 28.63)	
p-value	0.004	
Odds Ratio (95% CI)	8.92 (2.11, 37.65)	
Risk Difference (95% CI)	17.50 (10.09, 24.91)	
Unstratified analysis		
Relative Risk (95% CI)	7.70 (1.89, 31.32)	
p-value	0.004	
Odds Ratio (95% CI)	9.40 (2.19, 40.43)	
Risk Difference (95% CI)	17.63 (10.31, 24.95)	

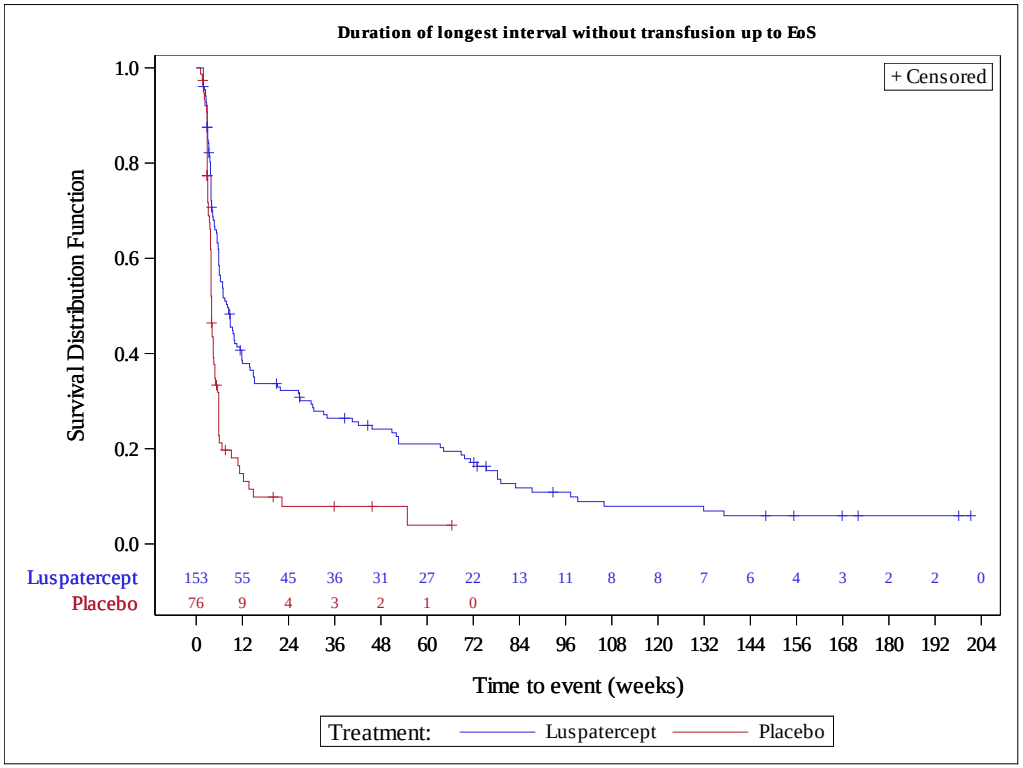
Stratification factors: RBC transfusion (>= 6 units vs. < 6 units of RBC per 8 weeks) and baseline IPSS-R (Very low or low, vs. Intermediate).
CI and p-value for Relative risk, Odds ratio and risk difference are estimated using normal approximation.
For subjects who were off treatment, off study, or who died during the period considered for analysis, transfusion independence was based on the data up to the earliest of the following dates: Date of last dose +20 days, end of study date, death date.

Celgene Corporation
Luspatercept (ACE-536), Protocol ACE-536-MDS-001 - Cutoff Date: 26NOV2020
Duration of longest interval without transfusion up to end of study
ITT Population

	Luspatercept (N=153)	Placebo (N=76)
Number of subjects with events, n (%)	132 (86.3)	65 (85.5)
Number of censored subjects, n (%)	21 (13.7)	11 (14.5)
Kaplan-Meier estimates of Time to Event (weeks)		
25%-ile (95% CI)	3.9 (3.4, 4.4)	3.0 (2.9, 3.7)
Median (95% CI)	8.1 (6.0, 10.0)	4.0 (3.7, 4.6)
75%-ile (95% CI)	42.1 (21.9, 69.7)	5.9 (4.9, 11.3)
Stratified analysis		
Hazard Ratio (95% CI)	0.45 (0.32, 0.61)	
p-value	<.001	
Unstratified analysis		
Hazard Ratio (95% CI)	0.47 (0.34, 0.64)	
p-value	<.001	

For this analysis, the end of the longest interval without transfusions was considered as an event.
Confidence intervals (CI) for Kaplan-Meier estimates derived using the log-log transformation
Stratification factors: RBC transfusion (>= 6 units vs. < 6 units of RBC per 8 weeks) and baseline IPSS-R (Very low or low, vs. Intermediate).
Hazard Ratio (luspatercept over placebo) with 95% CI are estimated from Cox Proportional Hazard Model.
p-value from 2-sided log-rank test.
Subjects whose longest interval without transfusions was ongoing were censored at the earliest of the following dates: Date of last dose +20 days, end of study date, death date.

Celgene Corporation
Luspatercept (ACE-536), Protocol ACE-536-MDS-001 - Cutoff Date: 26NOV2020
Kaplan Meier Plot of Duration of longest interval without transfusion up to end of study
ITT Population



For this analysis, the end of the longest interval without transfusions was considered as an event.
Subjects whose longest interval without transfusions was ongoing were censored at the earliest of the following dates: Date of last dose +20 days, end of study date, death date.

Celgene Corporation
Luspatercept (ACE-536), Protocol ACE-536-MDS-001 - Cutoff Date: 26NOV2020
Change in rate of RBC units per 24 weeks during week 1-24 (for subjects who completed week 24)
ITT Population

	Luspatercept (N=153)	Placebo (N=76)
Number of subjects in analysis	128	68
Value at baseline (SD)	15.35 (7.74)	17.45 (8.94)
Value at time of analysis (SD)	10.28 (8.81)	17.80 (9.33)
LSMean of change from baseline at time of analysis (95% CI)	-4.87 (-6.26, -3.48)	1.00 (-0.74, 2.73)
Difference of LSMeans (95% CI)	-5.86 (-7.77, -3.95)	
p-Value	<.0001	
Hedges'g (95% CI)	-0.90 (-1.21, -0.59)	

The baseline rate of transfusions per 24 weeks is based on the 16 weeks prior to the start of treatment.
N displays number of subjects with non-missing value at baseline and at time of analysis.
LSMeans and difference of LSMeans are based on an ANCOVA model with RBC transfusion (>= 6 units vs. < 6 units of RBC per 8 weeks), baseline IPSS-R (Very low or low, vs. Intermediate) and baseline value as covariates.
An approximate standard deviation was calculated for each arm based on the standard error of the LS mean to obtain the pooled standard deviation for Hedges'g.

Celgene Corporation
Luspatercept (ACE-536), Protocol ACE-536-MDS-001 - Cutoff Date: 26NOV2020
Change in rate of RBC units per 24 weeks during week 1-48 (for subjects who completed week 48)
ITT Population

	Luspatercept (N=153)	Placebo (N=76)
Number of subjects in analysis	83	12
Value at baseline (SD)	14.49 (7.87)	15.13 (7.47)
Value at time of analysis (SD)	6.75 (7.72)	9.68 (6.32)
LSMean of change from baseline at time of analysis (95% CI)	-8.18 (-9.90, -6.47)	-5.78 (-9.29, -2.27)
Difference of LSMeans (95% CI)	-2.40 (-5.87, 1.07)	
p-Value	0.1723	
Hedges'g (95% CI)	-0.42 (-1.02, 0.19)	

The baseline rate of transfusions per 24 weeks is based on the 16 weeks prior to the start of treatment.
N displays number of subjects with non-missing value at baseline and at time of analysis.
LSMeans and difference of LSMeans are based on an ANCOVA model with RBC transfusion (>= 6 units vs. < 6 units of RBC per 8 weeks), baseline IPSS-R (Very low or low, vs. Intermediate) and baseline value as covariates.
An approximate standard deviation was calculated for each arm based on the standard error of the LS mean to obtain the pooled standard deviation for Hedges'g.

Celgene Corporation
Luspatercept (ACE-536), Protocol ACE-536-MDS-001 - Cutoff Date: 26NOV2020
Change in rate of RBC units per 24 weeks up to end of study
ITT Population

	Luspatercept (N=153)	Placebo (N=76)
Number of subjects in analysis	153	76
Value at baseline (SD)	16.55 (8.28)	17.29 (8.85)
Value at time of analysis (SD)	11.82 (9.52)	17.99 (8.87)
LSMean of change from baseline at time of analysis (95% CI)	-4.81 (-6.09, -3.53)	0.79 (-0.86, 2.44)
Difference of LSMeans (95% CI)	-5.60 (-7.39, -3.82)	
p-Value	<.0001	
Hedges'g (95% CI)	-0.86 (-1.15, -0.57)	

The baseline rate of transfusions per 24 weeks is based on the 16 weeks prior to the start of treatment.
N displays number of subjects with non-missing value at baseline and at time of analysis.
LSMeans and difference of LSMeans are based on an ANCOVA model with RBC transfusion (>= 6 units vs. < 6 units of RBC per 8 weeks), baseline IPSS-R (Very low or low, vs. Intermediate) and baseline value as covariates.
An approximate standard deviation was calculated for each arm based on the standard error of the LS mean to obtain the pooled standard deviation for Hedges'g.
Post-baseline data was only included up to the earliest of the following dates, if applicable: Date of last dose +20 days, end of study date, death date.

Celgene Corporation
Luspatercept (ACE-536), Protocol ACE-536-MDS-001 - Cutoff Date: 26NOV2020
mHI-E per IWG 2006 during any 8 week period during week 1-24
ITT Population

	Luspatercept (N=153)	Placebo (N=76)
Number of subjects with events, n (%)	81 (52.9)	9 (11.8)
Stratified analysis		
Relative Risk (95% CI)	4.44 (2.38, 8.30)	
p-value	<.001	
Odds Ratio (95% CI)	8.59 (3.94, 18.70)	
Risk Difference (95% CI)	41.33 (30.56, 52.09)	
Unstratified analysis		
Relative Risk (95% CI)	4.47 (2.38, 8.41)	
p-value	<.001	
Odds Ratio (95% CI)	8.38 (3.90, 17.99)	
Risk Difference (95% CI)	41.10 (30.36, 51.84)	

mHI-E = Modified Hematologic Improvement - Erythroid. Responders are subjects meeting the modified HI-E criteria per the International Working Group (IWG) sustained over a consecutive 56-day period during the treatment period: For subjects with baseline RBC transfusion burden of >= 4 units/8 weeks, a reduction of at least 4 RBC units; for subjects with baseline RBC transfusion burden of < 4 units /8 weeks, a mean increase of hemoglobin of at least 1.5 g/dL.
Stratification factors: RBC transfusion (>= 6 units vs. < 6 units of RBC per 8 weeks) and baseline IPSS-R (Very low or low, vs. Intermediate).
CI and p-value for Relative risk, Odds ratio and risk difference are estimated using normal approximation.

Celgene Corporation
Luspatercept (ACE-536), Protocol ACE-536-MDS-001 - Cutoff Date: 26NOV2020
mHI-E per IWG 2006 during any 8 week period during week 1-48
ITT Population

	Luspatercept (N=153)	Placebo (N=76)
Number of subjects with events, n (%)	90 (58.8)	13 (17.1)
Stratified analysis		
Relative Risk (95% CI)	3.46 (2.07, 5.78)	
p-value	<.001	
Odds Ratio (95% CI)	6.91 (3.50, 13.64)	
Risk Difference (95% CI)	42.22 (30.62, 53.82)	
Unstratified analysis		
Relative Risk (95% CI)	3.44 (2.06, 5.74)	
p-value	<.001	
Odds Ratio (95% CI)	6.92 (3.51, 13.64)	
Risk Difference (95% CI)	41.72 (30.21, 53.23)	

mHI-E = Modified Hematologic Improvement - Erythroid. Responders are subjects meeting the modified HI-E criteria per the International Working Group (IWG) sustained over a consecutive 56-day period during the treatment period: For subjects with baseline RBC transfusion burden of >= 4 units/8 weeks, a reduction of at least 4 RBC units; for subjects with baseline RBC transfusion burden of < 4 units /8 weeks, a mean increase of hemoglobin of at least 1.5 g/dL.
Stratification factors: RBC transfusion (>= 6 units vs. < 6 units of RBC per 8 weeks) and baseline IPSS-R (Very low or low, vs. Intermediate).
CI and p-value for Relative risk, Odds ratio and risk difference are estimated using normal approximation.

Celgene Corporation
Luspatercept (ACE-536), Protocol ACE-536-MDS-001 - Cutoff Date: 26NOV2020
mHI-E per IWG 2006 during any 8 week period up to end of study
ITT Population

	Luspatercept (N=153)	Placebo (N=76)
Number of subjects with events, n (%)	93 (60.8)	14 (18.4)
Stratified analysis		
Relative Risk (95% CI)	3.33 (2.04, 5.43)	
p-value	<.001	
Odds Ratio (95% CI)	6.77 (3.49, 13.12)	
Risk Difference (95% CI)	42.93 (31.15, 54.71)	
Unstratified analysis		
Relative Risk (95% CI)	3.30 (2.02, 5.39)	
p-value	<.001	
Odds Ratio (95% CI)	6.86 (3.53, 13.34)	
Risk Difference (95% CI)	42.36 (30.71, 54.02)	

mHI-E = Modified Hematologic Improvement - Erythroid. Responders are subjects meeting the modified HI-E criteria per the International Working Group (IWG) sustained over a consecutive 56-day period during the treatment period: For subjects with baseline RBC transfusion burden of >= 4 units/8 weeks, a reduction of at least 4 RBC units; for subjects with baseline RBC transfusion burden of < 4 units /8 weeks, a mean increase of hemoglobin of at least 1.5 g/dL.
Stratification factors: RBC transfusion (>= 6 units vs. < 6 units of RBC per 8 weeks) and baseline IPSS-R (Very low or low, vs. Intermediate).
CI and p-value for Relative risk, Odds ratio and risk difference are estimated using normal approximation.
For subjects who were off treatment, off study, or who died, only data up to the earliest of the following dates was included: Last dose +20 days, end of study date, death date.

Celgene Corporation
Luspatercept (ACE-536), Protocol ACE-536-MDS-001 - Cutoff Date: 26NOV2020
Change mean hemoglobin during week 1-24
ITT Population

	Luspatercept (N=153)	Placebo (N=76)
Number of subjects in analysis	152	75
Value at baseline (SD)	7.69 (0.84)	7.64 (0.78)
Value at time of analysis (SD)	8.90 (0.85)	8.35 (0.70)
LSMean of change from baseline at time of analysis (95% CI)	1.19 (1.05, 1.33)	0.66 (0.48, 0.84)
Difference of LSMeans (95% CI)	0.53 (0.34, 0.72)	
p-Value	<.0001	
Hedges'g (95% CI)	0.77 (0.48, 1.05)	

Includes only central laboratory results. Only Hb values that were at least 14 days after a transfusion were used, unless there was another transfusion within 3 days after the Hb assessment.
Baseline is defined as the last value measured on or before the date and time of the the first dose of IP.
N displays number of subjects with non-missing value at baseline and at time of analysis.
LSMeans and difference of LSMeans are based on an ANCOVA model with RBC transfusion (>= 6 units vs. < 6 units of RBC per 8 weeks), baseline IPSS-R (Very low or low, vs. Intermediate) and baseline value as covariates.
An approximate standard deviation was calculated for each arm based on the standard error of the LS mean to obtain the pooled standard deviation for Hedges'g.
Post-baseline includes on-treatment values averaged over the period considered for analysis.

Celgene Corporation
Luspatercept (ACE-536), Protocol ACE-536-MDS-001 - Cutoff Date: 26NOV2020
Change mean hemoglobin during week 1-48
ITT Population

	Luspatercept (N=153)	Placebo (N=76)
Number of subjects in analysis	152	75
Value at baseline (SD)	7.69 (0.84)	7.64 (0.78)
Value at time of analysis (SD)	8.87 (0.83)	8.34 (0.69)
LSMean of change from baseline at time of analysis (95% CI)	1.18 (1.05, 1.32)	0.68 (0.50, 0.85)
Difference of LSMeans (95% CI)	0.51 (0.32, 0.70)	
p-Value	<.0001	
Hedges'g (95% CI)	0.75 (0.46, 1.03)	

Includes only central laboratory results. Only Hb values that were at least 14 days after a transfusion were used, unless there was another transfusion within 3 days after the Hb assessment.
Baseline is defined as the last value measured on or before the date and time of the the first dose of IP.
N displays number of subjects with non-missing value at baseline and at time of analysis.
LSMeans and difference of LSMeans are based on an ANCOVA model with RBC transfusion (>= 6 units vs. < 6 units of RBC per 8 weeks), baseline IPSS-R (Very low or low, vs. Intermediate) and baseline value as covariates.
An approximate standard deviation was calculated for each arm based on the standard error of the LS mean to obtain the pooled standard deviation for Hedges'g.
Post-baseline includes on-treatment values averaged over the period considered for analysis.

Celgene Corporation
Luspatercept (ACE-536), Protocol ACE-536-MDS-001 - Cutoff Date: 26NOV2020
Change mean hemoglobin up to end of study
ITT Population

	Luspatercept (N=153)	Placebo (N=76)
Number of subjects in analysis	152	75
Value at baseline (SD)	7.69 (0.84)	7.64 (0.78)
Value at time of analysis (SD)	8.84 (0.82)	8.35 (0.70)
LSMean of change from baseline at time of analysis (95% CI)	1.17 (1.04, 1.31)	0.70 (0.52, 0.87)
Difference of LSMeans (95% CI)	0.48 (0.29, 0.66)	
p-Value	<.0001	
Hedges'g (95% CI)	0.71 (0.42, 0.99)	

Includes only central laboratory results. Only Hb values that were at least 14 days after a transfusion were used, unless there was another transfusion within 3 days after the Hb assessment.
Baseline is defined as the last value measured on or before the date and time of the the first dose of IP.
N displays number of subjects with non-missing value at baseline and at time of analysis.
LSMeans and difference of LSMeans are based on an ANCOVA model with RBC transfusion (>= 6 units vs. < 6 units of RBC per 8 weeks), baseline IPSS-R (Very low or low, vs. Intermediate) and baseline value as covariates.
An approximate standard deviation was calculated for each arm based on the standard error of the LS mean to obtain the pooled standard deviation for Hedges'g.
Post-baseline includes on-treatment values averaged over the period considered for analysis.

Celgene Corporation
Luspatercept (ACE-536), Protocol ACE-536-MDS-001 - Cutoff Date: 26NOV2020
Change in mean serum ferritin during week 1-24
ITT Population

	Luspatercept (N=153)	Placebo (N=76)
Number of subjects in analysis	153	76
Value at baseline (SD)	1348.02 (971.24)	1503.84 (1242.94)
Value at time of analysis (SD)	1343.64 (1072.35)	1688.85 (1405.59)
LSMean of change from baseline at time of analysis (95% CI)	32.92 (-64.36, 130.20)	212.86 (88.30, 337.43)
Difference of LSMeans (95% CI)	-179.94 (-315.89, -44.00)	
p-Value	0.0097	
Hedges'g (95% CI)	-0.36 (-0.64, -0.09)	

Includes only central laboratory results.
Baseline is defined as the last value measured on or before the date and time of the the first dose of IP.
N displays number of subjects with non-missing value at baseline and at time of analysis.
LSMeans and difference of LSMeans are based on an ANCOVA model with RBC transfusion (>= 6 units vs. < 6 units of RBC per 8 weeks), baseline IPSS-R (Very low or low, vs. Intermediate) and baseline value as covariates.
An approximate standard deviation was calculated for each arm based on the standard error of the LS mean to obtain the pooled standard deviation for Hedges'g.
Post-baseline includes on-treatment values averaged over the period considered for analysis.

Celgene Corporation
Luspatercept (ACE-536), Protocol ACE-536-MDS-001 - Cutoff Date: 26NOV2020
Change in mean serum ferritin up to end of study
ITT Population

	Luspatercept (N=153)	Placebo (N=76)
Number of subjects in analysis	153	76
Value at baseline (SD)	1348.02 (971.24)	1503.84 (1242.94)
Value at time of analysis (SD)	1358.11 (1043.53)	1700.21 (1398.71)
LSMean of change from baseline at time of analysis (95% CI)	37.61 (-58.05, 133.28)	217.29 (94.79, 339.78)
Difference of LSMeans (95% CI)	-179.67 (-313.36, -45.98)	
p-Value	0.0087	
Hedges'g (95% CI)	-0.37 (-0.65, -0.09)	

Includes only central laboratory results.
Baseline is defined as the last value measured on or before the date and time of the the first dose of IP.
N displays number of subjects with non-missing value at baseline and at time of analysis.
LSMeans and difference of LSMeans are based on an ANCOVA model with RBC transfusion (>= 6 units vs. < 6 units of RBC per 8 weeks), baseline IPSS-R (Very low or low, vs. Intermediate) and baseline value as covariates.
An approximate standard deviation was calculated for each arm based on the standard error of the LS mean to obtain the pooled standard deviation for Hedges'g.
Post-baseline includes on-treatment values averaged over the period considered for analysis.

Celgene Corporation
Luspatercept (ACE-536), Protocol ACE-536-MDS-001 - Cutoff Date: 26NOV2020
Change in mean daily dose of ICT during week 1-24 (for subjects who completed week 24)
ITT Population

	Luspatercept (N=153)	Placebo (N=76)
Number of subjects in analysis	128	68
Value at baseline (SD)	492.75 (910.83)	516.54 (1055.68)
Value at time of analysis (SD)	504.87 (922.95)	556.95 (1050.83)
LSMean of change from baseline at time of analysis (95% CI)	14.40 (-33.38, 62.17)	42.52 (-16.14, 101.18)
Difference of LSMeans (95% CI)	-28.13 (-93.73, 37.48)	
p-Value	0.3988	
Hedges'g (95% CI)	-0.13 (-0.42, 0.17)	

ITC = Iron chelation therapy.
Baseline is defined as the daily dose of ITCs ongoing at start of treatment.
N displays number of subjects with non-missing value at baseline and at time of analysis.
LSMeans and difference of LSMeans are based on an ANCOVA model with RBC transfusion (>= 6 units vs. < 6 units of RBC per 8 weeks), baseline IPSS-R (Very low or low, vs. Intermediate) and baseline value as covariates.
An approximate standard deviation was calculated for each arm based on the standard error of the LS mean to obtain the pooled standard deviation for Hedges'g.
Post-baseline is the average on-treatment ITC dose during the period considered for analysis.

Celgene Corporation
Luspatercept (ACE-536), Protocol ACE-536-MDS-001 - Cutoff Date: 26NOV2020
Change in mean daily dose of ICT up to end of study
ITT Population

	Luspatercept (N=153)	Placebo (N=76)
Number of subjects in analysis	153	76
Value at baseline (SD)	540.19 (989.05)	508.22 (1009.50)
Value at time of analysis (SD)	536.21 (982.52)	545.77 (1021.49)
LSMean of change from baseline at time of analysis (95% CI)	0.41 (-75.87, 76.68)	39.34 (-58.15, 136.84)
Difference of LSMeans (95% CI)	-38.93 (-145.29, 67.42)	
p-Value	0.4714	
Hedges'g (95% CI)	-0.10 (-0.38, 0.17)	

ITC = Iron chelation therapy.
Baseline is defined as the daily dose of ITCs ongoing at start of treatment.
N displays number of subjects with non-missing value at baseline and at time of analysis.
LSMeans and difference of LSMeans are based on an ANCOVA model with RBC transfusion (>= 6 units vs. < 6 units of RBC per 8 weeks), baseline IPSS-R (Very low or low, vs. Intermediate) and baseline value as covariates.
An approximate standard deviation was calculated for each arm based on the standard error of the LS mean to obtain the pooled standard deviation for Hedges'g.
Post-baseline is the average on-treatment ITC dose during the period considered for analysis.

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 1 of 7

Table 14.2.18.1.1
Compliance Quotient EORTC-QLQ-C30 Questionnaire
(Intent-to-Treat Population)

Visit		Luspatercept+BSC (N=153)	Placebo+BSC (N=76)
	Number of subjects who completed the questionnaire at baseline and at least one post-baseline visit	149	76
C1D1	Number of subjects still on treatment	153	76
	Number and proportion of subjects who completed the questionnaire	150/153 (98.0%)	76/76 (100.0%)
C3D1	Number of subjects still on treatment	151	76
	Number and proportion of subjects who completed the questionnaire	136/153 (88.9%)	70/76 (92.1%)
C5D1	Number of subjects still on treatment	143	73
	Number and proportion of subjects who completed the questionnaire	131/153 (85.6%)	66/76 (86.8%)
C7D1	Number of subjects still on treatment	127	70
	Number and proportion of subjects who completed the questionnaire	112/153 (73.2%)	60/76 (78.9%)
Week 25	Number of subjects still on treatment	118	67
	Number and proportion of subjects who completed the questionnaire	111/153 (72.5%)	54/76 (71.1%)

Note: A subject is considered compliant at a visit if at least 15 out of the 30 items in the QLQ-C30 are answered. The denominator is based on the number of ITT population. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. C1D1=Cycle 1 Day 1 in the primary treatment phase; EC1D1= Cycle 1 Day 1 in the extension treatment phase; EORTC QLQ-C30 = European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Core 30; EOT=end of treatment visit; NA = not applicable.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30 ADEX

Run Date: 23JUN2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 2 of 7

Table 14.2.18.1.1
Compliance Quotient EORTC-QLQ-C30 Questionnaire
(Intent-to-Treat Population)

Visit		Luspatercept+BSC (N=153)	Placebo+BSC (N=76)
EC1D1	Number of subjects still on treatment	100	26
	Number and proportion of subjects who completed the questionnaire	49/153 (32.0%)	9/76 (11.8%)
EC3D1	Number of subjects still on treatment	94	19
	Number and proportion of subjects who completed the questionnaire	84/153 (54.9%)	17/76 (22.4%)
EC5D1	Number of subjects still on treatment	89	16
	Number and proportion of subjects who completed the questionnaire	79/153 (51.6%)	15/76 (19.7%)
EC7D1	Number of subjects still on treatment	86	14
	Number and proportion of subjects who completed the questionnaire	75/153 (49.0%)	13/76 (17.1%)
EC9D1	Number of subjects still on treatment	78	9
	Number and proportion of subjects who completed the questionnaire	70/153 (45.8%)	7/76 (9.2%)

Note: A subject is considered compliant at a visit if at least 15 out of the 30 items in the QLQ-C30 are answered. The denominator is based on the number of ITT population. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. C1D1=Cycle 1 Day 1 in the primary treatment phase; EC1D1= Cycle 1 Day 1 in the extension treatment phase; EORTC QLQ-C30 = European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Core 30; EOT=end of treatment visit; NA = not applicable.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30 ADEX

Run Date: 23JUN2022

Table 14.2.18.1.1
Compliance Quotient EORTC-QLQ-C30 Questionnaire
(Intent-to-Treat Population)

Visit		Luspatercept+BSC (N=153)	Placebo+BSC (N=76)
EC11D1	Number of subjects still on treatment	73	7
	Number and proportion of subjects who completed the questionnaire	62/153 (40.5%)	7/76 (9.2%)
EC13D1	Number of subjects still on treatment	69	6
	Number and proportion of subjects who completed the questionnaire	59/153 (38.6%)	6/76 (7.9%)
EC15D1	Number of subjects still on treatment	66	6
	Number and proportion of subjects who completed the questionnaire	57/153 (37.3%)	6/76 (7.9%)
EC17D1	Number of subjects still on treatment	62	4
	Number and proportion of subjects who completed the questionnaire	55/153 (35.9%)	3/76 (3.9%)
EC19D1	Number of subjects still on treatment	60	3
	Number and proportion of subjects who completed the questionnaire	51/153 (33.3%)	3/76 (3.9%)
EC21D1	Number of subjects still on treatment	56	2
	Number and proportion of subjects who completed the questionnaire	46/153 (30.1%)	2/76 (2.6%)

Note: A subject is considered compliant at a visit if at least 15 out of the 30 items in the QLQ-C30 are answered. The denominator is based on the number of ITT population. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. C1D1=Cycle 1 Day 1 in the primary treatment phase; EC1D1= Cycle 1 Day 1 in the extension treatment phase; EORTC QLQ-C30 = European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Core 30; EOT=end of treatment visit; NA = not applicable.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30 ADEX
Run Date: 23JUN2022

Table 14.2.18.1.1
Compliance Quotient EORTC-QLQ-C30 Questionnaire
(Intent-to-Treat Population)

Visit		Luspatercept+BSC (N=153)	Placebo+BSC (N=76)
EC23D1	Number of subjects still on treatment	50	1
	Number and proportion of subjects who completed the questionnaire	39/153 (25.5%)	1/76 (1.3%)
EC25D1	Number of subjects still on treatment	46	1
	Number and proportion of subjects who completed the questionnaire	38/153 (24.8%)	1/76 (1.3%)
EC27D1	Number of subjects still on treatment	44	0
	Number and proportion of subjects who completed the questionnaire	37/153 (24.2%)	0/76 (0.0%)
EC29D1	Number of subjects still on treatment	43	0
	Number and proportion of subjects who completed the questionnaire	36/153 (23.5%)	0/76 (0.0%)
EC31D1	Number of subjects still on treatment	42	0
	Number and proportion of subjects who completed the questionnaire	33/153 (21.6%)	0/76 (0.0%)

Note: A subject is considered compliant at a visit if at least 15 out of the 30 items in the QLQ-C30 are answered. The denominator is based on the number of ITT population. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. C1D1=Cycle 1 Day 1 in the primary treatment phase; EC1D1= Cycle 1 Day 1 in the extension treatment phase; EORTC QLQ-C30 = European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Core 30; EOT=end of treatment visit; NA = not applicable.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30 ADEX
Run Date: 23JUN2022

Table 14.2.18.1.1
Compliance Quotient EORTC-QLQ-C30 Questionnaire
(Intent-to-Treat Population)

Visit		Luspatercept+BSC (N=153)	Placebo+BSC (N=76)
EC33D1	Number of subjects still on treatment	39	0
	Number and proportion of subjects who completed the questionnaire	35/153 (22.9%)	0/76 (0.0%)
EC35D1	Number of subjects still on treatment	38	0
	Number and proportion of subjects who completed the questionnaire	31/153 (20.3%)	0/76 (0.0%)
EC37D1	Number of subjects still on treatment	38	0
	Number and proportion of subjects who completed the questionnaire	32/153 (20.9%)	0/76 (0.0%)
EC39D1	Number of subjects still on treatment	34	0
	Number and proportion of subjects who completed the questionnaire	27/153 (17.6%)	0/76 (0.0%)
EC41D1	Number of subjects still on treatment	27	0
	Number and proportion of subjects who completed the questionnaire	25/153 (16.3%)	0/76 (0.0%)
EC43D1	Number of subjects still on treatment	24	0
	Number and proportion of subjects who completed the questionnaire	20/153 (13.1%)	0/76 (0.0%)

Note: A subject is considered compliant at a visit if at least 15 out of the 30 items in the QLQ-C30 are answered. The denominator is based on the number of ITT population. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. C1D1=Cycle 1 Day 1 in the primary treatment phase; EC1D1= Cycle 1 Day 1 in the extension treatment phase; EORTC QLQ-C30 = European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Core 30; EOT=end of treatment visit; NA = not applicable.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30 ADEX
Run Date: 23JUN2022

Table 14.2.18.1.1
Compliance Quotient EORTC-QLQ-C30 Questionnaire
(Intent-to-Treat Population)

Visit		Luspatercept+BSC (N=153)	Placebo+BSC (N=76)
EC45D1	Number of subjects still on treatment	19	0
	Number and proportion of subjects who completed the questionnaire	15/153 (9.8%)	0/76 (0.0%)
EC47D1	Number of subjects still on treatment	16	0
	Number and proportion of subjects who completed the questionnaire	13/153 (8.5%)	0/76 (0.0%)
EC49D1	Number of subjects still on treatment	12	0
	Number and proportion of subjects who completed the questionnaire	11/153 (7.2%)	0/76 (0.0%)
EC51D1	Number of subjects still on treatment	8	0
	Number and proportion of subjects who completed the questionnaire	3/153 (2.0%)	0/76 (0.0%)
EC53D1	Number of subjects still on treatment	5	0
	Number and proportion of subjects who completed the questionnaire	4/153 (2.6%)	0/76 (0.0%)

Note: A subject is considered compliant at a visit if at least 15 out of the 30 items in the QLQ-C30 are answered. The denominator is based on the number of ITT population. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. C1D1=Cycle 1 Day 1 in the primary treatment phase; EC1D1= Cycle 1 Day 1 in the extension treatment phase; EORTC QLQ-C30 = European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Core 30; EOT=end of treatment visit; NA = not applicable.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30 ADEX
Run Date: 23JUN2022

Table 14.2.18.1.1
Compliance Quotient EORTC-QLQ-C30 Questionnaire
(Intent-to-Treat Population)

Visit		Luspatercept+BSC (N=153)	Placebo+BSC (N=76)
EC55D1	Number of subjects still on treatment	4	0
	Number and proportion of subjects who completed the questionnaire	3/153 (2.0%)	0/76 (0.0%)
EC57D1	Number of subjects still on treatment	2	0
	Number and proportion of subjects who completed the questionnaire	2/153 (1.3%)	0/76 (0.0%)
EC59D1	Number of subjects still on treatment	1	0
	Number and proportion of subjects who completed the questionnaire	1/153 (0.7%)	0/76 (0.0%)
EOT	Number of subjects still on treatment	NA	NA
	Number and proportion of subjects who completed the questionnaire	90/153 (58.8%)	34/76 (44.7%)

Note: A subject is considered compliant at a visit if at least 15 out of the 30 items in the QLQ-C30 are answered. The denominator is based on the number of ITT population. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. C1D1=Cycle 1 Day 1 in the primary treatment phase; EC1D1= Cycle 1 Day 1 in the extension treatment phase; EORTC QLQ-C30 = European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Core 30; EOT=end of treatment visit; NA = not applicable.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30 ADEX
Run Date: 23JUN2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 1 of 15

Table 14.2.18.7.1.1.1
EORTC QLQ-C30 Global QoL - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Improvement (RD = 10)
(HRQoL Evaluable Population)

Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Number of HRQoL evaluable subjects at baseline	N	149	76
Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25	N	110	53
Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful improvement at Week 25 (Observed cases)	n/N (%)	31/110 (28.2%)	12/53 (22.6%)
	OR (95% CI)[a]	1.33 (0.62, 2.87)	
	RR (95% CI)[a]	1.24 (0.69, 2.25)	
	p-value [a]	0.4757	
	Risk Diff (95% CI)[a]	5.4% (-8.7, 19.5)	
Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful improvement at Week 25 (Worse outcome imputation)	n/N (%)	31/149 (20.8%)	12/76 (15.8%)
	OR (95% CI)[a]	1.40 (0.68, 2.90)	
	RR (95% CI)[a]	1.32 (0.72, 2.44)	
	p-value [a]	0.3705	
	Risk Diff (95% CI)[a]	5.1% (-5.5, 15.7)	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful improvement is defined as a change from baseline ≤ -10 for EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global quality of life (QoL) domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; Diff = Difference; EORTC QLQ-C30 = European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Core 30; HRQoL = Health-related Quality of Life; OR = Odds Ratio; RD = Responder Definition; RR = Relative Risk.
Worse outcome imputation: Subjects with a missing score at the timepoint of interest will be assumed to have had the more disadvantageous outcome.
[a] Odds ratios (OR; 95% CI), Relative risk (RR; 95% CI and p-value) and Risk differences (95% CI) are calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test stratifying by the randomization factors in MEDALIST (i.e., (1) RBC transfusion burden at baseline (≥ 6 units/8 weeks versus < 6 units/8 weeks [based on the mean of the 2 consecutive 8-week periods immediately prior to randomization]) and (2) IPSS-R score at baseline (very low or low versus intermediate)).
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 23JUN2022

Table 14.2.18.7.1.1.2
EORTC QLQ-C30 Physical Functioning - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Improvement (RD = 10)
(HRQoL Evaluable Population)

Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Number of HRQoL evaluable subjects at baseline	N	149	76
Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25	N	110	54
Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful improvement at Week 25 (Observed cases)	n/N (%)	25/110 (22.7%)	18/54 (33.3%)
	OR (95% CI)[a]	0.61 (0.30, 1.25)	
	RR (95% CI)[a]	0.70 (0.42, 1.16)	
	p-value [a]	0.1631	
	Risk Diff (95% CI)[a]	-10.1% (-25.0, 4.8)	
Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful improvement at Week 25 (Worse outcome imputation)	n/N (%)	25/149 (16.8%)	18/76 (23.7%)
	OR (95% CI)[a]	0.68 (0.34, 1.33)	
	RR (95% CI)[a]	0.73 (0.43, 1.24)	
	p-value [a]	0.2477	
	Risk Diff (95% CI)[a]	-6.4% (-17.8, 5.0)	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful improvement is defined as a change from baseline ≤ -10 for EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global quality of life (QoL) domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; Diff = Difference; EORTC QLQ-C30 = European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Core 30; HRQoL = Health-related Quality of Life; OR = Odds Ratio; RD = Responder Definition; RR = Relative Risk.
Worse outcome imputation: Subjects with a missing score at the timepoint of interest will be assumed to have had the more disadvantageous outcome.
[a] Odds ratios (OR; 95% CI), Relative risk (RR; 95% CI and p-value) and Risk differences (95% CI) are calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test stratifying by the randomization factors in MEDALIST (i.e., (1) RBC transfusion burden at baseline (≥ 6 units/8 weeks versus < 6 units/8 weeks [based on the mean of the 2 consecutive 8-week periods immediately prior to randomization]) and (2) IPSS-R score at baseline (very low or low versus intermediate)).
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30 Run Date: 23JUN2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 3 of 15

Table 14.2.18.7.1.1.3
EORTC QLQ-C30 Role Functioning – Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Improvement (RD = 10)
(HRQoL Evaluable Population)

Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Number of HRQoL evaluable subjects at baseline	N	149	76
Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25	N	110	54
Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful improvement at Week 25 (Observed cases)	n/N (%)	30/110 (27.3%)	18/54 (33.3%)
	OR (95% CI)[a]	0.75 (0.37, 1.52)	
	RR (95% CI)[a]	0.82 (0.50, 1.34)	
	p-value [a]	0.4253	
	Risk Diff (95% CI)[a]	-6.0% (-21.3, 9.2)	
Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful improvement at Week 25 (Worse outcome imputation)	n/N (%)	30/149 (20.1%)	18/76 (23.7%)
	OR (95% CI)[a]	0.81 (0.42, 1.56)	
	RR (95% CI)[a]	0.85 (0.51, 1.41)	
	p-value [a]	0.5238	
	Risk Diff (95% CI)[a]	-3.7% (-15.4, 8.0)	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful improvement is defined as a change from baseline ≤ -10 for EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global quality of life (QoL) domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; Diff = Difference; EORTC QLQ-C30 = European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Core 30; HRQoL = Health-related Quality of Life; OR = Odds Ratio; RD = Responder Definition; RR = Relative Risk.
Worse outcome imputation: Subjects with a missing score at the timepoint of interest will be assumed to have had the more disadvantageous outcome.
[a] Odds ratios (OR; 95% CI), Relative risk (RR; 95% CI and p-value) and Risk differences (95% CI) are calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test stratifying by the randomization factors in MEDALIST (i.e., (1) RBC transfusion burden at baseline (≥ 6 units/8 weeks versus < 6 units/8 weeks [based on the mean of the 2 consecutive 8-week periods immediately prior to randomization]) and (2) IPSS-R score at baseline (very low or low versus intermediate)).
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 23JUN2022

Celgene Corporation Cutoff Date: 26NOV2020
Protocol: ACE-536-MDS-001 Page 4 of 15

Table 14.2.18.7.1.1.4
EORTC QLQ-C30 Cognitive Functioning - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Improvement (RD = 10)
(HRQoL Evaluable Population)

Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Number of HRQoL evaluable subjects at baseline	N	149	76
Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25	N	110	53
Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful improvement at Week 25 (Observed cases)	n/N (%)	29/110 (26.4%)	14/53 (26.4%)
	OR (95% CI)[a]	1.02 (0.48, 2.13)	
	RR (95% CI)[a]	1.01 (0.58, 1.76)	
	p-value [a]	0.9679	
	Risk Diff (95% CI)[a]	0.3% (-14.2, 14.8)	
Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful improvement at Week 25 (Worse outcome imputation)	n/N (%)	29/149 (19.5%)	14/76 (18.4%)
	OR (95% CI)[a]	1.09 (0.54, 2.20)	
	RR (95% CI)[a]	1.07 (0.61, 1.90)	
	p-value [a]	0.8094	
	Risk Diff (95% CI)[a]	1.4% (-9.6, 12.3)	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful improvement is defined as a change from baseline ≤ -10 for EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global quality of life (QoL) domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; Diff = Difference; EORTC QLQ-C30 = European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Core 30; HRQoL = Health-related Quality of Life; OR = Odds Ratio; RD = Responder Definition; RR = Relative Risk.
Worse outcome imputation: Subjects with a missing score at the timepoint of interest will be assumed to have had the more disadvantageous outcome.
[a] Odds ratios (OR; 95% CI), Relative risk (RR; 95% CI and p-value) and Risk differences (95% CI) are calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test stratifying by the randomization factors in MEDALIST (i.e., (1) RBC transfusion burden at baseline (≥ 6 units/8 weeks versus < 6 units/8 weeks [based on the mean of the 2 consecutive 8-week periods immediately prior to randomization]) and (2) IPSS-R score at baseline (very low or low versus intermediate)).
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30 Run Date: 23JUN2022

Celgene Corporation Cutoff Date: 26NOV2020
Protocol: ACE-536-MDS-001 Page 5 of 15

Table 14.2.18.7.1.1.5
EORTC QLQ-C30 Emotional Functioning – Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Improvement (RD = 10)
(HRQoL Evaluable Population)

Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Number of HRQoL evaluable subjects at baseline	N	149	76
Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25	N	110	53
Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful improvement at Week 25 (Observed cases)	n/N (%)	18/110 (16.4%)	11/53 (20.8%)
	OR (95% CI)[a]	0.78 (0.34, 1.77)	
	RR (95% CI)[a]	0.81 (0.41, 1.59)	
	p-value [a]	0.5421	
	Risk Diff (95% CI)[a]	-3.9% (-17.0, 9.2)	
Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful improvement at Week 25 (Worse outcome imputation)	n/N (%)	18/149 (12.1%)	11/76 (14.5%)
	OR (95% CI)[a]	0.83 (0.37, 1.83)	
	RR (95% CI)[a]	0.85 (0.43, 1.68)	
	p-value [a]	0.6323	
	Risk Diff (95% CI)[a]	-2.3% (-11.9, 7.4)	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful improvement is defined as a change from baseline ≤ -10 for EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global quality of life (QoL) domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; Diff = Difference; EORTC QLQ-C30 = European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Core 30; HRQoL = Health-related Quality of Life; OR = Odds Ratio; RD = Responder Definition; RR = Relative Risk.
Worse outcome imputation: Subjects with a missing score at the timepoint of interest will be assumed to have had the more disadvantageous outcome.
[a] Odds ratios (OR; 95% CI), Relative risk (RR; 95% CI and p-value) and Risk differences (95% CI) are calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test stratifying by the randomization factors in MEDALIST (i.e., (1) RBC transfusion burden at baseline (≥ 6 units/8 weeks versus < 6 units/8 weeks [based on the mean of the 2 consecutive 8-week periods immediately prior to randomization]) and (2) IPSS-R score at baseline (very low or low versus intermediate)).
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30 Run Date: 23JUN2022

Celgene Corporation Cutoff Date: 26NOV2020
Protocol: ACE-536-MDS-001 Page 6 of 15

Table 14.2.18.7.1.1.6
EORTC QLQ-C30 Social Functioning - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Improvement (RD = 10)
(HRQoL Evaluable Population)

Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Number of HRQoL evaluable subjects at baseline	N	149	76
Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25	N	110	53
Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful improvement at Week 25 (Observed cases)	n/N (%)	26/110 (23.6%)	16/53 (30.2%)
	OR (95% CI)[a]	0.69 (0.33, 1.45)	
	RR (95% CI)[a]	0.76 (0.45, 1.30)	
	p-value [a]	0.3217	
	Risk Diff (95% CI)[a]	-7.2% (-21.9, 7.6)	
Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful improvement at Week 25 (Worse outcome imputation)	n/N (%)	26/149 (17.4%)	16/76 (21.1%)
	OR (95% CI)[a]	0.79 (0.40, 1.59)	
	RR (95% CI)[a]	0.83 (0.48, 1.45)	
	p-value [a]	0.5120	
	Risk Diff (95% CI)[a]	-3.6% (-14.7, 7.5)	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful improvement is defined as a change from baseline ≤ -10 for EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global quality of life (QoL) domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; Diff = Difference; EORTC QLQ-C30 = European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Core 30; HRQoL = Health-related Quality of Life; OR = Odds Ratio; RD = Responder Definition; RR = Relative Risk.
Worse outcome imputation: Subjects with a missing score at the timepoint of interest will be assumed to have had the more disadvantageous outcome.
[a] Odds ratios (OR; 95% CI), Relative risk (RR; 95% CI and p-value) and Risk differences (95% CI) are calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test stratifying by the randomization factors in MEDALIST (i.e., (1) RBC transfusion burden at baseline (≥ 6 units/8 weeks versus < 6 units/8 weeks [based on the mean of the 2 consecutive 8-week periods immediately prior to randomization]) and (2) IPSS-R score at baseline (very low or low versus intermediate)).
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30 Run Date: 23JUN2022

Table 14.2.18.7.1.1.7
EORTC QLQ-C30 Fatigue - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Improvement (RD = 10)
(HRQoL Evaluable Population)

Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Number of HRQoL evaluable subjects at baseline	N	149	76
Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25	N	109	54
Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful improvement at Week 25 (Observed cases)	n/N (%)	32/109 (29.4%)	24/54 (44.4%)
	OR (95% CI)[a]	0.53 (0.27, 1.04)	
	RR (95% CI)[a]	0.67 (0.44, 1.01)	
	p-value [a]	0.0558	
	Risk Diff (95% CI)[a]	-14.9% (-30.8, 1.0)	
Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful improvement at Week 25 (Worse outcome imputation)	n/N (%)	32/149 (21.5%)	24/76 (31.6%)
	OR (95% CI)[a]	0.61 (0.33, 1.12)	
	RR (95% CI)[a]	0.69 (0.44, 1.08)	
	p-value [a]	0.1033	
	Risk Diff (95% CI)[a]	-10.0% (-22.5, 2.6)	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful improvement is defined as a change from baseline ≤ -10 for EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global quality of life (QoL) domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; Diff = Difference; EORTC QLQ-C30 = European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Core 30; HRQoL = Health-related Quality of Life; OR = Odds Ratio; RD = Responder Definition; RR = Relative Risk.
Worse outcome imputation: Subjects with a missing score at the timepoint of interest will be assumed to have had the more disadvantageous outcome.
[a] Odds ratios (OR; 95% CI), Relative risk (RR; 95% CI and p-value) and Risk differences (95% CI) are calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test stratifying by the randomization factors in MEDALIST (i.e., (1) RBC transfusion burden at baseline (≥ 6 units/8 weeks versus < 6 units/8 weeks [based on the mean of the 2 consecutive 8-week periods immediately prior to randomization]) and (2) IPSS-R score at baseline (very low or low versus intermediate)).
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30 Run Date: 23JUN2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 8 of 15

Table 14.2.18.7.1.1.8
EORTC QLQ-C30 Nausea Vomiting - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Improvement (RD = 10)
(HRQoL Evaluable Population)

Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Number of HRQoL evaluable subjects at baseline	N	149	76
Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25	N	110	54
Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful improvement at Week 25 (Observed cases)	n/N (%)	17/110 (15.5%)	5/54 (9.3%)
	OR (95% CI)[a]	1.86 (0.64, 5.39)	
	RR (95% CI)[a]	1.71 (0.67, 4.38)	
	p-value [a]	0.2631	
	Risk Diff (95% CI)[a]	6.5% (-3.7, 16.7)	
Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful improvement at Week 25 (Worse outcome imputation)	n/N (%)	17/149 (11.4%)	5/76 (6.6%)
	OR (95% CI)[a]	1.93 (0.68, 5.51)	
	RR (95% CI)[a]	1.82 (0.69, 4.75)	
	p-value [a]	0.2246	
	Risk Diff (95% CI)[a]	5.3% (-2.3, 12.8)	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful improvement is defined as a change from baseline ≤ -10 for EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global quality of life (QoL) domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; Diff = Difference; EORTC QLQ-C30 = European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Core 30; HRQoL = Health-related Quality of Life; OR = Odds Ratio; RD = Responder Definition; RR = Relative Risk.
Worse outcome imputation: Subjects with a missing score at the timepoint of interest will be assumed to have had the more disadvantageous outcome.
[a] Odds ratios (OR; 95% CI), Relative risk (RR; 95% CI and p-value) and Risk differences (95% CI) are calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test stratifying by the randomization factors in MEDALIST (i.e., (1) RBC transfusion burden at baseline (≥ 6 units/8 weeks versus < 6 units/8 weeks [based on the mean of the 2 consecutive 8-week periods immediately prior to randomization]) and (2) IPSS-R score at baseline (very low or low versus intermediate)).
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 23JUN2022

Table 14.2.18.7.1.1.9
EORTC QLQ-C30 Pain - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Improvement (RD = 10)
(HRQoL Evaluable Population)

Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Number of HRQoL evaluable subjects at baseline	N	149	76
Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25	N	109	54
Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful improvement at Week 25 (Observed cases)	n/N (%)	25/109 (22.9%)	14/54 (25.9%)
	OR (95% CI)[a]	0.81 (0.38, 1.74)	
	RR (95% CI)[a]	0.86 (0.49, 1.50)	
	p-value [a]	0.5910	
	Risk Diff (95% CI)[a]	-3.7% (-17.8, 10.3)	
Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful improvement at Week 25 (Worse outcome imputation)	n/N (%)	25/149 (16.8%)	14/76 (18.4%)
	OR (95% CI)[a]	0.89 (0.43, 1.83)	
	RR (95% CI)[a]	0.91 (0.50, 1.63)	
	p-value [a]	0.7412	
	Risk Diff (95% CI)[a]	-1.8% (-12.3, 8.8)	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful improvement is defined as a change from baseline ≤ -10 for EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global quality of life (QoL) domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; Diff = Difference; EORTC QLQ-C30 = European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Core 30; HRQoL = Health-related Quality of Life; OR = Odds Ratio; RD = Responder Definition; RR = Relative Risk.
Worse outcome imputation: Subjects with a missing score at the timepoint of interest will be assumed to have had the more disadvantageous outcome.
[a] Odds ratios (OR; 95% CI), Relative risk (RR; 95% CI and p-value) and Risk differences (95% CI) are calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test stratifying by the randomization factors in MEDALIST (i.e., (1) RBC transfusion burden at baseline (≥ 6 units/8 weeks versus < 6 units/8 weeks [based on the mean of the 2 consecutive 8-week periods immediately prior to randomization]) and (2) IPSS-R score at baseline (very low or low versus intermediate)).
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30 Run Date: 23JUN2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 10 of 15

Table 14.2.18.7.1.1.10
EORTC QLQ-C30 Dyspnea - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Improvement (RD = 10)
(HRQoL Evaluable Population)

Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Number of HRQoL evaluable subjects at baseline	N	149	76
Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25	N	106	54
Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful improvement at Week 25 (Observed cases)	n/N (%)	24/106 (22.6%)	16/54 (29.6%)
	OR (95% CI)[a]	0.70 (0.33, 1.47)	
	RR (95% CI)[a]	0.77 (0.45, 1.31)	
	p-value [a]	0.3351	
	Risk Diff (95% CI)[a]	-6.8% (-21.3, 7.6)	
Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful improvement at Week 25 (Worse outcome imputation)	n/N (%)	24/149 (16.1%)	16/76 (21.1%)
	OR (95% CI)[a]	0.75 (0.37, 1.52)	
	RR (95% CI)[a]	0.79 (0.45, 1.39)	
	p-value [a]	0.4168	
	Risk Diff (95% CI)[a]	-4.4% (-15.2, 6.5)	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful improvement is defined as a change from baseline ≤ -10 for EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global quality of life (QoL) domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; Diff = Difference; EORTC QLQ-C30 = European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Core 30; HRQoL = Health-related Quality of Life; OR = Odds Ratio; RD = Responder Definition; RR = Relative Risk.
Worse outcome imputation: Subjects with a missing score at the timepoint of interest will be assumed to have had the more disadvantageous outcome.
[a] Odds ratios (OR; 95% CI), Relative risk (RR; 95% CI and p-value) and Risk differences (95% CI) are calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test stratifying by the randomization factors in MEDALIST (i.e., (1) RBC transfusion burden at baseline (≥ 6 units/8 weeks versus < 6 units/8 weeks [based on the mean of the 2 consecutive 8-week periods immediately prior to randomization]) and (2) IPSS-R score at baseline (very low or low versus intermediate)).
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 23JUN2022

Table 14.2.18.7.1.1.11
EORTC QLQ-C30 Insomnia – Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Improvement (RD = 10)
(HRQoL Evaluable Population)

Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Number of HRQoL evaluable subjects at baseline	N	149	76
Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25	N	108	54
Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful improvement at Week 25 (Observed cases)	n/N (%)	27/108 (25.0%)	18/54 (33.3%)
	OR (95% CI)[a]	0.67 (0.32, 1.41)	
	RR (95% CI)[a]	0.77 (0.47, 1.25)	
	p-value [a]	0.2897	
	Risk Diff (95% CI)[a]	-7.6% (-22.2, 7.0)	
Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful improvement at Week 25 (Worse outcome imputation)	n/N (%)	27/149 (18.1%)	18/76 (23.7%)
	OR (95% CI)[a]	0.73 (0.37, 1.44)	
	RR (95% CI)[a]	0.78 (0.46, 1.32)	
	p-value [a]	0.3590	
	Risk Diff (95% CI)[a]	-5.1% (-16.4, 6.2)	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful improvement is defined as a change from baseline ≤ -10 for EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global quality of life (QoL) domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; Diff = Difference; EORTC QLQ-C30 = European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Core 30; HRQoL = Health-related Quality of Life; OR = Odds Ratio; RD = Responder Definition; RR = Relative Risk.
Worse outcome imputation: Subjects with a missing score at the timepoint of interest will be assumed to have had the more disadvantageous outcome.
[a] Odds ratios (OR; 95% CI), Relative risk (RR; 95% CI and p-value) and Risk differences (95% CI) are calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test stratifying by the randomization factors in MEDALIST (i.e., (1) RBC transfusion burden at baseline (≥ 6 units/8 weeks versus < 6 units/8 weeks [based on the mean of the 2 consecutive 8-week periods immediately prior to randomization]) and (2) IPSS-R score at baseline (very low or low versus intermediate)).
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30 Run Date: 23JUN2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 12 of 15

Table 14.2.18.7.1.1.12
EORTC QLQ-C30 Appetite Loss - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Improvement (RD = 10)
(HRQoL Evaluable Population)

Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Number of HRQoL evaluable subjects at baseline	N	149	76
Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25	N	109	53
Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful improvement at Week 25 (Observed cases)	n/N (%)	22/109 (20.2%)	9/53 (17.0%)
	OR (95% CI)[a]	1.26 (0.53, 2.98)	
	RR (95% CI)[a]	1.21 (0.59, 2.46)	
	p-value [a]	0.6020	
	Risk Diff (95% CI)[a]	3.5% (-9.1, 16.0)	
Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful improvement at Week 25 (Worse outcome imputation)	n/N (%)	22/149 (14.8%)	9/76 (11.8%)
	OR (95% CI)[a]	1.32 (0.58, 3.01)	
	RR (95% CI)[a]	1.27 (0.62, 2.63)	
	p-value [a]	0.5165	
	Risk Diff (95% CI)[a]	3.2% (-6.1, 12.5)	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful improvement is defined as a change from baseline ≤ -10 for EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global quality of life (QoL) domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; Diff = Difference; EORTC QLQ-C30 = European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Core 30; HRQoL = Health-related Quality of Life; OR = Odds Ratio; RD = Responder Definition; RR = Relative Risk.
Worse outcome imputation: Subjects with a missing score at the timepoint of interest will be assumed to have had the more disadvantageous outcome.
[a] Odds ratios (OR; 95% CI), Relative risk (RR; 95% CI and p-value) and Risk differences (95% CI) are calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test stratifying by the randomization factors in MEDALIST (i.e., (1) RBC transfusion burden at baseline (≥ 6 units/8 weeks versus < 6 units/8 weeks [based on the mean of the 2 consecutive 8-week periods immediately prior to randomization]) and (2) IPSS-R score at baseline (very low or low versus intermediate)).
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 23JUN2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 13 of 15

Table 14.2.18.7.1.1.13
EORTC QLQ-C30 Constipation - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Improvement (RD = 10)
(HRQoL Evaluable Population)

Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Number of HRQoL evaluable subjects at baseline	N	149	76
Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25	N	110	53
Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful improvement at Week 25 (Observed cases)	n/N (%)	31/110 (28.2%)	13/53 (24.5%)
	OR (95% CI)[a]	1.22 (0.58, 2.60)	
	RR (95% CI)[a]	1.16 (0.67, 2.01)	
	p-value [a]	0.6014	
	Risk Diff (95% CI)[a]	3.9% (-10.4, 18.3)	
Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful improvement at Week 25 (Worse outcome imputation)	n/N (%)	31/149 (20.8%)	13/76 (17.1%)
	OR (95% CI)[a]	1.28 (0.63, 2.62)	
	RR (95% CI)[a]	1.22 (0.68, 2.19)	
	p-value [a]	0.5022	
	Risk Diff (95% CI)[a]	3.8% (-6.9, 14.5)	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful improvement is defined as a change from baseline ≤ -10 for EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global quality of life (QoL) domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; Diff = Difference; EORTC QLQ-C30 = European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Core 30; HRQoL = Health-related Quality of Life; OR = Odds Ratio; RD = Responder Definition; RR = Relative Risk.
Worse outcome imputation: Subjects with a missing score at the timepoint of interest will be assumed to have had the more disadvantageous outcome.
[a] Odds ratios (OR; 95% CI), Relative risk (RR; 95% CI and p-value) and Risk differences (95% CI) are calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test stratifying by the randomization factors in MEDALIST (i.e., (1) RBC transfusion burden at baseline (≥ 6 units/8 weeks versus < 6 units/8 weeks [based on the mean of the 2 consecutive 8-week periods immediately prior to randomization]) and (2) IPSS-R score at baseline (very low or low versus intermediate)).
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 23JUN2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 14 of 15

Table 14.2.18.7.1.1.14
EORTC QLQ-C30 Diarrhea – Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Improvement (RD = 10)
(HRQoL Evaluable Population)

Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Number of HRQoL evaluable subjects at baseline	N	149	76
Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25	N	110	53
Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful improvement at Week 25 (Observed cases)	n/N (%)	11/110 (10.0%)	6/53 (11.3%)
	OR (95% CI)[a]	0.82 (0.28, 2.38)	
	RR (95% CI)[a]	0.84 (0.33, 2.15)	
	p-value [a]	0.7178	
	Risk Diff (95% CI)[a]	-1.8% (-12.0, 8.4)	
Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful improvement at Week 25 (Worse outcome imputation)	n/N (%)	11/149 (7.4%)	6/76 (7.9%)
	OR (95% CI)[a]	0.91 (0.32, 2.56)	
	RR (95% CI)[a]	0.92 (0.36, 2.35)	
	p-value [a]	0.8568	
	Risk Diff (95% CI)[a]	-0.7% (-8.1, 6.7)	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful improvement is defined as a change from baseline ≤ -10 for EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global quality of life (QoL) domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; Diff = Difference; EORTC QLQ-C30 = European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Core 30; HRQoL = Health-related Quality of Life; OR = Odds Ratio; RD = Responder Definition; RR = Relative Risk.
Worse outcome imputation: Subjects with a missing score at the timepoint of interest will be assumed to have had the more disadvantageous outcome.
[a] Odds ratios (OR; 95% CI), Relative risk (RR; 95% CI and p-value) and Risk differences (95% CI) are calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test stratifying by the randomization factors in MEDALIST (i.e., (1) RBC transfusion burden at baseline (≥ 6 units/8 weeks versus < 6 units/8 weeks [based on the mean of the 2 consecutive 8-week periods immediately prior to randomization]) and (2) IPSS-R score at baseline (very low or low versus intermediate)).
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 23JUN2022

Celgene Corporation Cutoff Date: 26NOV2020
Protocol: ACE-536-MDS-001 Page 15 of 15

Table 14.2.18.7.1.1.15
EORTC QLQ-C30 Financial Difficulties - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Improvement (RD = 10)
(HRQoL Evaluable Population)

Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Number of HRQoL evaluable subjects at baseline	N	149	76
Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25	N	108	53
Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful improvement at Week 25 (Observed cases)	n/N (%)	13/108 (12.0%)	9/53 (17.0%)
	OR (95% CI)[a]	0.66 (0.26, 1.67)	
	RR (95% CI)[a]	0.70 (0.32, 1.54)	
	p-value [a]	0.3803	
	Risk Diff (95% CI)[a]	-5.0% (-16.9, 6.8)	
Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful improvement at Week 25 (Worse outcome imputation)	n/N (%)	13/149 (8.7%)	9/76 (11.8%)
	OR (95% CI)[a]	0.73 (0.30, 1.80)	
	RR (95% CI)[a]	0.76 (0.34, 1.68)	
	p-value [a]	0.4945	
	Risk Diff (95% CI)[a]	-2.9% (-11.5, 5.7)	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful improvement is defined as a change from baseline ≤ -10 for EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global quality of life (QoL) domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; Diff = Difference; EORTC QLQ-C30 = European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Core 30; HRQoL = Health-related Quality of Life; OR = Odds Ratio; RD = Responder Definition; RR = Relative Risk.
Worse outcome imputation: Subjects with a missing score at the timepoint of interest will be assumed to have had the more disadvantageous outcome.
[a] Odds ratios (OR; 95% CI), Relative risk (RR; 95% CI and p-value) and Risk differences (95% CI) are calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test stratifying by the randomization factors in MEDALIST (i.e., (1) RBC transfusion burden at baseline (≥ 6 units/8 weeks versus < 6 units/8 weeks [based on the mean of the 2 consecutive 8-week periods immediately prior to randomization]) and (2) IPSS-R score at baseline (very low or low versus intermediate)).
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30 Run Date: 23JUN2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 1 of 2

Table 14.2.18.7.2.1.1
EORTC QLQ-C30 Physical Functioning - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Improvement (RD = 15)
(HRQoL Evaluable Population)

Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Number of HRQoL evaluable subjects at baseline	N	149	76
Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25	N	110	54
Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful improvement at Week 25 (Observed cases)	n/N (%)	16/110 (14.5%)	12/54 (22.2%)
	OR (95% CI)[a]	0.60 (0.26, 1.39)	
	RR (95% CI)[a]	0.66 (0.34, 1.30)	
	p-value [a]	0.2308	
	Risk Diff (95% CI)[a]	-7.4% (-20.2, 5.4)	
Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful improvement at Week 25 (Worse outcome imputation)	n/N (%)	16/149 (10.7%)	12/76 (15.8%)
	OR (95% CI)[a]	0.67 (0.30, 1.51)	
	RR (95% CI)[a]	0.71 (0.36, 1.41)	
	p-value [a]	0.3300	
	Risk Diff (95% CI)[a]	-4.5% (-14.1, 5.1)	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful improvement is defined as a change from baseline ≤ -15 for EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≥ 15 for the EORTC QLQ-C30 functional and global quality of life (QoL) domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; Diff = Difference; EORTC QLQ-C30 = European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Core 30; HRQoL = Health-related Quality of Life; OR = Odds Ratio; RD = Responder Definition; RR = Relative Risk.
Worse outcome imputation: Subjects with a missing score at the timepoint of interest will be assumed to have had the more disadvantageous outcome.
[a] Odds ratios (OR; 95% CI), Relative risk (RR; 95% CI and p-value) and Risk differences (95% CI) are calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test stratifying by the randomization factors in MEDALIST (i.e., (1) RBC transfusion burden at baseline (≥ 6 units/8 weeks versus < 6 units/8 weeks [based on the mean of the 2 consecutive 8-week periods immediately prior to randomization]) and (2) IPSS-R score at baseline (very low or low versus intermediate)).
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 23JUN2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 2 of 2

Table 14.2.18.7.2.1.2
EORTC QLQ-C30 Fatigue - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Improvement (RD = 15)
(HRQoL Evaluable Population)

Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Number of HRQoL evaluable subjects at baseline	N	149	76
Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25	N	109	54
Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful improvement at Week 25 (Observed cases)	n/N (%)	19/109 (17.4%)	16/54 (29.6%)
	OR (95% CI)[a]	0.50 (0.23, 1.08)	
	RR (95% CI)[a]	0.59 (0.33, 1.04)	
	p-value [a]	0.0701	
	Risk Diff (95% CI)[a]	-12.3% (-26.4, 1.9)	
Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful improvement at Week 25 (Worse outcome imputation)	n/N (%)	19/149 (12.8%)	16/76 (21.1%)
	OR (95% CI)[a]	0.56 (0.27, 1.17)	
	RR (95% CI)[a]	0.62 (0.34, 1.13)	
	p-value [a]	0.1172	
	Risk Diff (95% CI)[a]	-8.0% (-18.7, 2.6)	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful improvement is defined as a change from baseline ≤ -15 for EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≥ 15 for the EORTC QLQ-C30 functional and global quality of life (QoL) domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; Diff = Difference; EORTC QLQ-C30 = European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Core 30; HRQoL = Health-related Quality of Life; OR = Odds Ratio; RD = Responder Definition; RR = Relative Risk.
Worse outcome imputation: Subjects with a missing score at the timepoint of interest will be assumed to have had the more disadvantageous outcome.
[a] Odds ratios (OR; 95% CI), Relative risk (RR; 95% CI and p-value) and Risk differences (95% CI) are calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test stratifying by the randomization factors in MEDALIST (i.e., (1) RBC transfusion burden at baseline (≥ 6 units/8 weeks versus < 6 units/8 weeks [based on the mean of the 2 consecutive 8-week periods immediately prior to randomization]) and (2) IPSS-R score at baseline (very low or low versus intermediate)).
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 23JUN2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 1 of 15

Table 14.2.18.7.3.1.1
EORTC QLQ-C30 Global QoL - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Worsening (RD = 10)
(HRQoL Evaluable Population)

Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Number of HRQoL evaluable subjects at baseline	N	149	76
Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25	N	110	53
Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful worsening at Week 25 (Observed cases)	n/N (%)	33/110 (30.0%)	11/53 (20.8%)
	OR (95% CI)[a]	1.65 (0.76, 3.58)	
	RR (95% CI)[a]	1.47 (0.80, 2.67)	
	p-value [a]	0.2131	
	Risk Diff (95% CI)[a]	9.6% (-4.4, 23.7)	
Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful worsening at Week 25 (Worse outcome imputation)	n/N (%)	72/149 (48.3%)	34/76 (44.7%)
	OR (95% CI)[a]	1.15 (0.66, 2.01)	
	RR (95% CI)[a]	1.08 (0.80, 1.46)	
	p-value [a]	0.6206	
	Risk Diff (95% CI)[a]	3.5% (-10.3, 17.3)	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful worsening is defined as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≤ -10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global QoL domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; Diff = Difference; EORTC QLQ-C30 = European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Core 30; HRQoL = Health-related Quality of Life; OR = Odds Ratio; RD = Responder Definition; RR = Relative Risk.
Worse outcome imputation: Subjects with a missing score at the timepoint of interest will be assumed to have had the more disadvantageous outcome.
[a] Odds ratios (OR; 95% CI), Relative risk (RR; 95% CI and p-value) and Risk differences (95% CI) are calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test stratifying by the randomization factors in MEDALIST (i.e., (1) RBC transfusion burden at baseline (≥ 6 units/8 weeks versus < 6 units/8 weeks [based on the mean of the 2 consecutive 8-week periods immediately prior to randomization]) and (2) IPSS-R score at baseline (very low or low versus intermediate)).
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 23JUN2022

Table 14.2.18.7.3.1.2
EORTC QLQ-C30 Physical Functioning - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Worsening (RD = 10)
(HRQoL Evaluable Population)

Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Number of HRQoL evaluable subjects at baseline	N	149	76
Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25	N	110	54
Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful worsening at Week 25 (Observed cases)	n/N (%)	34/110 (30.9%)	7/54 (13.0%)
	OR (95% CI)[a]	2.96 (1.21, 7.23)	
	RR (95% CI)[a]	2.33 (1.12, 4.87)	
	p-value [a]	0.0239	
	Risk Diff (95% CI)[a]	17.6% (5.1, 30.1)	
Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful worsening at Week 25 (Worse outcome imputation)	n/N (%)	73/149 (49.0%)	29/76 (38.2%)
	OR (95% CI)[a]	1.53 (0.87, 2.70)	
	RR (95% CI)[a]	1.27 (0.91, 1.78)	
	p-value [a]	0.1533	
	Risk Diff (95% CI)[a]	10.4% (-3.1, 24.0)	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful worsening is defined as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≤ -10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global QoL domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; Diff = Difference; EORTC QLQ-C30 = European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Core 30; HRQoL = Health-related Quality of Life; OR = Odds Ratio; RD = Responder Definition; RR = Relative Risk.
Worse outcome imputation: Subjects with a missing score at the timepoint of interest will be assumed to have had the more disadvantageous outcome.
[a] Odds ratios (OR; 95% CI), Relative risk (RR; 95% CI and p-value) and Risk differences (95% CI) are calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test stratifying by the randomization factors in MEDALIST (i.e., (1) RBC transfusion burden at baseline (≥ 6 units/8 weeks versus < 6 units/8 weeks [based on the mean of the 2 consecutive 8-week periods immediately prior to randomization]) and (2) IPSS-R score at baseline (very low or low versus intermediate)).
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30 Run Date: 23JUN2022

Celgene Corporation Cutoff Date: 26NOV2020
Protocol: ACE-536-MDS-001 Page 3 of 15

Table 14.2.18.7.3.1.3
EORTC QLQ-C30 Role Functioning - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Worsening (RD = 10)
(HRQoL Evaluable Population)

Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Number of HRQoL evaluable subjects at baseline	N	149	76
Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25	N	110	54
Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful worsening at Week 25 (Observed cases)	n/N (%)	35/110 (31.8%)	19/54 (35.2%)
	OR (95% CI)[a]	0.85 (0.42, 1.71)	
	RR (95% CI)[a]	0.90 (0.58, 1.41)	
	p-value [a]	0.6519	
	Risk Diff (95% CI)[a]	-3.5% (-18.8, 11.8)	
Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful worsening at Week 25 (Worse outcome imputation)	n/N (%)	74/149 (49.7%)	41/76 (53.9%)
	OR (95% CI)[a]	0.83 (0.47, 1.45)	
	RR (95% CI)[a]	0.91 (0.70, 1.19)	
	p-value [a]	0.5044	
	Risk Diff (95% CI)[a]	-4.6% (-18.3, 9.1)	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful worsening is defined as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≤ -10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global QoL domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; Diff = Difference; EORTC QLQ-C30 = European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Core 30; HRQoL = Health-related Quality of Life; OR = Odds Ratio; RD = Responder Definition; RR = Relative Risk.
Worse outcome imputation: Subjects with a missing score at the timepoint of interest will be assumed to have had the more disadvantageous outcome.
[a] Odds ratios (OR; 95% CI), Relative risk (RR; 95% CI and p-value) and Risk differences (95% CI) are calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test stratifying by the randomization factors in MEDALIST (i.e., (1) RBC transfusion burden at baseline (≥ 6 units/8 weeks versus < 6 units/8 weeks [based on the mean of the 2 consecutive 8-week periods immediately prior to randomization]) and (2) IPSS-R score at baseline (very low or low versus intermediate)).
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30 Run Date: 23JUN2022

Celgene Corporation Cutoff Date: 26NOV2020
Protocol: ACE-536-MDS-001 Page 4 of 15

Table 14.2.18.7.3.1.4
EORTC QLQ-C30 Cognitive Functioning - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Worsening (RD = 10)
(HRQoL Evaluable Population)

Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Number of HRQoL evaluable subjects at baseline	N	149	76
Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25	N	110	53
Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful worsening at Week 25 (Observed cases)	n/N (%)	29/110 (26.4%)	17/53 (32.1%)
	OR (95% CI)[a]	0.76 (0.37, 1.57)	
	RR (95% CI)[a]	0.83 (0.50, 1.36)	
	p-value [a]	0.4580	
	Risk Diff (95% CI)[a]	-5.5% (-20.6, 9.5)	
Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful worsening at Week 25 (Worse outcome imputation)	n/N (%)	68/149 (45.6%)	40/76 (52.6%)
	OR (95% CI)[a]	0.74 (0.43, 1.29)	
	RR (95% CI)[a]	0.86 (0.65, 1.14)	
	p-value [a]	0.2866	
	Risk Diff (95% CI)[a]	-7.4% (-21.2, 6.4)	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful worsening is defined as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≤ -10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global QoL domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; Diff = Difference; EORTC QLQ-C30 = European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Core 30; HRQoL = Health-related Quality of Life; OR = Odds Ratio; RD = Responder Definition; RR = Relative Risk.
Worse outcome imputation: Subjects with a missing score at the timepoint of interest will be assumed to have had the more disadvantageous outcome.
[a] Odds ratios (OR; 95% CI), Relative risk (RR; 95% CI and p-value) and Risk differences (95% CI) are calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test stratifying by the randomization factors in MEDALIST (i.e., (1) RBC transfusion burden at baseline (≥ 6 units/8 weeks versus < 6 units/8 weeks [based on the mean of the 2 consecutive 8-week periods immediately prior to randomization]) and (2) IPSS-R score at baseline (very low or low versus intermediate)).
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30 Run Date: 23JUN2022

Table 14.2.18.7.3.1.5
EORTC QLQ-C30 Emotional Functioning - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Worsening (RD = 10)
(HRQoL Evaluable Population)

Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Number of HRQoL evaluable subjects at baseline	N	149	76
Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25	N	110	53
Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful worsening at Week 25 (Observed cases)	n/N (%)	28/110 (25.5%)	14/53 (26.4%)
	OR (95% CI)[a]	0.99 (0.47, 2.09)	
	RR (95% CI)[a]	0.99 (0.57, 1.72)	
	p-value [a]	0.9731	
	Risk Diff (95% CI)[a]	-0.2% (-14.7, 14.2)	
Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful worsening at Week 25 (Worse outcome imputation)	n/N (%)	67/149 (45.0%)	37/76 (48.7%)
	OR (95% CI)[a]	0.85 (0.49, 1.48)	
	RR (95% CI)[a]	0.92 (0.68, 1.23)	
	p-value [a]	0.5609	
	Risk Diff (95% CI)[a]	-4.1% (-17.8, 9.7)	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful worsening is defined as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≤ -10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global QoL domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; Diff = Difference; EORTC QLQ-C30 = European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Core 30; HRQoL = Health-related Quality of Life; OR = Odds Ratio; RD = Responder Definition; RR = Relative Risk.
Worse outcome imputation: Subjects with a missing score at the timepoint of interest will be assumed to have had the more disadvantageous outcome.
[a] Odds ratios (OR; 95% CI), Relative risk (RR; 95% CI and p-value) and Risk differences (95% CI) are calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test stratifying by the randomization factors in MEDALIST (i.e., (1) RBC transfusion burden at baseline (≥ 6 units/8 weeks versus < 6 units/8 weeks [based on the mean of the 2 consecutive 8-week periods immediately prior to randomization]) and (2) IPSS-R score at baseline (very low or low versus intermediate)).
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30 Run Date: 23JUN2022

Table 14.2.18.7.3.1.6
EORTC QLQ-C30 Social Functioning - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Worsening (RD = 10)
(HRQoL Evaluable Population)

Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Number of HRQoL evaluable subjects at baseline	N	149	76
Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25	N	110	53
Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful worsening at Week 25 (Observed cases)	n/N (%)	36/110 (32.7%)	16/53 (30.2%)
	OR (95% CI)[a]	1.16 (0.56, 2.39)	
	RR (95% CI)[a]	1.10 (0.68, 1.79)	
	p-value [a]	0.6866	
	Risk Diff (95% CI)[a]	3.1% (-11.8, 18.1)	
Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful worsening at Week 25 (Worse outcome imputation)	n/N (%)	75/149 (50.3%)	39/76 (51.3%)
	OR (95% CI)[a]	0.96 (0.55, 1.69)	
	RR (95% CI)[a]	0.98 (0.75, 1.28)	
	p-value [a]	0.8981	
	Risk Diff (95% CI)[a]	-0.9% (-14.5, 12.8)	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful worsening is defined as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≤ -10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global QoL domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; Diff = Difference; EORTC QLQ-C30 = European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Core 30; HRQoL = Health-related Quality of Life; OR = Odds Ratio; RD = Responder Definition; RR = Relative Risk.
Worse outcome imputation: Subjects with a missing score at the timepoint of interest will be assumed to have had the more disadvantageous outcome.
[a] Odds ratios (OR; 95% CI), Relative risk (RR; 95% CI and p-value) and Risk differences (95% CI) are calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test stratifying by the randomization factors in MEDALIST (i.e., (1) RBC transfusion burden at baseline (≥ 6 units/8 weeks versus < 6 units/8 weeks [based on the mean of the 2 consecutive 8-week periods immediately prior to randomization]) and (2) IPSS-R score at baseline (very low or low versus intermediate)).
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30 Run Date: 23JUN2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 7 of 15

Table 14.2.18.7.3.1.7
EORTC QLQ-C30 Fatigue - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Worsening (RD = 10)
(HRQoL Evaluable Population)

Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Number of HRQoL evaluable subjects at baseline	N	149	76
Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25	N	109	54
Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful worsening at Week 25 (Observed cases)	n/N (%)	50/109 (45.9%)	14/54 (25.9%)
	OR (95% CI)[a]	2.37 (1.16, 4.84)	
	RR (95% CI)[a]	1.76 (1.07, 2.89)	
	p-value [a]	0.0264	
	Risk Diff (95% CI)[a]	19.7% (4.6, 34.8)	
Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful worsening at Week 25 (Worse outcome imputation)	n/N (%)	90/149 (60.4%)	36/76 (47.4%)
	OR (95% CI)[a]	1.64 (0.94, 2.86)	
	RR (95% CI)[a]	1.26 (0.96, 1.66)	
	p-value [a]	0.0957	
	Risk Diff (95% CI)[a]	12.4% (-1.4, 26.2)	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful worsening is defined as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≤ -10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global QoL domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; Diff = Difference; EORTC QLQ-C30 = European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Core 30; HRQoL = Health-related Quality of Life; OR = Odds Ratio; RD = Responder Definition; RR = Relative Risk.
Worse outcome imputation: Subjects with a missing score at the timepoint of interest will be assumed to have had the more disadvantageous outcome.
[a] Odds ratios (OR; 95% CI), Relative risk (RR; 95% CI and p-value) and Risk differences (95% CI) are calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test stratifying by the randomization factors in MEDALIST (i.e., (1) RBC transfusion burden at baseline (≥ 6 units/8 weeks versus < 6 units/8 weeks [based on the mean of the 2 consecutive 8-week periods immediately prior to randomization]) and (2) IPSS-R score at baseline (very low or low versus intermediate)).
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 23JUN2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 8 of 15

Table 14.2.18.7.3.1.8
EORTC QLQ-C30 Nausea Vomiting - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Worsening (RD = 10)
(HRQoL Evaluable Population)

Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Number of HRQoL evaluable subjects at baseline	N	149	76
Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25	N	110	54
Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful worsening at Week 25 (Observed cases)	n/N (%)	17/110 (15.5%)	7/54 (13.0%)
	OR (95% CI)[a]	1.21 (0.47, 3.11)	
	RR (95% CI)[a]	1.19 (0.51, 2.74)	
	p-value [a]	0.6896	
	Risk Diff (95% CI)[a]	2.4% (-9.0, 13.7)	
Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful worsening at Week 25 (Worse outcome imputation)	n/N (%)	56/149 (37.6%)	29/76 (38.2%)
	OR (95% CI)[a]	0.97 (0.55, 1.72)	
	RR (95% CI)[a]	0.98 (0.69, 1.40)	
	p-value [a]	0.9172	
	Risk Diff (95% CI)[a]	-0.7% (-14.1, 12.7)	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful worsening is defined as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≤ -10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global QoL domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; Diff = Difference; EORTC QLQ-C30 = European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Core 30; HRQoL = Health-related Quality of Life; OR = Odds Ratio; RD = Responder Definition; RR = Relative Risk.
Worse outcome imputation: Subjects with a missing score at the timepoint of interest will be assumed to have had the more disadvantageous outcome.
[a] Odds ratios (OR; 95% CI), Relative risk (RR; 95% CI and p-value) and Risk differences (95% CI) are calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test stratifying by the randomization factors in MEDALIST (i.e., (1) RBC transfusion burden at baseline (≥ 6 units/8 weeks versus < 6 units/8 weeks [based on the mean of the 2 consecutive 8-week periods immediately prior to randomization]) and (2) IPSS-R score at baseline (very low or low versus intermediate)).
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 23JUN2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 9 of 15

Table 14.2.18.7.3.1.9
EORTC QLQ-C30 Pain – Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Worsening (RD = 10)
(HRQoL Evaluable Population)

Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Number of HRQoL evaluable subjects at baseline	N	149	76
Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25	N	109	54
Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful worsening at Week 25 (Observed cases)	n/N (%)	27/109 (24.8%)	14/54 (25.9%)
	OR (95% CI)[a]	0.98 (0.46, 2.10)	
	RR (95% CI)[a]	0.99 (0.56, 1.73)	
	p-value [a]	0.9620	
	Risk Diff (95% CI)[a]	-0.3% (-14.4, 13.7)	
Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful worsening at Week 25 (Worse outcome imputation)	n/N (%)	67/149 (45.0%)	36/76 (47.4%)
	OR (95% CI)[a]	0.91 (0.52, 1.60)	
	RR (95% CI)[a]	0.95 (0.71, 1.28)	
	p-value [a]	0.7371	
	Risk Diff (95% CI)[a]	-2.3% (-15.9, 11.3)	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful worsening is defined as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≤ -10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global QoL domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; Diff = Difference; EORTC QLQ-C30 = European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Core 30; HRQoL = Health-related Quality of Life; OR = Odds Ratio; RD = Responder Definition; RR = Relative Risk.
Worse outcome imputation: Subjects with a missing score at the timepoint of interest will be assumed to have had the more disadvantageous outcome.
[a] Odds ratios (OR; 95% CI), Relative risk (RR; 95% CI and p-value) and Risk differences (95% CI) are calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test stratifying by the randomization factors in MEDALIST (i.e., (1) RBC transfusion burden at baseline (≥ 6 units/8 weeks versus < 6 units/8 weeks [based on the mean of the 2 consecutive 8-week periods immediately prior to randomization]) and (2) IPSS-R score at baseline (very low or low versus intermediate)).
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 23JUN2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 10 of 15

Table 14.2.18.7.3.1.10
EORTC QLQ-C30 Dyspnea - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Worsening (RD = 10)
(HRQoL Evaluable Population)

Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Number of HRQoL evaluable subjects at baseline	N	149	76
Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25	N	106	54
Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful worsening at Week 25 (Observed cases)	n/N (%)	30/106 (28.3%)	10/54 (18.5%)
	OR (95% CI)[a]	1.76 (0.79, 3.93)	
	RR (95% CI)[a]	1.56 (0.81, 3.01)	
	p-value [a]	0.1858	
	Risk Diff (95% CI)[a]	10.1% (-3.4, 23.6)	
Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful worsening at Week 25 (Worse outcome imputation)	n/N (%)	73/149 (49.0%)	32/76 (42.1%)
	OR (95% CI)[a]	1.29 (0.73, 2.25)	
	RR (95% CI)[a]	1.15 (0.84, 1.57)	
	p-value [a]	0.3921	
	Risk Diff (95% CI)[a]	6.2% (-7.5, 19.9)	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful worsening is defined as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≤ -10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global QoL domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; Diff = Difference; EORTC QLQ-C30 = European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Core 30; HRQoL = Health-related Quality of Life; OR = Odds Ratio; RD = Responder Definition; RR = Relative Risk.
Worse outcome imputation: Subjects with a missing score at the timepoint of interest will be assumed to have had the more disadvantageous outcome.
[a] Odds ratios (OR; 95% CI), Relative risk (RR; 95% CI and p-value) and Risk differences (95% CI) are calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test stratifying by the randomization factors in MEDALIST (i.e., (1) RBC transfusion burden at baseline (≥ 6 units/8 weeks versus < 6 units/8 weeks [based on the mean of the 2 consecutive 8-week periods immediately prior to randomization]) and (2) IPSS-R score at baseline (very low or low versus intermediate)).
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 23JUN2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 11 of 15

Table 14.2.18.7.3.1.11
EORTC QLQ-C30 Insomnia - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Worsening (RD = 10)
(HRQoL Evaluable Population)

Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Number of HRQoL evaluable subjects at baseline	N	149	76
Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25	N	108	54
Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful worsening at Week 25 (Observed cases)	n/N (%)	19/108 (17.6%)	18/54 (33.3%)
	OR (95% CI)[a]	0.43 (0.20, 0.92)	
	RR (95% CI)[a]	0.53 (0.30, 0.93)	
	p-value [a]	0.0276	
	Risk Diff (95% CI)[a]	-15.7% (-30.2, -1.1)	
Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful worsening at Week 25 (Worse outcome imputation)	n/N (%)	60/149 (40.3%)	40/76 (52.6%)
	OR (95% CI)[a]	0.60 (0.34, 1.05)	
	RR (95% CI)[a]	0.76 (0.57, 1.02)	
	p-value [a]	0.0669	
	Risk Diff (95% CI)[a]	-12.5% (-26.2, 1.2)	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful worsening is defined as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≤ -10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global QoL domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; Diff = Difference; EORTC QLQ-C30 = European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Core 30; HRQoL = Health-related Quality of Life; OR = Odds Ratio; RD = Responder Definition; RR = Relative Risk.
Worse outcome imputation: Subjects with a missing score at the timepoint of interest will be assumed to have had the more disadvantageous outcome.
[a] Odds ratios (OR; 95% CI), Relative risk (RR; 95% CI and p-value) and Risk differences (95% CI) are calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test stratifying by the randomization factors in MEDALIST (i.e., (1) RBC transfusion burden at baseline (≥ 6 units/8 weeks versus < 6 units/8 weeks [based on the mean of the 2 consecutive 8-week periods immediately prior to randomization]) and (2) IPSS-R score at baseline (very low or low versus intermediate)).
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 23JUN2022

Table 14.2.18.7.3.1.12
EORTC QLQ-C30 Appetite Loss - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Worsening (RD = 10)
(HRQoL Evaluable Population)

Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Number of HRQoL evaluable subjects at baseline	N	149	76
Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25	N	109	53
Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful worsening at Week 25 (Observed cases)	n/N (%)	22/109 (20.2%)	10/53 (18.9%)
	OR (95% CI)[a]	1.08 (0.47, 2.45)	
	RR (95% CI)[a]	1.06 (0.53, 2.14)	
	p-value [a]	0.8601	
	Risk Diff (95% CI)[a]	1.2% (-11.9, 14.3)	
Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful worsening at Week 25 (Worse outcome imputation)	n/N (%)	62/149 (41.6%)	33/76 (43.4%)
	OR (95% CI)[a]	0.92 (0.52, 1.61)	
	RR (95% CI)[a]	0.95 (0.69, 1.32)	
	p-value [a]	0.7678	
	Risk Diff (95% CI)[a]	-2.1% (-15.8, 11.6)	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful worsening is defined as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≤ -10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global QoL domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; Diff = Difference; EORTC QLQ-C30 = European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Core 30; HRQoL = Health-related Quality of Life; OR = Odds Ratio; RD = Responder Definition; RR = Relative Risk.
Worse outcome imputation: Subjects with a missing score at the timepoint of interest will be assumed to have had the more disadvantageous outcome.
[a] Odds ratios (OR; 95% CI), Relative risk (RR; 95% CI and p-value) and Risk differences (95% CI) are calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test stratifying by the randomization factors in MEDALIST (i.e., (1) RBC transfusion burden at baseline (≥ 6 units/8 weeks versus < 6 units/8 weeks [based on the mean of the 2 consecutive 8-week periods immediately prior to randomization]) and (2) IPSS-R score at baseline (very low or low versus intermediate)).
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30 Run Date: 23JUN2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 13 of 15

Table 14.2.18.7.3.1.13
EORTC QLQ-C30 Constipation - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Worsening (RD = 10)
(HRQoL Evaluable Population)

Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Number of HRQoL evaluable subjects at baseline	N	149	76
Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25	N	110	53
Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful worsening at Week 25 (Observed cases)	n/N (%)	15/110 (13.6%)	5/53 (9.4%)
	OR (95% CI)[a]	1.47 (0.51, 4.22)	
	RR (95% CI)[a]	1.42 (0.54, 3.76)	
	p-value [a]	0.4766	
	Risk Diff (95% CI)[a]	4.0% (-6.3, 14.4)	
Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful worsening at Week 25 (Worse outcome imputation)	n/N (%)	54/149 (36.2%)	28/76 (36.8%)
	OR (95% CI)[a]	0.96 (0.54, 1.70)	
	RR (95% CI)[a]	0.97 (0.67, 1.40)	
	p-value [a]	0.8777	
	Risk Diff (95% CI)[a]	-1.0% (-14.4, 12.3)	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful worsening is defined as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≤ -10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global QoL domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; Diff = Difference; EORTC QLQ-C30 = European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Core 30; HRQoL = Health-related Quality of Life; OR = Odds Ratio; RD = Responder Definition; RR = Relative Risk.
Worse outcome imputation: Subjects with a missing score at the timepoint of interest will be assumed to have had the more disadvantageous outcome.
[a] Odds ratios (OR; 95% CI), Relative risk (RR; 95% CI and p-value) and Risk differences (95% CI) are calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test stratifying by the randomization factors in MEDALIST (i.e., (1) RBC transfusion burden at baseline (≥ 6 units/8 weeks versus < 6 units/8 weeks [based on the mean of the 2 consecutive 8-week periods immediately prior to randomization]) and (2) IPSS-R score at baseline (very low or low versus intermediate)).
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 23JUN2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 14 of 15

Table 14.2.18.7.3.1.14
EORTC QLQ-C30 Diarrhea - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Worsening (RD = 10)
(HRQoL Evaluable Population)

Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Number of HRQoL evaluable subjects at baseline	N	149	76
Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25	N	110	53
Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful worsening at Week 25 (Observed cases)	n/N (%)	16/110 (14.5%)	5/53 (9.4%)
	OR (95% CI)[a]	1.65 (0.57, 4.79)	
	RR (95% CI)[a]	1.59 (0.57, 4.40)	
	p-value [a]	0.3755	
	Risk Diff (95% CI)[a]	5.2% (-5.1, 15.5)	
Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful worsening at Week 25 (Worse outcome imputation)	n/N (%)	55/149 (36.9%)	28/76 (36.8%)
	OR (95% CI)[a]	0.99 (0.56, 1.77)	
	RR (95% CI)[a]	1.00 (0.69, 1.43)	
	p-value [a]	0.9823	
	Risk Diff (95% CI)[a]	-0.2% (-13.4, 13.1)	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful worsening is defined as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≤ -10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global QoL domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; Diff = Difference; EORTC QLQ-C30 = European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Core 30; HRQoL = Health-related Quality of Life; OR = Odds Ratio; RD = Responder Definition; RR = Relative Risk.
Worse outcome imputation: Subjects with a missing score at the timepoint of interest will be assumed to have had the more disadvantageous outcome.
[a] Odds ratios (OR; 95% CI), Relative risk (RR; 95% CI and p-value) and Risk differences (95% CI) are calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test stratifying by the randomization factors in MEDALIST (i.e., (1) RBC transfusion burden at baseline (≥ 6 units/8 weeks versus < 6 units/8 weeks [based on the mean of the 2 consecutive 8-week periods immediately prior to randomization]) and (2) IPSS-R score at baseline (very low or low versus intermediate)).
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 23JUN2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 15 of 15

Table 14.2.18.7.3.1.15
EORTC QLQ-C30 Financial Difficulties - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Worsening (RD = 10)
(HRQoL Evaluable Population)

Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Number of HRQoL evaluable subjects at baseline	N	149	76
Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25	N	108	53
Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful worsening at Week 25 (Observed cases)	n/N (%)	10/108 (9.3%)	6/53 (11.3%)
	OR (95% CI)[a]	0.82 (0.28, 2.39)	
	RR (95% CI)[a]	0.83 (0.30, 2.28)	
	p-value [a]	0.7191	
	Risk Diff (95% CI)[a]	-1.8% (-12.0, 8.3)	
Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful worsening at Week 25 (Worse outcome imputation)	n/N (%)	51/149 (34.2%)	29/76 (38.2%)
	OR (95% CI)[a]	0.83 (0.47, 1.48)	
	RR (95% CI)[a]	0.89 (0.61, 1.29)	
	p-value [a]	0.5300	
	Risk Diff (95% CI)[a]	-4.2% (-17.6, 9.1)	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful worsening is defined as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≤ -10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global QoL domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; Diff = Difference; EORTC QLQ-C30 = European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Core 30; HRQoL = Health-related Quality of Life; OR = Odds Ratio; RD = Responder Definition; RR = Relative Risk.
Worse outcome imputation: Subjects with a missing score at the timepoint of interest will be assumed to have had the more disadvantageous outcome.
[a] Odds ratios (OR; 95% CI), Relative risk (RR; 95% CI and p-value) and Risk differences (95% CI) are calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test stratifying by the randomization factors in MEDALIST (i.e., (1) RBC transfusion burden at baseline (≥ 6 units/8 weeks versus < 6 units/8 weeks [based on the mean of the 2 consecutive 8-week periods immediately prior to randomization]) and (2) IPSS-R score at baseline (very low or low versus intermediate)).
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 23JUN2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 1 of 2

Table 14.2.18.7.4.1.1
EORTC QLQ-C30 Physical Functioning - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Worsening (RD = 15)
(HRQoL Evaluable Population)

Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Number of HRQoL evaluable subjects at baseline	N	149	76
Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25	N	110	54
Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful worsening at Week 25 (Observed cases)	n/N (%)	21/110 (19.1%)	3/54 (5.6%)
	OR (95% CI)[a]	3.99 (1.14, 14.00)	
	RR (95% CI)[a]	3.42 (1.08, 10.83)	
	p-value [a]	0.0369	
	Risk Diff (95% CI)[a]	13.6% (4.0, 23.2)	
Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful worsening at Week 25 (Worse outcome imputation)	n/N (%)	60/149 (40.3%)	25/76 (32.9%)
	OR (95% CI)[a]	1.36 (0.76, 2.43)	
	RR (95% CI)[a]	1.21 (0.83, 1.77)	
	p-value [a]	0.3134	
	Risk Diff (95% CI)[a]	7.0% (-6.1, 20.2)	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful worsening is defined as a change from baseline ≥ 15 for the EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≤ -15 for the EORTC QLQ-C30 functional and global QoL domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; Diff = Difference; EORTC QLQ-C30 = European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Core 30; HRQoL = Health-related Quality of Life; OR = Odds Ratio; RD = Responder Definition; RR = Relative Risk.
Worse outcome imputation: Subjects with a missing score at the timepoint of interest will be assumed to have had the more disadvantageous outcome.
[a] Odds ratios (OR; 95% CI), Relative risk (RR; 95% CI and p-value) and Risk differences (95% CI) are calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test stratifying by the randomization factors in MEDALIST (i.e., (1) RBC transfusion burden at baseline (≥ 6 units/8 weeks versus < 6 units/8 weeks [based on the mean of the 2 consecutive 8-week periods immediately prior to randomization]) and (2) IPSS-R score at baseline (very low or low versus intermediate)).
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 23JUN2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 2 of 2

Table 14.2.18.7.4.1.2
EORTC QLQ-C30 Fatigue – Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Worsening (RD = 15)
(HRQoL Evaluable Population)

Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Number of HRQoL evaluable subjects at baseline	N	149	76
Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25	N	109	54
Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful worsening at Week 25 (Observed cases)	n/N (%)	27/109 (24.8%)	9/54 (16.7%)
	OR (95% CI)[a]	1.61 (0.70, 3.69)	
	RR (95% CI)[a]	1.47 (0.74, 2.90)	
	p-value [a]	0.2708	
	Risk Diff (95% CI)[a]	7.9% (-5.1, 20.9)	
Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful worsening at Week 25 (Worse outcome imputation)	n/N (%)	67/149 (45.0%)	31/76 (40.8%)
	OR (95% CI)[a]	1.16 (0.66, 2.02)	
	RR (95% CI)[a]	1.09 (0.78, 1.51)	
	p-value [a]	0.6172	
	Risk Diff (95% CI)[a]	3.5% (-10.2, 17.3)	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful worsening is defined as a change from baseline ≥ 15 for the EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≤ -15 for the EORTC QLQ-C30 functional and global QoL domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; Diff = Difference; EORTC QLQ-C30 = European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Core 30; HRQoL = Health-related Quality of Life; OR = Odds Ratio; RD = Responder Definition; RR = Relative Risk.
Worse outcome imputation: Subjects with a missing score at the timepoint of interest will be assumed to have had the more disadvantageous outcome.
[a] Odds ratios (OR; 95% CI), Relative risk (RR; 95% CI and p-value) and Risk differences (95% CI) are calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test stratifying by the randomization factors in MEDALIST (i.e., (1) RBC transfusion burden at baseline (≥ 6 units/8 weeks versus < 6 units/8 weeks [based on the mean of the 2 consecutive 8-week periods immediately prior to randomization]) and (2) IPSS-R score at baseline (very low or low versus intermediate)).
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 23JUN2022

Celgene Corporation Cutoff Date: 26NOV2020
Protocol: ACE-536-MDS-001 Page 1 of 15

Table.14.2.18.6.1.1.1
EORTC QLQ-C30 Global QoL – Least Square Mean Change from Baseline from Mixed Model Repeated Measures Analysis
(HRQoL Evaluable Population)

Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Number of HRQoL evaluable subjects	N	149	76
Number (percentage) of HRQoL evaluable subjects with non-missing score at baseline	n(%)	149 (100.0%)	75 (98.7%)
Observed mean domain score at baseline	Mean (SD)	57.94 (20.56)	58.89 (19.39)
Number (percentage) of HRQoL evaluable subjects with non-missing score at Week 25	n(%)	110 (73.8%)	54 (71.1%)
Observed mean domain score at Week 25	Mean (SD)	58.86 (20.51)	60.34 (18.94)
Number (percentage) of HRQoL evaluable subjects with non-missing score at both baseline and Week 25	n(%)	110 (73.8%)	53 (69.7%)
LS mean change from baseline at Week 25			
Within-group	LS mean change from baseline (95%CI)	-3.46 (-7.02, 0.10)	-0.05 (-4.75, 4.65)
Difference (Luspatercept+BSC vs. Placebo+BSC)	LS mean difference	-3.41	
	95% CI	-8.85, 2.03	
	p-value	0.2181	
	Effect size by Hedges' g (95% CI)	-0.20 (-0.53, 0.12)	
LS mean change from baseline during Week 1-25			
Within-group	LS mean change from baseline (95% CI)	-3.87 (-6.70, -1.04)	-0.01 (-3.56, 3.55)
Difference (Luspatercept+BSC vs. Placebo+BSC)	LS mean difference	-3.87	
	95% CI	-7.80, 0.06	
	p-value	0.0538	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Only assessment data through Week 25 are considered in the analyses (End of Treatment visit is excluded). Within-group least square (LS) mean change and between-group difference in LS mean change are estimated from a mixed effects model. Changes in scores from baseline (screening) are used as the dependent variable. The model assumes an unstructured covariance and includes the following covariates: baseline domain score, treatment group (luspatercept+BSC vs. placebo+BSC), visit (continuous; coded with intergers to represent cycle numbers), the stratification factors (i.e., (1) RBC transfusion burden at baseline (≥ 6 units/8 weeks versus < 6 units/8 weeks [based on the mean of the 2 consecutive 8-week periods immediately prior to randomization]) and (2) IPSS-R score at baseline (very low or low versus intermediate)), a baseline-score*visit interaction term, and a treatment-group*visit interaction term as fixed effects, with intercept and visit as random effects. Effect size (95% CI) for between-group difference is estimated using Hedges' g. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; EORTC = European Organisation for Research and Treatment of Cancer; HRQoL = Health-related Quality of Life; LS = Least Square; QLQ-C30 = Quality of Life Questionnaire – Core 30; SD = Standard Deviation.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30 Run Date: 07JUL2022

Celgene Corporation Cutoff Date: 26NOV2020
Protocol: ACE-536-MDS-001 Page 2 of 15

Table.14.2.18.6.1.1.2
EORTC QLQ-C30 Physical Functioning - Least Square Mean Change from Baseline from Mixed Model Repeated Measures Analysis
(HRQoL Evaluable Population)

Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Number of HRQoL evaluable subjects	N	149	76
Number (percentage) of HRQoL evaluable subjects with non-missing score at baseline	n(%)	149 (100.0%)	76 (100.0%)
Observed mean domain score at baseline	Mean (SD)	66.89 (21.75)	65.18 (19.97)
Number (percentage) of HRQoL evaluable subjects with non-missing score at Week 25	n(%)	110 (73.8%)	54 (71.1%)
Observed mean domain score at Week 25	Mean (SD)	66.67 (21.39)	70.99 (18.28)
Number (percentage) of HRQoL evaluable subjects with non-missing score at both baseline and Week 25	n(%)	110 (73.8%)	54 (71.1%)
LS mean change from baseline at Week 25			
Within-group	LS mean change from baseline (95%CI)	-4.15 (-7.37, -0.94)	2.75 (-1.41, 6.92)
Difference (Luspatercept+BSC vs. Placebo+BSC)	LS mean difference	-6.90	
	95% CI	-11.66, -2.15	
	p-value	0.0047	
	Effect size by Hedges' g (95% CI)	-0.47 (-0.80, -0.14)	
LS mean change from baseline during Week 1-25			
Within-group	LS mean change from baseline (95% CI)	-3.75 (-6.51, -0.99)	0.71 (-2.74, 4.17)
Difference (Luspatercept+BSC vs. Placebo+BSC)	LS mean difference	-4.46	
	95% CI	-8.26, -0.66	
	p-value	0.0215	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Only assessment data through Week 25 are considered in the analyses (End of Treatment visit is excluded). Within-group least square (LS) mean change and between-group difference in LS mean change are estimated from a mixed effects model. Changes in scores from baseline (screening) are used as the dependent variable. The model assumes an unstructured covariance and includes the following covariates: baseline domain score, treatment group (luspatercept+BSC vs. placebo+BSC), visit (continuous; coded with intergers to represent cycle numbers), the stratification factors (i.e., (1) RBC transfusion burden at baseline (≥ 6 units/8 weeks versus < 6 units/8 weeks [based on the mean of the 2 consecutive 8-week periods immediately prior to randomization]) and (2) IPSS-R score at baseline (very low or low versus intermediate)), a baseline-score*visit interaction term, and a treatment-group*visit interaction term as fixed effects, with intercept and visit as random effects. Effect size (95% CI) for between-group difference is estimated using Hedges' g. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; EORTC = European Organisation for Research and Treatment of Cancer; HRQoL = Health-related Quality of Life; LS = Least Square; QLQ-C30 = Quality of Life Questionnaire - Core 30; SD = Standard Deviation.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30 Run Date: 07JUL2022

Celgene Corporation Cutoff Date: 26NOV2020
Protocol: ACE-536-MDS-001 Page 3 of 15

Table.14.2.18.6.1.1.3
EORTC QLQ-C30 Role Functioning - Least Square Mean Change from Baseline from Mixed Model Repeated Measures Analysis
(HRQoL Evaluable Population)

Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Number of HRQoL evaluable subjects	N	149	76
Number (percentage) of HRQoL evaluable subjects with non-missing score at baseline	n(%)	149 (100.0%)	76 (100.0%)
Observed mean domain score at baseline	Mean (SD)	65.66 (30.46)	64.04 (27.76)
Number (percentage) of HRQoL evaluable subjects with non-missing score at Week 25	n(%)	110 (73.8%)	54 (71.1%)
Observed mean domain score at Week 25	Mean (SD)	65.30 (30.38)	65.43 (29.65)
Number (percentage) of HRQoL evaluable subjects with non-missing score at both baseline and Week 25	n(%)	110 (73.8%)	54 (71.1%)
LS mean change from baseline at Week 25			
Within-group	LS mean change from baseline (95%CI)	-5.27 (-10.43, -0.10	-0.56 (-7.33, 6.21)
Difference (Luspatercept+BSC vs. Placebo+BSC)	LS mean difference	-4.71	
	95% CI	-12.57, 3.16	
	p-value	0.2393	
	Effect size by Hedges' g (95% CI)	-0.19 (-0.52, 0.13)	
LS mean change from baseline during Week 1-25			
Within-group	LS mean change from baseline (95% CI)	-5.13 (-9.19, -1.06)	-1.11 (-6.20, 3.98)
Difference (Luspatercept+BSC vs. Placebo+BSC)	LS mean difference	-4.02	
	95% CI	-9.63, 1.59	
	p-value	0.1592	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Only assessment data through Week 25 are considered in the analyses (End of Treatment visit is excluded). Within-group least square (LS) mean change and between-group difference in LS mean change are estimated from a mixed effects model. Changes in scores from baseline (screening) are used as the dependent variable. The model assumes an unstructured covariance and includes the following covariates: baseline domain score, treatment group (luspatercept+BSC vs. placebo+BSC), visit (continuous; coded with intergers to represent cycle numbers), the stratification factors (i.e., (1) RBC transfusion burden at baseline (≥ 6 units/8 weeks versus < 6 units/8 weeks [based on the mean of the 2 consecutive 8-week periods immediately prior to randomization]) and (2) IPSS-R score at baseline (very low or low versus intermediate)), a baseline-score*visit interaction term, and a treatment-group*visit interaction term as fixed effects, with intercept and visit as random effects. Effect size (95% CI) for between-group difference is estimated using Hedges' g. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; EORTC = European Organisation for Research and Treatment of Cancer; HRQoL = Health-related Quality of Life; LS = Least Square; QLQ-C30 = Quality of Life Questionnaire - Core 30; SD = Standard Deviation.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30 Run Date: 07JUL2022

Celgene Corporation Cutoff Date: 26NOV2020
Protocol: ACE-536-MDS-001 Page 4 of 15

Table.14.2.18.6.1.1.4
EORTC QLQ-C30 Cognitive Functioning – Least Square Mean Change from Baseline from Mixed Model Repeated Measures Analysis
(HRQoL Evaluable Population)

Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Number of HRQoL evaluable subjects	N	149	76
Number (percentage) of HRQoL evaluable subjects with non-missing score at baseline	n(%)	149 (100.0%)	75 (98.7%)
Observed mean domain score at baseline	Mean (SD)	82.89 (19.66)	80.44 (21.64)
Number (percentage) of HRQoL evaluable subjects with non-missing score at Week 25	n(%)	110 (73.8%)	54 (71.1%)
Observed mean domain score at Week 25	Mean (SD)	83.79 (19.08)	79.94 (18.14)
Number (percentage) of HRQoL evaluable subjects with non-missing score at both baseline and Week 25	n(%)	110 (73.8%)	53 (69.7%)
LS mean change from baseline at Week 25			
Within-group	LS mean change from baseline (95%CI)	-0.43 (-3.87, 3.01)	-2.29 (-6.81, 2.22)
Difference (Luspatercept+BSC vs. Placebo+BSC)	LS mean difference	1.86	
	95% CI	-3.35, 7.07	
	p-value	0.4821	
	Effect size by Hedges' g (95% CI)	0.12 (-0.21, 0.44)	
LS mean change from baseline during Week 1-25			
Within-group	LS mean change from baseline (95% CI)	-1.31 (-4.11, 1.49)	-0.57 (-4.09, 2.94)
Difference (Luspatercept+BSC vs. Placebo+BSC)	LS mean difference	-0.73	
	95% CI	-4.62, 3.15	
	p-value	0.7094	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Only assessment data through Week 25 are considered in the analyses (End of Treatment visit is excluded). Within-group least square (LS) mean change and between-group difference in LS mean change are estimated from a mixed effects model. Changes in scores from baseline (screening) are used as the dependent variable. The model assumes an unstructured covariance and includes the following covariates: baseline domain score, treatment group (luspatercept+BSC vs. placebo+BSC), visit (continuous; coded with intergers to represent cycle numbers), the stratification factors (i.e., (1) RBC transfusion burden at baseline (≥ 6 units/8 weeks versus < 6 units/8 weeks [based on the mean of the 2 consecutive 8-week periods immediately prior to randomization]) and (2) IPSS-R score at baseline (very low or low versus intermediate)), a baseline-score*visit interaction term, and a treatment-group*visit interaction term as fixed effects, with intercept and visit as random effects. Effect size (95% CI) for between-group difference is estimated using Hedges' g. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; EORTC = European Organisation for Research and Treatment of Cancer; HRQoL = Health-related Quality of Life; LS = Least Square; QLQ-C30 = Quality of Life Questionnaire – Core 30; SD = Standard Deviation.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30 Run Date: 07JUL2022

Celgene Corporation Cutoff Date: 26NOV2020
Protocol: ACE-536-MDS-001 Page 5 of 15

Table.14.2.18.6.1.1.5
EORTC QLQ-C30 Emotional Functioning - Least Square Mean Change from Baseline from Mixed Model Repeated Measures Analysis
(HRQoL Evaluable Population)

Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Number of HRQoL evaluable subjects	N	149	76
Number (percentage) of HRQoL evaluable subjects with non-missing score at baseline	n(%)	149 (100.0%)	75 (98.7%)
Observed mean domain score at baseline	Mean (SD)	76.75 (20.28)	77.11 (19.18)
Number (percentage) of HRQoL evaluable subjects with non-missing score at Week 25	n(%)	110 (73.8%)	54 (71.1%)
Observed mean domain score at Week 25	Mean (SD)	75.30 (22.12)	73.30 (22.45)
Number (percentage) of HRQoL evaluable subjects with non-missing score at both baseline and Week 25	n(%)	110 (73.8%)	53 (69.7%)
LS mean change from baseline at Week 25			
Within-group	LS mean change from baseline (95%CI)	-2.21 (-5.76, 1.34)	-1.65 (-6.36, 3.06)
Difference (Luspatercept+BSC vs. Placebo+BSC)	LS mean difference	-0.55	
	95% CI	-6.05, 4.94	
	p-value	0.8425	
	Effect size by Hedges' g (95% CI)	-0.03 (-0.36, 0.29)	
LS mean change from baseline during Week 1-25			
Within-group	LS mean change from baseline (95% CI)	-2.47 (-5.16, 0.21)	-0.58 (-3.96, 2.79)
Difference (Luspatercept+BSC vs. Placebo+BSC)	LS mean difference	-1.89	
	95% CI	-5.62, 1.84	
	p-value	0.3194	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Only assessment data through Week 25 are considered in the analyses (End of Treatment visit is excluded). Within-group least square (LS) mean change and between-group difference in LS mean change are estimated from a mixed effects model. Changes in scores from baseline (screening) are used as the dependent variable. The model assumes an unstructured covariance and includes the following covariates: baseline domain score, treatment group (luspatercept+BSC vs. placebo+BSC), visit (continuous; coded with intergers to represent cycle numbers), the stratification factors (i.e., (1) RBC transfusion burden at baseline (≥ 6 units/8 weeks versus < 6 units/8 weeks [based on the mean of the 2 consecutive 8-week periods immediately prior to randomization]) and (2) IPSS-R score at baseline (very low or low versus intermediate)), a baseline-score*visit interaction term, and a treatment-group*visit interaction term as fixed effects, with intercept and visit as random effects. Effect size (95% CI) for between-group difference is estimated using Hedges' g. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; EORTC = European Organisation for Research and Treatment of Cancer; HRQoL = Health-related Quality of Life; LS = Least Square; QLQ-C30 = Quality of Life Questionnaire - Core 30; SD = Standard Deviation.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30 Run Date: 07JUL2022

Celgene Corporation Cutoff Date: 26NOV2020
Protocol: ACE-536-MDS-001 Page 6 of 15

Table.14.2.18.6.1.1.6
EORTC QLQ-C30 Social Functioning - Least Square Mean Change from Baseline from Mixed Model Repeated Measures Analysis
(HRQoL Evaluable Population)

Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Number of HRQoL evaluable subjects	N	149	76
Number (percentage) of HRQoL evaluable subjects with non-missing score at baseline	n(%)	149 (100.0%)	75 (98.7%)
Observed mean domain score at baseline	Mean (SD)	75.73 (27.50)	71.56 (28.44)
Number (percentage) of HRQoL evaluable subjects with non-missing score at Week 25	n(%)	110 (73.8%)	54 (71.1%)
Observed mean domain score at Week 25	Mean (SD)	74.55 (27.53)	71.30 (30.96)
Number (percentage) of HRQoL evaluable subjects with non-missing score at both baseline and Week 25	n(%)	110 (73.8%)	53 (69.7%)
LS mean change from baseline at Week 25			
Within-group	LS mean change from baseline (95%CI)	-3.72 (-8.56, 1.12)	-1.03 (-7.42, 5.35)
Difference (Luspatercept+BSC vs. Placebo+BSC)	LS mean difference	-2.69	
	95% CI	-10.08, 4.71	
	p-value	0.4748	
	Effect size by Hedges' g (95% CI)	-0.12 (-0.45, 0.21)	
LS mean change from baseline during Week 1-25			
Within-group	LS mean change from baseline (95% CI)	-2.68 (-6.56, 1.19)	-0.46 (-5.35, 4.43)
Difference (Luspatercept+BSC vs. Placebo+BSC)	LS mean difference	-2.22	
	95% CI	-7.63, 3.19	
	p-value	0.4191	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Only assessment data through Week 25 are considered in the analyses (End of Treatment visit is excluded). Within-group least square (LS) mean change and between-group difference in LS mean change are estimated from a mixed effects model. Changes in scores from baseline (screening) are used as the dependent variable. The model assumes an unstructured covariance and includes the following covariates: baseline domain score, treatment group (luspatercept+BSC vs. placebo+BSC), visit (continuous; coded with intergers to represent cycle numbers), the stratification factors (i.e., (1) RBC transfusion burden at baseline (≥ 6 units/8 weeks versus < 6 units/8 weeks [based on the mean of the 2 consecutive 8-week periods immediately prior to randomization]) and (2) IPSS-R score at baseline (very low or low versus intermediate)), a baseline-score*visit interaction term, and a treatment-group*visit interaction term as fixed effects, with intercept and visit as random effects. Effect size (95% CI) for between-group difference is estimated using Hedges' g. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; EORTC = European Organisation for Research and Treatment of Cancer; HRQoL = Health-related Quality of Life; LS = Least Square; QLQ-C30 = Quality of Life Questionnaire - Core 30; SD = Standard Deviation.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30 Run Date: 07JUL2022

Table.14.2.18.6.1.1.7
EORTC QLQ-C30 Fatigue – Least Square Mean Change from Baseline from Mixed Model Repeated Measures Analysis
(HRQoL Evaluable Population)

Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Number of HRQoL evaluable subjects	N	149	76
Number (percentage) of HRQoL evaluable subjects with non-missing score at baseline	n(%)	148 (99.3%)	76 (100.0%)
Observed mean domain score at baseline	Mean (SD)	41.74 (24.58)	45.18 (24.70)
Number (percentage) of HRQoL evaluable subjects with non-missing score at Week 25	n(%)	110 (73.8%)	54 (71.1%)
Observed mean domain score at Week 25	Mean (SD)	43.38 (24.33)	38.48 (23.91)
Number (percentage) of HRQoL evaluable subjects with non-missing score at both baseline and Week 25	n(%)	109 (73.2%)	54 (71.1%)
LS mean change from baseline at Week 25			
Within-group	LS mean change from baseline (95%CI)	2.82 (-1.30, 6.94)	-3.41 (-8.76, 1.93)
Difference (Luspatercept+BSC vs. Placebo+BSC)	LS mean difference	6.23	
	95% CI	0.04, 12.42	
	p-value	0.0486	
	Effect size by Hedges' g (95% CI)	0.33 (0.00, 0.65)	
LS mean change from baseline during Week 1-25			
Within-group	LS mean change from baseline (95% CI)	3.78 (0.42, 7.14)	-1.84 (-6.03, 2.34)
Difference (Luspatercept+BSC vs. Placebo+BSC)	LS mean difference	5.62	
	95% CI	1.00, 10.24	
	p-value	0.0174	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Only assessment data through Week 25 are considered in the analyses (End of Treatment visit is excluded). Within-group least square (LS) mean change and between-group difference in LS mean change are estimated from a mixed effects model. Changes in scores from baseline (screening) are used as the dependent variable. The model assumes an unstructured covariance and includes the following covariates: baseline domain score, treatment group (luspatercept+BSC vs. placebo+BSC), visit (continuous; coded with intergers to represent cycle numbers), the stratification factors (i.e., (1) RBC transfusion burden at baseline (≥ 6 units/8 weeks versus < 6 units/8 weeks [based on the mean of the 2 consecutive 8-week periods immediately prior to randomization]) and (2) IPSS-R score at baseline (very low or low versus intermediate)), a baseline-score*visit interaction term, and a treatment-group*visit interaction term as fixed effects, with intercept and visit as random effects. Effect size (95% CI) for between-group difference is estimated using Hedges' g. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; EORTC = European Organisation for Research and Treatment of Cancer; HRQoL = Health-related Quality of Life; LS = Least Square; QLQ-C30 = Quality of Life Questionnaire – Core 30; SD = Standard Deviation.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30 Run Date: 07JUL2022

Table.14.2.18.6.1.1.8
EORTC QLQ-C30 Nausea Vomiting – Least Square Mean Change from Baseline from Mixed Model Repeated Measures Analysis
(HRQoL Evaluable Population)

Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Number of HRQoL evaluable subjects	N	149	76
Number (percentage) of HRQoL evaluable subjects with non-missing score at baseline	n(%)	149 (100.0%)	76 (100.0%)
Observed mean domain score at baseline	Mean (SD)	4.81 (11.18)	5.48 (13.98)
Number (percentage) of HRQoL evaluable subjects with non-missing score at Week 25	n(%)	110 (73.8%)	54 (71.1%)
Observed mean domain score at Week 25	Mean (SD)	5.76 (12.04)	6.79 (14.67)
Number (percentage) of HRQoL evaluable subjects with non-missing score at both baseline and Week 25	n(%)	110 (73.8%)	54 (71.1%)
LS mean change from baseline at Week 25			
Within-group	LS mean change from baseline (95%CI)	0.39 (-2.06, 2.83)	1.07 (-2.13, 4.28)
Difference (Luspatercept+BSC vs. Placebo+BSC)	LS mean difference	-0.68	
	95% CI	-4.41, 3.04	
	p-value	0.7175	
	Effect size by Hedges' g (95% CI)	-0.06 (-0.39, 0.27)	
LS mean change from baseline during Week 1-25			
Within-group	LS mean change from baseline (95% CI)	1.38 (-0.53, 3.29)	0.26 (-2.12, 2.64)
Difference (Luspatercept+BSC vs. Placebo+BSC)	LS mean difference	1.13	
	95% CI	-1.50, 3.75	
	p-value	0.3977	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Only assessment data through Week 25 are considered in the analyses (End of Treatment visit is excluded). Within-group least square (LS) mean change and between-group difference in LS mean change are estimated from a mixed effects model. Changes in scores from baseline (screening) are used as the dependent variable. The model assumes an unstructured covariance and includes the following covariates: baseline domain score, treatment group (luspatercept+BSC vs. placebo+BSC), visit (continuous; coded with intergers to represent cycle numbers), the stratification factors (i.e., (1) RBC transfusion burden at baseline (≥ 6 units/8 weeks versus < 6 units/8 weeks [based on the mean of the 2 consecutive 8-week periods immediately prior to randomization]) and (2) IPSS-R score at baseline (very low or low versus intermediate)), a baseline-score*visit interaction term, and a treatment-group*visit interaction term as fixed effects, with intercept and visit as random effects. Effect size (95% CI) for between-group difference is estimated using Hedges' g. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; EORTC = European Organisation for Research and Treatment of Cancer; HRQoL = Health-related Quality of Life; LS = Least Square; QLQ-C30 = Quality of Life Questionnaire – Core 30; SD = Standard Deviation.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30 Run Date: 07JUL2022

Celgene Corporation Cutoff Date: 26NOV2020
Protocol: ACE-536-MDS-001 Page 9 of 15

Table.14.2.18.6.1.1.9
EORTC QLQ-C30 Pain – Least Square Mean Change from Baseline from Mixed Model Repeated Measures Analysis
(HRQoL Evaluable Population)

Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Number of HRQoL evaluable subjects	N	149	76
Number (percentage) of HRQoL evaluable subjects with non-missing score at baseline	n(%)	148 (99.3%)	76 (100.0%)
Observed mean domain score at baseline	Mean (SD)	18.36 (25.18)	19.96 (23.57)
Number (percentage) of HRQoL evaluable subjects with non-missing score at Week 25	n(%)	110 (73.8%)	54 (71.1%)
Observed mean domain score at Week 25	Mean (SD)	17.42 (21.70)	21.30 (28.12)
Number (percentage) of HRQoL evaluable subjects with non-missing score at both baseline and Week 25	n(%)	109 (73.2%)	54 (71.1%)
LS mean change from baseline at Week 25			
Within-group	LS mean change from baseline (95%CI)	1.92 (-2.47, 6.30)	3.09 (-2.57, 8.75)
Difference (Luspatercept+BSC vs. Placebo+BSC)	LS mean difference	-1.17	
	95% CI	-7.64, 5.30	
	p-value	0.7218	
	Effect size by Hedges' g (95% CI)	-0.06 (-0.38, 0.27)	
LS mean change from baseline during Week 1-25			
Within-group	LS mean change from baseline (95% CI)	3.49 (-0.28, 7.26)	2.80 (-1.91, 7.50)
Difference (Luspatercept+BSC vs. Placebo+BSC)	LS mean difference	0.69	
	95% CI	-4.49, 5.87	
	p-value	0.7922	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Only assessment data through Week 25 are considered in the analyses (End of Treatment visit is excluded). Within-group least square (LS) mean change and between-group difference in LS mean change are estimated from a mixed effects model. Changes in scores from baseline (screening) are used as the dependent variable. The model assumes an unstructured covariance and includes the following covariates: baseline domain score, treatment group (luspatercept+BSC vs. placebo+BSC), visit (continuous; coded with intergers to represent cycle numbers), the stratification factors (i.e., (1) RBC transfusion burden at baseline (≥ 6 units/8 weeks versus < 6 units/8 weeks [based on the mean of the 2 consecutive 8-week periods immediately prior to randomization]) and (2) IPSS-R score at baseline (very low or low versus intermediate)), a baseline-score*visit interaction term, and a treatment-group*visit interaction term as fixed effects, with intercept and visit as random effects. Effect size (95% CI) for between-group difference is estimated using Hedges' g. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; EORTC = European Organisation for Research and Treatment of Cancer; HRQoL = Health-related Quality of Life; LS = Least Square; QLQ-C30 = Quality of Life Questionnaire – Core 30; SD = Standard Deviation.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30 Run Date: 07JUL2022

Table.14.2.18.6.1.1.10
EORTC QLQ-C30 Dyspnea - Least Square Mean Change from Baseline from Mixed Model Repeated Measures Analysis
(HRQoL Evaluable Population)

Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Number of HRQoL evaluable subjects	N	149	76
Number (percentage) of HRQoL evaluable subjects with non-missing score at baseline	n(%)	146 (98.0%)	76 (100.0%)
Observed mean domain score at baseline	Mean (SD)	33.79 (29.03)	39.47 (30.17)
Number (percentage) of HRQoL evaluable subjects with non-missing score at Week 25	n(%)	108 (72.5%)	54 (71.1%)
Observed mean domain score at Week 25	Mean (SD)	33.02 (29.36)	31.48 (27.79)
Number (percentage) of HRQoL evaluable subjects with non-missing score at both baseline and Week 25	n(%)	106 (71.1%)	54 (71.1%)
LS mean change from baseline at Week 25			
Within-group	LS mean change from baseline (95%CI)	1.02 (-3.86, 5.90)	-3.99 (-10.25, 2.27)
Difference (Luspatercept+BSC vs. Placebo+BSC)	LS mean difference	5.01	
	95% CI	-2.27, 12.29	
	p-value	0.1762	
	Effect size by Hedges' g (95% CI)	0.22 (-0.10, 0.55)	
LS mean change from baseline during Week 1-25			
Within-group	LS mean change from baseline (95% CI)	3.45 (-0.54, 7.43)	-1.93 (-6.86, 2.99)
Difference (Luspatercept+BSC vs. Placebo+BSC)	LS mean difference	5.38	
	95% CI	-0.09, 10.85	
	p-value	0.0539	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Only assessment data through Week 25 are considered in the analyses (End of Treatment visit is excluded). Within-group least square (LS) mean change and between-group difference in LS mean change are estimated from a mixed effects model. Changes in scores from baseline (screening) are used as the dependent variable. The model assumes an unstructured covariance and includes the following covariates: baseline domain score, treatment group (luspatercept+BSC vs. placebo+BSC), visit (continuous; coded with intergers to represent cycle numbers), the stratification factors (i.e., (1) RBC transfusion burden at baseline (≥ 6 units/8 weeks versus < 6 units/8 weeks [based on the mean of the 2 consecutive 8-week periods immediately prior to randomization]) and (2) IPSS-R score at baseline (very low or low versus intermediate)), a baseline-score*visit interaction term, and a treatment-group*visit interaction term as fixed effects, with intercept and visit as random effects. Effect size (95% CI) for between-group difference is estimated using Hedges' g. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; EORTC = European Organisation for Research and Treatment of Cancer; HRQoL = Health-related Quality of Life; LS = Least Square; QLQ-C30 = Quality of Life Questionnaire - Core 30; SD = Standard Deviation.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30 Run Date: 07JUL2022

Table.14.2.18.6.1.1.11
EORTC QLQ-C30 Insomnia – Least Square Mean Change from Baseline from Mixed Model Repeated Measures Analysis
(HRQoL Evaluable Population)

Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Number of HRQoL evaluable subjects	N	149	76
Number (percentage) of HRQoL evaluable subjects with non-missing score at baseline	n(%)	148 (99.3%)	76 (100.0%)
Observed mean domain score at baseline	Mean (SD)	27.25 (31.11)	28.07 (30.33)
Number (percentage) of HRQoL evaluable subjects with non-missing score at Week 25	n(%)	108 (72.5%)	54 (71.1%)
Observed mean domain score at Week 25	Mean (SD)	24.07 (29.83)	27.16 (27.53)
Number (percentage) of HRQoL evaluable subjects with non-missing score at both baseline and Week 25	n(%)	108 (72.5%)	54 (71.1%)
LS mean change from baseline at Week 25			
Within-group	LS mean change from baseline (95%CI)	-2.86 (-7.73, 2.01)	-2.03 (-8.35, 4.29)
Difference (Luspatercept+BSC vs. Placebo+BSC)	LS mean difference	-0.83	
	95% CI	-8.13, 6.46	
	p-value	0.8220	
	Effect size by Hedges' g (95% CI)	-0.04 (-0.36, 0.29)	
LS mean change from baseline during Week 1-25			
Within-group	LS mean change from baseline (95% CI)	-1.59 (-5.56, 2.38)	-2.28 (-7.23, 2.67)
Difference (Luspatercept+BSC vs. Placebo+BSC)	LS mean difference	0.69	
	95% CI	-4.77, 6.15	
	p-value	0.8034	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Only assessment data through Week 25 are considered in the analyses (End of Treatment visit is excluded). Within-group least square (LS) mean change and between-group difference in LS mean change are estimated from a mixed effects model. Changes in scores from baseline (screening) are used as the dependent variable. The model assumes an unstructured covariance and includes the following covariates: baseline domain score, treatment group (luspatercept+BSC vs. placebo+BSC), visit (continuous; coded with intergers to represent cycle numbers), the stratification factors (i.e., (1) RBC transfusion burden at baseline (≥ 6 units/8 weeks versus < 6 units/8 weeks [based on the mean of the 2 consecutive 8-week periods immediately prior to randomization]) and (2) IPSS-R score at baseline (very low or low versus intermediate)), a baseline-score*visit interaction term, and a treatment-group*visit interaction term as fixed effects, with intercept and visit as random effects. Effect size (95% CI) for between-group difference is estimated using Hedges' g. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; EORTC = European Organisation for Research and Treatment of Cancer; HRQoL = Health-related Quality of Life; LS = Least Square; QLQ-C30 = Quality of Life Questionnaire – Core 30; SD = Standard Deviation.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30 Run Date: 07JUL2022

Table.14.2.18.6.1.1.12
EORTC QLQ-C30 Appetite Loss - Least Square Mean Change from Baseline from Mixed Model Repeated Measures Analysis
(HRQoL Evaluable Population)

Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Number of HRQoL evaluable subjects	N	149	76
Number (percentage) of HRQoL evaluable subjects with non-missing score at baseline	n(%)	149 (100.0%)	76 (100.0%)
Observed mean domain score at baseline	Mean (SD)	14.99 (24.33)	13.16 (23.14)
Number (percentage) of HRQoL evaluable subjects with non-missing score at Week 25	n(%)	109 (73.2%)	53 (69.7%)
Observed mean domain score at Week 25	Mean (SD)	15.60 (22.48)	13.84 (23.96)
Number (percentage) of HRQoL evaluable subjects with non-missing score at both baseline and Week 25	n(%)	109 (73.2%)	53 (69.7%)
LS mean change from baseline at Week 25			
Within-group	LS mean change from baseline (95%CI)	2.68 (-1.73, 7.08)	1.68 (-4.13, 7.50)
Difference (Luspatercept+BSC vs. Placebo+BSC)	LS mean difference	0.99	
	95% CI	-5.77, 7.76	
	p-value	0.7725	
	Effect size by Hedges' g (95% CI)	0.05 (-0.28, 0.38)	
LS mean change from baseline during Week 1-25			
Within-group	LS mean change from baseline (95% CI)	4.51 (1.13, 7.89)	1.34 (-2.90, 5.58)
Difference (Luspatercept+BSC vs. Placebo+BSC)	LS mean difference	3.17	
	95% CI	-1.51, 7.84	
	p-value	0.1834	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Only assessment data through Week 25 are considered in the analyses (End of Treatment visit is excluded). Within-group least square (LS) mean change and between-group difference in LS mean change are estimated from a mixed effects model. Changes in scores from baseline (screening) are used as the dependent variable. The model assumes an unstructured covariance and includes the following covariates: baseline domain score, treatment group (luspatercept+BSC vs. placebo+BSC), visit (continuous; coded with intergers to represent cycle numbers), the stratification factors (i.e., (1) RBC transfusion burden at baseline (≥ 6 units/8 weeks versus < 6 units/8 weeks [based on the mean of the 2 consecutive 8-week periods immediately prior to randomization]) and (2) IPSS-R score at baseline (very low or low versus intermediate)), a baseline-score*visit interaction term, and a treatment-group*visit interaction term as fixed effects, with intercept and visit as random effects. Effect size (95% CI) for between-group difference is estimated using Hedges' g. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; EORTC = European Organisation for Research and Treatment of Cancer; HRQoL = Health-related Quality of Life; LS = Least Square; QLQ-C30 = Quality of Life Questionnaire - Core 30; SD = Standard Deviation.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30 Run Date: 07JUL2022

Table.14.2.18.6.1.1.13
EORTC QLQ-C30 Constipation - Least Square Mean Change from Baseline from Mixed Model Repeated Measures Analysis
(HRQoL Evaluable Population)

Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Number of HRQoL evaluable subjects	N	149	76
Number (percentage) of HRQoL evaluable subjects with non-missing score at baseline	n(%)	149 (100.0%)	75 (98.7%)
Observed mean domain score at baseline	Mean (SD)	19.24 (27.99)	14.22 (24.61)
Number (percentage) of HRQoL evaluable subjects with non-missing score at Week 25	n(%)	110 (73.8%)	54 (71.1%)
Observed mean domain score at Week 25	Mean (SD)	12.73 (22.11)	8.64 (16.10)
Number (percentage) of HRQoL evaluable subjects with non-missing score at both baseline and Week 25	n(%)	110 (73.8%)	53 (69.7%)
LS mean change from baseline at Week 25			
Within-group	LS mean change from baseline (95%CI)	-4.26 (-8.25, -0.28)	-8.37 (-13.59, -3.16
Difference (Luspatercept+BSC vs. Placebo+BSC)	LS mean difference	4.11	
	95% CI	-1.89, 10.11	
	p-value	0.1777	
	Effect size by Hedges' g (95% CI)	0.22 (-0.10, 0.55)	
LS mean change from baseline during Week 1-25			
Within-group	LS mean change from baseline (95% CI)	-4.75 (-8.08, -1.42)	-5.68 (-9.86, -1.50)
Difference (Luspatercept+BSC vs. Placebo+BSC)	LS mean difference	0.93	
	95% CI	-3.69, 5.54	
	p-value	0.6922	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Only assessment data through Week 25 are considered in the analyses (End of Treatment visit is excluded). Within-group least square (LS) mean change and between-group difference in LS mean change are estimated from a mixed effects model. Changes in scores from baseline (screening) are used as the dependent variable. The model assumes an unstructured covariance and includes the following covariates: baseline domain score, treatment group (luspatercept+BSC vs. placebo+BSC), visit (continuous; coded with intergers to represent cycle numbers), the stratification factors (i.e., (1) RBC transfusion burden at baseline (≥ 6 units/8 weeks versus < 6 units/8 weeks [based on the mean of the 2 consecutive 8-week periods immediately prior to randomization]) and (2) IPSS-R score at baseline (very low or low versus intermediate)), a baseline-score*visit interaction term, and a treatment-group*visit interaction term as fixed effects, with intercept and visit as random effects. Effect size (95% CI) for between-group difference is estimated using Hedges' g. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; EORTC = European Organisation for Research and Treatment of Cancer; HRQoL = Health-related Quality of Life; LS = Least Square; QLQ-C30 = Quality of Life Questionnaire - Core 30; SD = Standard Deviation.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30 Run Date: 07JUL2022

Celgene Corporation Cutoff Date: 26NOV2020
Protocol: ACE-536-MDS-001 Page 14 of 15

Table.14.2.18.6.1.1.14
EORTC QLQ-C30 Diarrhea – Least Square Mean Change from Baseline from Mixed Model Repeated Measures Analysis
(HRQoL Evaluable Population)

Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Number of HRQoL evaluable subjects	N	149	76
Number (percentage) of HRQoL evaluable subjects with non-missing score at baseline	n(%)	149 (100.0%)	75 (98.7%)
Observed mean domain score at baseline	Mean (SD)	8.72 (19.14)	9.33 (16.94)
Number (percentage) of HRQoL evaluable subjects with non-missing score at Week 25	n(%)	110 (73.8%)	54 (71.1%)
Observed mean domain score at Week 25	Mean (SD)	8.48 (19.91)	8.64 (17.36)
Number (percentage) of HRQoL evaluable subjects with non-missing score at both baseline and Week 25	n(%)	110 (73.8%)	53 (69.7%)
LS mean change from baseline at Week 25			
Within-group	LS mean change from baseline (95%CI)	0.76 (-2.62, 4.15)	1.21 (-3.17, 5.58)
Difference (Luspatercept+BSC vs. Placebo+BSC)	LS mean difference	-0.44	
	95% CI	-5.43, 4.55	
	p-value	0.8612	
	Effect size by Hedges' g (95% CI)	-0.03 (-0.36, 0.30)	
LS mean change from baseline during Week 1-25			
Within-group	LS mean change from baseline (95% CI)	2.07 (-0.93, 5.07)	1.45 (-2.31, 5.21)
Difference (Luspatercept+BSC vs. Placebo+BSC)	LS mean difference	0.62	
	95% CI	-3.53, 4.77	
	p-value	0.7690	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Only assessment data through Week 25 are considered in the analyses (End of Treatment visit is excluded). Within-group least square (LS) mean change and between-group difference in LS mean change are estimated from a mixed effects model. Changes in scores from baseline (screening) are used as the dependent variable. The model assumes an unstructured covariance and includes the following covariates: baseline domain score, treatment group (luspatercept+BSC vs. placebo+BSC), visit (continuous; coded with intergers to represent cycle numbers), the stratification factors (i.e., (1) RBC transfusion burden at baseline (≥ 6 units/8 weeks versus < 6 units/8 weeks [based on the mean of the 2 consecutive 8-week periods immediately prior to randomization]) and (2) IPSS-R score at baseline (very low or low versus intermediate)), a baseline-score*visit interaction term, and a treatment-group*visit interaction term as fixed effects, with intercept and visit as random effects. Effect size (95% CI) for between-group difference is estimated using Hedges' g. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; EORTC = European Organisation for Research and Treatment of Cancer; HRQoL = Health-related Quality of Life; LS = Least Square; QLQ-C30 = Quality of Life Questionnaire – Core 30; SD = Standard Deviation.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30 Run Date: 07JUL2022

Table.14.2.18.6.1.1.15
EORTC QLQ-C30 Financial Difficulties – Least Square Mean Change from Baseline from Mixed Model Repeated Measures Analysis
(HRQoL Evaluable Population)

Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Number of HRQoL evaluable subjects	N	149	76
Number (percentage) of HRQoL evaluable subjects with non-missing score at baseline	n(%)	149 (100.0%)	75 (98.7%)
Observed mean domain score at baseline	Mean (SD)	11.41 (23.81)	10.22 (21.20)
Number (percentage) of HRQoL evaluable subjects with non-missing score at Week 25	n(%)	108 (72.5%)	54 (71.1%)
Observed mean domain score at Week 25	Mean (SD)	10.49 (20.20)	10.49 (21.30)
Number (percentage) of HRQoL evaluable subjects with non-missing score at both baseline and Week 25	n(%)	108 (72.5%)	53 (69.7%)
LS mean change from baseline at Week 25			
Within-group	LS mean change from baseline (95%CI)	-0.18 (-3.33, 2.98)	-0.79 (-4.91, 3.34)
Difference (Luspatercept+BSC vs. Placebo+BSC)	LS mean difference	0.61	
	95% CI	-4.13, 5.36	
	p-value	0.7998	
	Effect size by Hedges' g (95% CI)	0.04 (-0.29, 0.37)	
LS mean change from baseline during Week 1-25			
Within-group	LS mean change from baseline (95% CI)	-1.08 (-3.69, 1.54)	-0.12 (-3.40, 3.16)
Difference (Luspatercept+BSC vs. Placebo+BSC)	LS mean difference	-0.96	
	95% CI	-4.57, 2.66	
	p-value	0.6025	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Only assessment data through Week 25 are considered in the analyses (End of Treatment visit is excluded). Within-group least square (LS) mean change and between-group difference in LS mean change are estimated from a mixed effects model. Changes in scores from baseline (screening) are used as the dependent variable. The model assumes an unstructured covariance and includes the following covariates: baseline domain score, treatment group (luspatercept+BSC vs. placebo+BSC), visit (continuous; coded with intergers to represent cycle numbers), the stratification factors (i.e., (1) RBC transfusion burden at baseline (≥ 6 units/8 weeks versus < 6 units/8 weeks [based on the mean of the 2 consecutive 8-week periods immediately prior to randomization]) and (2) IPSS-R score at baseline (very low or low versus intermediate)), a baseline-score*visit interaction term, and a treatment-group*visit interaction term as fixed effects, with intercept and visit as random effects. Effect size (95% CI) for between-group difference is estimated using Hedges' g. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; EORTC = European Organisation for Research and Treatment of Cancer; HRQoL = Health-related Quality of Life; LS = Least Square; QLQ-C30 = Quality of Life Questionnaire – Core 30; SD = Standard Deviation.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30 Run Date: 07JUL2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 1 of 4

Table 14.2.18.7.1.1.1.1
EORTC QLQ-C30 Global QoL - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Improvement
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Age ≤ 64	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25	N	25	11
	Number of subjects with clinically meaningful improvement at Week 25	n	9	3
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful improvement at Week 25 (observed case)	%	9/25 (36.0%)	3/11 (27.3%)
		RR (95% CI)[a]	1.32 (0.44, 3.96)	
		p-value [a]	0.6200	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful improvement is defined as a change from baseline ≤ -10 for EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global quality of life (QoL) domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 2 of 4

Table 14.2.18.7.1.1.1.1
EORTC QLQ-C30 Global QoL - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Improvement
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Age 65-74	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25	N	44	21
	Number of subjects with clinically meaningful improvement at Week 25	n	10	3
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful improvement at Week 25 (observed case)	%	10/44 (22.7%)	3/21 (14.3%)
		RR (95% CI)[a]	1.59 (0.49, 5.18)	
		p-value [a]	0.4409	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful improvement is defined as a change from baseline ≤ -10 for EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global quality of life (QoL) domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 3 of 4

Table 14.2.18.7.1.1.1.1
EORTC QLQ-C30 Global QoL - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Improvement
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Age ≥ 75	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25	N	41	21
	Number of subjects with clinically meaningful improvement at Week 25	n	12	6
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful improvement at Week 25 (observed case)	%	12/41 (29.3%)	6/21 (28.6%)
		RR (95% CI)[a]	1.02 (0.45, 2.34)	
		p-value [a]	0.9545	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful improvement is defined as a change from baseline ≤ -10 for EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global quality of life (QoL) domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 4 of 4

Table 14.2.18.7.1.1.1.1
EORTC QLQ-C30 Global QoL - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Improvement
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
	P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups	p-value [b]	0.8247	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful improvement is defined as a change from baseline ≤ -10 for EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global quality of life (QoL) domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 1 of 4

Table 14.2.18.7.1.1.10.1
EORTC QLQ-C30 Dyspnea - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Improvement
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Age ≤ 64	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25	N	25	11
	Number of subjects with clinically meaningful improvement at Week 25	n	5	2
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful improvement at Week 25 (observed case)	%	5/25 (20.0%)	2/11 (18.2%)
		RR (95% CI)[a]	1.10 (0.25, 4.83)	
		p-value [a]	0.8995	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful improvement is defined as a change from baseline ≤ -10 for EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global quality of life (QoL) domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 2 of 4

Table 14.2.18.7.1.1.10.1
EORTC QLQ-C30 Dyspnea - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Improvement
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Age 65-74	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25	N	42	22
	Number of subjects with clinically meaningful improvement at Week 25	n	8	6
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful improvement at Week 25 (observed case)	%	8/42 (19.0%)	6/22 (27.3%)
		RR (95% CI)[a]	0.70 (0.28, 1.76)	
		p-value [a]	0.4466	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful improvement is defined as a change from baseline ≤ -10 for EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global quality of life (QoL) domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 3 of 4

Table 14.2.18.7.1.1.10.1
EORTC QLQ-C30 Dyspnea - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Improvement
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Age ≥ 75	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25	N	39	21
	Number of subjects with clinically meaningful improvement at Week 25	n	11	8
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful improvement at Week 25 (observed case)	%	11/39 (28.2%)	8/21 (38.1%)
		RR (95% CI)[a]	0.74 (0.35, 1.55)	
		p-value [a]	0.4261	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful improvement is defined as a change from baseline ≤ -10 for EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global quality of life (QoL) domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 4 of 4

Table 14.2.18.7.1.1.10.1
EORTC QLQ-C30 Dyspnea - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Improvement
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
	P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups	p-value [b]	0.8708	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful improvement is defined as a change from baseline ≤ -10 for EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global quality of life (QoL) domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 1 of 4

Table 14.2.18.7.1.1.11.1
EORTC QLQ-C30 Insomnia - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Improvement
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Age ≤ 64	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25	N	25	11
	Number of subjects with clinically meaningful improvement at Week 25	n	10	7
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful improvement at Week 25 (observed case)	%	10/25 (40.0%)	7/11 (63.6%)
		RR (95% CI)[a]	0.63 (0.33, 1.21)	
		p-value [a]	0.1652	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful improvement is defined as a change from baseline ≤ -10 for EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global quality of life (QoL) domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 2 of 4

Table 14.2.18.7.1.1.11.1
EORTC QLQ-C30 Insomnia - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Improvement
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Age 65-74	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25	N	43	22
	Number of subjects with clinically meaningful improvement at Week 25	n	8	4
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful improvement at Week 25 (observed case)	%	8/43 (18.6%)	4/22 (18.2%)
		RR (95% CI)[a]	1.02 (0.35, 3.03)	
		p-value [a]	0.9669	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful improvement is defined as a change from baseline ≤ -10 for EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global quality of life (QoL) domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 3 of 4

Table 14.2.18.7.1.1.11.1
EORTC QLQ-C30 Insomnia - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Improvement
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Age ≥ 75	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25	N	40	21
	Number of subjects with clinically meaningful improvement at Week 25	n	9	7
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful improvement at Week 25 (observed case)	%	9/40 (22.5%)	7/21 (33.3%)
		RR (95% CI)[a]	0.68 (0.29, 1.56)	
		p-value [a]	0.3560	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful improvement is defined as a change from baseline ≤ -10 for EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global quality of life (QoL) domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 4 of 4

Table 14.2.18.7.1.1.11.1
EORTC QLQ-C30 Insomnia - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Improvement
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
	P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups	p-value [b]	0.7479	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful improvement is defined as a change from baseline ≤ -10 for EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global quality of life (QoL) domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 1 of 4

Table 14.2.18.7.1.1.12.1
EORTC QLQ-C30 Appetite Loss - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Improvement
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics		Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Age ≤ 64	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25		N	24	10
	Number of subjects with clinically meaningful improvement at Week 25		n	5	2
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful improvement at Week 25 (observed case)		%	5/24 (20.8%)	2/10 (20.0%)
		RR (95% CI)[a]		1.04 (0.24, 4.51)	
		p-value [a]		0.9564	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful improvement is defined as a change from baseline ≤ -10 for EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global quality of life (QoL) domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 2 of 4

Table 14.2.18.7.1.1.12.1
EORTC QLQ-C30 Appetite Loss - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Improvement
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Age 65-74	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25	N	44	22
	Number of subjects with clinically meaningful improvement at Week 25	n	10	2
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful improvement at Week 25 (observed case)	%	10/44 (22.7%)	2/22 (9.1%)
		RR (95% CI)[a]	2.50 (0.60, 10.44)	
		p-value [a]	0.2089	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful improvement is defined as a change from baseline ≤ -10 for EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global quality of life (QoL) domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 3 of 4

Table 14.2.18.7.1.1.12.1
EORTC QLQ-C30 Appetite Loss - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Improvement
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Age ≥ 75	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25	N	41	21
	Number of subjects with clinically meaningful improvement at Week 25	n	7	5
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful improvement at Week 25 (observed case)	%	7/41 (17.1%)	5/21 (23.8%)
		RR (95% CI)[a]	0.72 (0.26, 1.99)	
		p-value [a]	0.5228	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful improvement is defined as a change from baseline ≤ -10 for EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global quality of life (QoL) domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 4 of 4

Table 14.2.18.7.1.1.12.1
EORTC QLQ-C30 Appetite Loss - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Improvement
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
	P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups	p-value [b]	0.3779	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful improvement is defined as a change from baseline ≤ -10 for EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global quality of life (QoL) domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 1 of 4

Table 14.2.18.7.1.1.13.1
EORTC QLQ-C30 Constipation - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Improvement
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics		Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Age ≤ 64	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25		N	25	11
	Number of subjects with clinically meaningful improvement at Week 25		n	5	2
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful improvement at Week 25 (observed case)		%	5/25 (20.0%)	2/11 (18.2%)
		RR (95% CI)[a]		1.10 (0.25, 4.83)	
		p-value [a]		0.8995	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful improvement is defined as a change from baseline ≤ -10 for EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global quality of life (QoL) domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 2 of 4

Table 14.2.18.7.1.1.13.1
EORTC QLQ-C30 Constipation - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Improvement
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Age 65-74	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25	N	44	21
	Number of subjects with clinically meaningful improvement at Week 25	n	13	3
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful improvement at Week 25 (observed case)	%	13/44 (29.5%)	3/21 (14.3%)
		RR (95% CI)[a]	2.07 (0.66, 6.48)	
		p-value [a]	0.2126	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful improvement is defined as a change from baseline ≤ -10 for EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global quality of life (QoL) domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 3 of 4

Table 14.2.18.7.1.1.13.1
EORTC QLQ-C30 Constipation - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Improvement
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Age ≥ 75	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25	N	41	21
	Number of subjects with clinically meaningful improvement at Week 25	n	13	8
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful improvement at Week 25 (observed case)	%	13/41 (31.7%)	8/21 (38.1%)
		RR (95% CI)[a]	0.83 (0.41, 1.69)	
		p-value [a]	0.6106	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful improvement is defined as a change from baseline ≤ -10 for EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global quality of life (QoL) domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 4 of 4

Table 14.2.18.7.1.1.13.1
EORTC QLQ-C30 Constipation - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Improvement
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
	P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups	p-value [b]	0.4138	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful improvement is defined as a change from baseline ≤ -10 for EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global quality of life (QoL) domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 1 of 4

Table 14.2.18.7.1.1.14.1
EORTC QLQ-C30 Diarrhea - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Improvement
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Age ≤ 64	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25	N	25	11
	Number of subjects with clinically meaningful improvement at Week 25	n	0	1
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful improvement at Week 25 (observed case)	%	0/25 (0.0%)	1/11 (9.1%)
		RR (95% CI)[a]	0.00 (NE, NE)	
		p-value [a]	NE	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful improvement is defined as a change from baseline ≤ -10 for EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global quality of life (QoL) domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Table 14.2.18.7.1.1.14.1
EORTC QLQ-C30 Diarrhea - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Improvement
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Age 65-74	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25	N	44	21
	Number of subjects with clinically meaningful improvement at Week 25	n	6	1
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful improvement at Week 25 (observed case)	%	6/44 (13.6%)	1/21 (4.8%)
		RR (95% CI)[a]	2.86 (0.37, 22.29)	
		p-value [a]	0.3150	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful improvement is defined as a change from baseline ≤ -10 for EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global quality of life (QoL) domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30 Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 3 of 4

Table 14.2.18.7.1.1.14.1
EORTC QLQ-C30 Diarrhea - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Improvement
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Age ≥ 75	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25	N	41	21
	Number of subjects with clinically meaningful improvement at Week 25	n	5	4
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful improvement at Week 25 (observed case)	%	5/41 (12.2%)	4/21 (19.0%)
		RR (95% CI)[a]	0.64 (0.19, 2.14)	
		p-value [a]	0.4683	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful improvement is defined as a change from baseline ≤ -10 for EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global quality of life (QoL) domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 4 of 4

Table 14.2.18.7.1.1.14.1
EORTC QLQ-C30 Diarrhea - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Improvement
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
	P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups	p-value [b]	0.2173	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful improvement is defined as a change from baseline ≤ -10 for EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global quality of life (QoL) domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 1 of 4

Table 14.2.18.7.1.1.15.1
EORTC QLQ-C30 Financial Difficulties – Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Improvement
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics		Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Age ≤ 64	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25		N	25	11
	Number of subjects with clinically meaningful improvement at Week 25		n	5	1
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful improvement at Week 25 (observed case)		%	5/25 (20.0%)	1/11 (9.1%)
		RR (95% CI)[a]		2.20 (0.29, 16.69)	
		p-value [a]		0.4457	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful improvement is defined as a change from baseline ≤ -10 for EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global quality of life (QoL) domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 2 of 4

Table 14.2.18.7.1.1.15.1
EORTC QLQ-C30 Financial Difficulties - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Improvement
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Age 65-74	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25	N	43	21
	Number of subjects with clinically meaningful improvement at Week 25	n	3	3
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful improvement at Week 25 (observed case)	%	3/43 (7.0%)	3/21 (14.3%)
		RR (95% CI)[a]	0.49 (0.11, 2.22)	
		p-value [a]	0.3532	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful improvement is defined as a change from baseline ≤ -10 for EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global quality of life (QoL) domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 3 of 4

Table 14.2.18.7.1.1.15.1
EORTC QLQ-C30 Financial Difficulties - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Improvement
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Age ≥ 75	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25	N	40	21
	Number of subjects with clinically meaningful improvement at Week 25	n	5	5
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful improvement at Week 25 (observed case)	%	5/40 (12.5%)	5/21 (23.8%)
		RR (95% CI)[a]	0.53 (0.17, 1.61)	
		p-value [a]	0.2601	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful improvement is defined as a change from baseline ≤ -10 for EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global quality of life (QoL) domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 4 of 4

Table 14.2.18.7.1.1.15.1
EORTC QLQ-C30 Financial Difficulties - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Improvement
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
	P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups	p-value [b]	0.4345	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful improvement is defined as a change from baseline ≤ -10 for EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global quality of life (QoL) domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 1 of 4

Table 14.2.18.7.1.1.2.1
EORTC QLQ-C30 Physical Functioning – Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Improvement
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Age ≤ 64	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25	N	25	11
	Number of subjects with clinically meaningful improvement at Week 25	n	8	1
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful improvement at Week 25 (observed case)	%	8/25 (32.0%)	1/11 (9.1%)
		RR (95% CI)[a]	3.52 (0.50, 24.84)	
		p-value [a]	0.2069	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful improvement is defined as a change from baseline ≤ -10 for EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global quality of life (QoL) domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 2 of 4

Table 14.2.18.7.1.1.2.1
EORTC QLQ-C30 Physical Functioning - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Improvement
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Age 65-74	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25	N	44	22
	Number of subjects with clinically meaningful improvement at Week 25	n	4	8
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful improvement at Week 25 (observed case)	%	4/44 (9.1%)	8/22 (36.4%)
		RR (95% CI)[a]	0.25 (0.08, 0.74)	
		p-value [a]	0.0123	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful improvement is defined as a change from baseline ≤ -10 for EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global quality of life (QoL) domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 3 of 4

Table 14.2.18.7.1.1.2.1
EORTC QLQ-C30 Physical Functioning - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Improvement
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Age ≥ 75	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25	N	41	21
	Number of subjects with clinically meaningful improvement at Week 25	n	13	9
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful improvement at Week 25 (observed case)	%	13/41 (31.7%)	9/21 (42.9%)
		RR (95% CI)[a]	0.74 (0.38, 1.44)	
		p-value [a]	0.3764	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful improvement is defined as a change from baseline ≤ -10 for EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global quality of life (QoL) domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 4 of 4

Table 14.2.18.7.1.1.2.1
EORTC QLQ-C30 Physical Functioning - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Improvement
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
	P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups	p-value [b]	0.0502	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful improvement is defined as a change from baseline ≤ -10 for EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global quality of life (QoL) domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 1 of 4

Table 14.2.18.7.1.1.3.1
EORTC QLQ-C30 Role Functioning - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Improvement
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Age ≤ 64	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25	N	25	11
	Number of subjects with clinically meaningful improvement at Week 25	n	5	2
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful improvement at Week 25 (observed case)	%	5/25 (20.0%)	2/11 (18.2%)
		RR (95% CI)[a]	1.10 (0.25, 4.83)	
		p-value [a]	0.8995	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful improvement is defined as a change from baseline ≤ -10 for EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global quality of life (QoL) domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 2 of 4

Table 14.2.18.7.1.1.3.1
EORTC QLQ-C30 Role Functioning - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Improvement
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Age 65-74	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25	N	44	22
	Number of subjects with clinically meaningful improvement at Week 25	n	13	9
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful improvement at Week 25 (observed case)	%	13/44 (29.5%)	9/22 (40.9%)
		RR (95% CI)[a]	0.72 (0.37, 1.42)	
		p-value [a]	0.3472	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful improvement is defined as a change from baseline ≤ -10 for EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global quality of life (QoL) domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 3 of 4

Table 14.2.18.7.1.1.3.1
EORTC QLQ-C30 Role Functioning - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Improvement
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Age ≥ 75	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25	N	41	21
	Number of subjects with clinically meaningful improvement at Week 25	n	12	7
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful improvement at Week 25 (observed case)	%	12/41 (29.3%)	7/21 (33.3%)
		RR (95% CI)[a]	0.88 (0.41, 1.90)	
		p-value [a]	0.7405	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful improvement is defined as a change from baseline ≤ -10 for EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global quality of life (QoL) domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 4 of 4

Table 14.2.18.7.1.1.3.1
EORTC QLQ-C30 Role Functioning - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Improvement
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
	P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups	p-value [b]	0.8539	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful improvement is defined as a change from baseline ≤ -10 for EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global quality of life (QoL) domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 1 of 4

Table 14.2.18.7.1.1.4.1
EORTC QLQ-C30 Cognitive Functioning - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Improvement
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Age ≤ 64	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25	N	25	11
	Number of subjects with clinically meaningful improvement at Week 25	n	11	2
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful improvement at Week 25 (observed case)	%	11/25 (44.0%)	2/11 (18.2%)
		RR (95% CI)[a]	2.42 (0.64, 9.14)	
		p-value [a]	0.1926	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful improvement is defined as a change from baseline ≤ -10 for EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global quality of life (QoL) domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 2 of 4

Table 14.2.18.7.1.1.4.1
EORTC QLQ-C30 Cognitive Functioning – Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Improvement
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Age 65-74	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25	N	44	21
	Number of subjects with clinically meaningful improvement at Week 25	n	6	4
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful improvement at Week 25 (observed case)	%	6/44 (13.6%)	4/21 (19.0%)
		RR (95% CI)[a]	0.72 (0.23, 2.27)	
		p-value [a]	0.5701	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful improvement is defined as a change from baseline ≤ -10 for EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global quality of life (QoL) domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 3 of 4

Table 14.2.18.7.1.1.4.1
EORTC QLQ-C30 Cognitive Functioning – Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Improvement
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Age ≥ 75	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25	N	41	21
	Number of subjects with clinically meaningful improvement at Week 25	n	12	8
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful improvement at Week 25 (observed case)	%	12/41 (29.3%)	8/21 (38.1%)
		RR (95% CI)[a]	0.77 (0.37, 1.58)	
		p-value [a]	0.4753	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful improvement is defined as a change from baseline ≤ -10 for EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global quality of life (QoL) domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation Cutoff Date: 26NOV2020
Protocol: ACE-536-MDS-001 Page 4 of 4

Table 14.2.18.7.1.1.4.1
EORTC QLQ-C30 Cognitive Functioning - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Improvement
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
	P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups	p-value [b]	0.2933	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful improvement is defined as a change from baseline ≤ -10 for EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global quality of life (QoL) domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30 Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 1 of 4

Table 14.2.18.7.1.1.5.1
EORTC QLQ-C30 Emotional Functioning - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Improvement
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Age ≤ 64	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25	N	25	11
	Number of subjects with clinically meaningful improvement at Week 25	n	3	0
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful improvement at Week 25 (observed case)	%	3/25 (12.0%)	0/11 (0.0%)
		RR (95% CI)[a]	NE (NE, NE)	
		p-value [a]	NE	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful improvement is defined as a change from baseline ≤ -10 for EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global quality of life (QoL) domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 2 of 4

Table 14.2.18.7.1.1.5.1
EORTC QLQ-C30 Emotional Functioning – Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Improvement
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Age 65-74	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25	N	44	21
	Number of subjects with clinically meaningful improvement at Week 25	n	9	4
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful improvement at Week 25 (observed case)	%	9/44 (20.5%)	4/21 (19.0%)
		RR (95% CI)[a]	1.07 (0.37, 3.09)	
		p-value [a]	0.8949	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful improvement is defined as a change from baseline ≤ -10 for EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global quality of life (QoL) domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 3 of 4

Table 14.2.18.7.1.1.5.1
EORTC QLQ-C30 Emotional Functioning – Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Improvement
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Age ≥ 75	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25	N	41	21
	Number of subjects with clinically meaningful improvement at Week 25	n	6	7
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful improvement at Week 25 (observed case)	%	6/41 (14.6%)	7/21 (33.3%)
		RR (95% CI)[a]	0.44 (0.17, 1.14)	
		p-value [a]	0.0912	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful improvement is defined as a change from baseline ≤ -10 for EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global quality of life (QoL) domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation Cutoff Date: 26NOV2020
Protocol: ACE-536-MDS-001 Page 4 of 4

Table 14.2.18.7.1.1.5.1
EORTC QLQ-C30 Emotional Functioning - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Improvement
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
	P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups	p-value [b]	0.2185	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful improvement is defined as a change from baseline ≤ -10 for EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global quality of life (QoL) domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30 Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 1 of 4

Table 14.2.18.7.1.1.6.1
EORTC QLQ-C30 Social Functioning - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Improvement
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Age ≤ 64	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25	N	25	11
	Number of subjects with clinically meaningful improvement at Week 25	n	7	2
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful improvement at Week 25 (observed case)	%	7/25 (28.0%)	2/11 (18.2%)
		RR (95% CI)[a]	1.54 (0.38, 6.26)	
		p-value [a]	0.5462	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful improvement is defined as a change from baseline ≤ -10 for EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global quality of life (QoL) domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 2 of 4

Table 14.2.18.7.1.1.6.1
EORTC QLQ-C30 Social Functioning - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Improvement
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Age 65-74	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25	N	44	21
	Number of subjects with clinically meaningful improvement at Week 25	n	8	6
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful improvement at Week 25 (observed case)	%	8/44 (18.2%)	6/21 (28.6%)
		RR (95% CI)[a]	0.64 (0.25, 1.60)	
		p-value [a]	0.3367	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful improvement is defined as a change from baseline ≤ -10 for EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global quality of life (QoL) domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 3 of 4

Table 14.2.18.7.1.1.6.1
EORTC QLQ-C30 Social Functioning - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Improvement
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Age ≥ 75	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25	N	41	21
	Number of subjects with clinically meaningful improvement at Week 25	n	11	8
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful improvement at Week 25 (observed case)	%	11/41 (26.8%)	8/21 (38.1%)
		RR (95% CI)[a]	0.70 (0.33, 1.48)	
		p-value [a]	0.3554	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful improvement is defined as a change from baseline ≤ -10 for EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global quality of life (QoL) domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 4 of 4

Table 14.2.18.7.1.1.6.1
EORTC QLQ-C30 Social Functioning - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Improvement
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
	P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups	p-value [b]	0.5608	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful improvement is defined as a change from baseline ≤ -10 for EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global quality of life (QoL) domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 1 of 4

Table 14.2.18.7.1.1.7.1
EORTC QLQ-C30 Fatigue - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Improvement
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics		Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Age ≤ 64	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25		N	25	11
	Number of subjects with clinically meaningful improvement at Week 25		n	11	2
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful improvement at Week 25 (observed case)		%	11/25 (44.0%)	2/11 (18.2%)
		RR (95% CI)[a]		2.42 (0.64, 9.14)	
		p-value [a]		0.1926	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful improvement is defined as a change from baseline ≤ -10 for EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global quality of life (QoL) domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 2 of 4

Table 14.2.18.7.1.1.7.1
EORTC QLQ-C30 Fatigue - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Improvement
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Age 65-74	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25	N	43	22
	Number of subjects with clinically meaningful improvement at Week 25	n	10	11
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful improvement at Week 25 (observed case)	%	10/43 (23.3%)	11/22 (50.0%)
		RR (95% CI)[a]	0.47 (0.23, 0.92)	
		p-value [a]	0.0285	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful improvement is defined as a change from baseline ≤ -10 for EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global quality of life (QoL) domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 3 of 4

Table 14.2.18.7.1.1.7.1
EORTC QLQ-C30 Fatigue - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Improvement
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Age ≥ 75	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25	N	41	21
	Number of subjects with clinically meaningful improvement at Week 25	n	11	11
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful improvement at Week 25 (observed case)	%	11/41 (26.8%)	11/21 (52.4%)
		RR (95% CI)[a]	0.51 (0.27, 0.98)	
		p-value [a]	0.0435	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful improvement is defined as a change from baseline ≤ -10 for EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global quality of life (QoL) domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 4 of 4

Table 14.2.18.7.1.1.7.1
EORTC QLQ-C30 Fatigue - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Improvement
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
	P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups	p-value [b]	0.0832	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful improvement is defined as a change from baseline ≤ -10 for EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global quality of life (QoL) domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 1 of 4

Table 14.2.18.7.1.1.8.1
EORTC QLQ-C30 Nausea Vomiting - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Improvement
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Age ≤ 64	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25	N	25	11
	Number of subjects with clinically meaningful improvement at Week 25	n	3	0
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful improvement at Week 25 (observed case)	%	3/25 (12.0%)	0/11 (0.0%)
		RR (95% CI)[a]	NE (NE, NE)	
		p-value [a]	NE	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful improvement is defined as a change from baseline ≤ -10 for EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global quality of life (QoL) domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 2 of 4

Table 14.2.18.7.1.1.8.1
EORTC QLQ-C30 Nausea Vomiting - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Improvement
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Age 65-74	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25	N	44	22
	Number of subjects with clinically meaningful improvement at Week 25	n	5	2
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful improvement at Week 25 (observed case)	%	5/44 (11.4%)	2/22 (9.1%)
		RR (95% CI)[a]	1.25 (0.26, 5.94)	
		p-value [a]	0.7789	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful improvement is defined as a change from baseline ≤ -10 for EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global quality of life (QoL) domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 3 of 4

Table 14.2.18.7.1.1.8.1
EORTC QLQ-C30 Nausea Vomiting - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Improvement
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Age ≥ 75	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25	N	41	21
	Number of subjects with clinically meaningful improvement at Week 25	n	9	3
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful improvement at Week 25 (observed case)	%	9/41 (22.0%)	3/21 (14.3%)
		RR (95% CI)[a]	1.54 (0.46, 5.08)	
		p-value [a]	0.4815	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful improvement is defined as a change from baseline ≤ -10 for EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global quality of life (QoL) domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 4 of 4

Table 14.2.18.7.1.1.8.1
EORTC QLQ-C30 Nausea Vomiting - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Improvement
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
	P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups	p-value [b]	0.8368	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful improvement is defined as a change from baseline ≤ -10 for EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global quality of life (QoL) domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 1 of 4

Table 14.2.18.7.1.1.9.1
EORTC QLQ-C30 Pain - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Improvement
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Age ≤ 64	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25	N	25	11
	Number of subjects with clinically meaningful improvement at Week 25	n	6	3
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful improvement at Week 25 (observed case)	%	6/25 (24.0%)	3/11 (27.3%)
		RR (95% CI)[a]	0.88 (0.27, 2.89)	
		p-value [a]	0.8333	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful improvement is defined as a change from baseline ≤ -10 for EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global quality of life (QoL) domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 2 of 4

Table 14.2.18.7.1.1.9.1
EORTC QLQ-C30 Pain - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Improvement
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Age 65-74	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25	N	44	22
	Number of subjects with clinically meaningful improvement at Week 25	n	9	6
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful improvement at Week 25 (observed case)	%	9/44 (20.5%)	6/22 (27.3%)
		RR (95% CI)[a]	0.75 (0.31, 1.84)	
		p-value [a]	0.5298	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful improvement is defined as a change from baseline ≤ -10 for EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global quality of life (QoL) domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 3 of 4

Table 14.2.18.7.1.1.9.1
EORTC QLQ-C30 Pain - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Improvement
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Age ≥ 75	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25	N	40	21
	Number of subjects with clinically meaningful improvement at Week 25	n	10	5
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful improvement at Week 25 (observed case)	%	10/40 (25.0%)	5/21 (23.8%)
		RR (95% CI)[a]	1.05 (0.41, 2.67)	
		p-value [a]	0.9185	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful improvement is defined as a change from baseline ≤ -10 for EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global quality of life (QoL) domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 4 of 4

Table 14.2.18.7.1.1.9.1
EORTC QLQ-C30 Pain – Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Improvement
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
	P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups	p-value [b]	0.8785	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful improvement is defined as a change from baseline ≤ -10 for EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global quality of life (QoL) domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 1 of 3

Table 14.2.18.7.1.1.1.2
EORTC QLQ-C30 Global QoL - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Improvement
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Male	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25	N	66	34
	Number of subjects with clinically meaningful improvement at Week 25	n	18	11
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful improvement at Week 25 (observed case)	%	18/66 (27.3%)	11/34 (32.4%)
		RR (95% CI)[a]	0.84 (0.45, 1.58)	
		p-value [a]	0.5926	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful improvement is defined as a change from baseline ≤ -10 for EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global quality of life (QoL) domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 2 of 3

Table 14.2.18.7.1.1.1.2
EORTC QLQ-C30 Global QoL - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Improvement
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Female	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25	N	44	19
	Number of subjects with clinically meaningful improvement at Week 25	n	13	1
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful improvement at Week 25 (observed case)	%	13/44 (29.5%)	1/19 (5.3%)
		RR (95% CI)[a]	5.61 (0.79, 39.91)	
		p-value [a]	0.0847	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful improvement is defined as a change from baseline ≤ -10 for EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global quality of life (QoL) domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 3 of 3

Table 14.2.18.7.1.1.1.2
EORTC QLQ-C30 Global QoL - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Improvement
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
	P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups	p-value [b]	0.0711	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful improvement is defined as a change from baseline ≤ -10 for EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global quality of life (QoL) domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 1 of 3

Table 14.2.18.7.1.1.10.2
EORTC QLQ-C30 Dyspnea - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Improvement
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics		Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Male	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25		N	62	35
	Number of subjects with clinically meaningful improvement at Week 25		n	14	9
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful improvement at Week 25 (observed case)		%	14/62 (22.6%)	9/35 (25.7%)
		RR (95% CI)[a]		0.88 (0.42, 1.82)	
		p-value [a]		0.7263	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful improvement is defined as a change from baseline ≤ -10 for EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global quality of life (QoL) domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 2 of 3

Table 14.2.18.7.1.1.10.2
EORTC QLQ-C30 Dyspnea - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Improvement
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Female	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25	N	44	19
	Number of subjects with clinically meaningful improvement at Week 25	n	10	7
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful improvement at Week 25 (observed case)	%	10/44 (22.7%)	7/19 (36.8%)
		RR (95% CI)[a]	0.62 (0.28, 1.38)	
		p-value [a]	0.2379	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful improvement is defined as a change from baseline ≤ -10 for EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global quality of life (QoL) domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 3 of 3

Table 14.2.18.7.1.1.10.2
EORTC QLQ-C30 Dyspnea - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Improvement
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
	P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups	p-value [b]	0.5228	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful improvement is defined as a change from baseline ≤ -10 for EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global quality of life (QoL) domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 1 of 3

Table 14.2.18.7.1.1.11.2
EORTC QLQ-C30 Insomnia - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Improvement
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Male	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25	N	65	35
	Number of subjects with clinically meaningful improvement at Week 25	n	15	11
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful improvement at Week 25 (observed case)	%	15/65 (23.1%)	11/35 (31.4%)
		RR (95% CI)[a]	0.73 (0.38, 1.42)	
		p-value [a]	0.3595	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful improvement is defined as a change from baseline ≤ -10 for EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global quality of life (QoL) domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 2 of 3

Table 14.2.18.7.1.1.11.2
EORTC QLQ-C30 Insomnia - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Improvement
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Female	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25	N	43	19
	Number of subjects with clinically meaningful improvement at Week 25	n	12	7
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful improvement at Week 25 (observed case)	%	12/43 (27.9%)	7/19 (36.8%)
		RR (95% CI)[a]	0.76 (0.35, 1.62)	
		p-value [a]	0.4737	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful improvement is defined as a change from baseline ≤ -10 for EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global quality of life (QoL) domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 3 of 3

Table 14.2.18.7.1.1.11.2
EORTC QLQ-C30 Insomnia - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Improvement
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
	P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups	p-value [b]	0.9517	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful improvement is defined as a change from baseline ≤ -10 for EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global quality of life (QoL) domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 1 of 3

Table 14.2.18.7.1.1.12.2
EORTC QLQ-C30 Appetite Loss - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Improvement
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Male	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25	N	66	35
	Number of subjects with clinically meaningful improvement at Week 25	n	11	6
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful improvement at Week 25 (observed case)	%	11/66 (16.7%)	6/35 (17.1%)
		RR (95% CI)[a]	0.97 (0.39, 2.41)	
		p-value [a]	0.9514	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful improvement is defined as a change from baseline ≤ -10 for EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global quality of life (QoL) domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 2 of 3

Table 14.2.18.7.1.1.12.2
EORTC QLQ-C30 Appetite Loss - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Improvement
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Female	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25	N	43	18
	Number of subjects with clinically meaningful improvement at Week 25	n	11	3
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful improvement at Week 25 (observed case)	%	11/43 (25.6%)	3/18 (16.7%)
		RR (95% CI)[a]	1.53 (0.49, 4.86)	
		p-value [a]	0.4660	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful improvement is defined as a change from baseline ≤ -10 for EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global quality of life (QoL) domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 3 of 3

Table 14.2.18.7.1.1.12.2
EORTC QLQ-C30 Appetite Loss - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Improvement
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
	P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups	p-value [b]	0.5415	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful improvement is defined as a change from baseline ≤ -10 for EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global quality of life (QoL) domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 1 of 3

Table 14.2.18.7.1.1.13.2
EORTC QLQ-C30 Constipation - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Improvement
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Male	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25	N	66	34
	Number of subjects with clinically meaningful improvement at Week 25	n	19	9
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful improvement at Week 25 (observed case)	%	19/66 (28.8%)	9/34 (26.5%)
		RR (95% CI)[a]	1.09 (0.55, 2.14)	
		p-value [a]	0.8079	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful improvement is defined as a change from baseline ≤ -10 for EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global quality of life (QoL) domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 2 of 3

Table 14.2.18.7.1.1.13.2
EORTC QLQ-C30 Constipation - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Improvement
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Female	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25	N	44	19
	Number of subjects with clinically meaningful improvement at Week 25	n	12	4
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful improvement at Week 25 (observed case)	%	12/44 (27.3%)	4/19 (21.1%)
		RR (95% CI)[a]	1.30 (0.48, 3.51)	
		p-value [a]	0.6103	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful improvement is defined as a change from baseline ≤ -10 for EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global quality of life (QoL) domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 3 of 3

Table 14.2.18.7.1.1.13.2
EORTC QLQ-C30 Constipation - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Improvement
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
	P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups	p-value [b]	0.7758	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful improvement is defined as a change from baseline ≤ -10 for EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global quality of life (QoL) domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 1 of 3

Table 14.2.18.7.1.1.14.2
EORTC QLQ-C30 Diarrhea - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Improvement
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics		Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Male	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25		N	66	34
	Number of subjects with clinically meaningful improvement at Week 25		n	7	5
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful improvement at Week 25 (observed case)		%	7/66 (10.6%)	5/34 (14.7%)
		RR (95% CI)[a]		0.72 (0.25, 2.10)	
		p-value [a]		0.5496	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful improvement is defined as a change from baseline ≤ -10 for EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global quality of life (QoL) domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 2 of 3

Table 14.2.18.7.1.1.14.2
EORTC QLQ-C30 Diarrhea - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Improvement
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Female	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25	N	44	19
	Number of subjects with clinically meaningful improvement at Week 25	n	4	1
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful improvement at Week 25 (observed case)	%	4/44 (9.1%)	1/19 (5.3%)
		RR (95% CI)[a]	1.73 (0.21, 14.45)	
		p-value [a]	0.6141	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful improvement is defined as a change from baseline ≤ -10 for EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global quality of life (QoL) domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 3 of 3

Table 14.2.18.7.1.1.14.2
EORTC QLQ-C30 Diarrhea - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Improvement
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
	P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups	p-value [b]	0.4718	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful improvement is defined as a change from baseline ≤ -10 for EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global quality of life (QoL) domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 1 of 3

Table 14.2.18.7.1.1.15.2
EORTC QLQ-C30 Financial Difficulties – Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Improvement
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics		Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Male	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25		N	66	34
	Number of subjects with clinically meaningful improvement at Week 25		n	9	6
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful improvement at Week 25 (observed case)		%	9/66 (13.6%)	6/34 (17.6%)
		RR (95% CI)[a]		0.77 (0.30, 1.99)	
		p-value [a]		0.5934	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful improvement is defined as a change from baseline ≤ -10 for EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global quality of life (QoL) domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 2 of 3

Table 14.2.18.7.1.1.15.2
EORTC QLQ-C30 Financial Difficulties - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Improvement
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Female	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25	N	42	19
	Number of subjects with clinically meaningful improvement at Week 25	n	4	3
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful improvement at Week 25 (observed case)	%	4/42 (9.5%)	3/19 (15.8%)
		RR (95% CI)[a]	0.60 (0.15, 2.43)	
		p-value [a]	0.4777	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful improvement is defined as a change from baseline ≤ -10 for EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global quality of life (QoL) domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 3 of 3

Table 14.2.18.7.1.1.15.2
EORTC QLQ-C30 Financial Difficulties - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Improvement
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
	P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups	p-value [b]	0.7734	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful improvement is defined as a change from baseline ≤ -10 for EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global quality of life (QoL) domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 1 of 3

Table 14.2.18.7.1.1.2.2
EORTC QLQ-C30 Physical Functioning – Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Improvement
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Male	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25	N	66	35
	Number of subjects with clinically meaningful improvement at Week 25	n	12	10
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful improvement at Week 25 (observed case)	%	12/66 (18.2%)	10/35 (28.6%)
		RR (95% CI)[a]	0.64 (0.31, 1.32)	
		p-value [a]	0.2264	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful improvement is defined as a change from baseline ≤ -10 for EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global quality of life (QoL) domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 2 of 3

Table 14.2.18.7.1.1.2.2
EORTC QLQ-C30 Physical Functioning - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Improvement
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Female	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25	N	44	19
	Number of subjects with clinically meaningful improvement at Week 25	n	13	8
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful improvement at Week 25 (observed case)	%	13/44 (29.5%)	8/19 (42.1%)
		RR (95% CI)[a]	0.70 (0.35, 1.41)	
		p-value [a]	0.3194	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful improvement is defined as a change from baseline ≤ -10 for EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global quality of life (QoL) domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 3 of 3

Table 14.2.18.7.1.1.2.2
EORTC QLQ-C30 Physical Functioning - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Improvement
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
	P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups	p-value [b]	0.8497	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful improvement is defined as a change from baseline ≤ -10 for EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global quality of life (QoL) domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 1 of 3

Table 14.2.18.7.1.1.3.2
EORTC QLQ-C30 Role Functioning - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Improvement
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Male	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25	N	66	35
	Number of subjects with clinically meaningful improvement at Week 25	n	20	12
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful improvement at Week 25 (observed case)	%	20/66 (30.3%)	12/35 (34.3%)
		RR (95% CI)[a]	0.88 (0.49, 1.59)	
		p-value [a]	0.6800	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful improvement is defined as a change from baseline ≤ -10 for EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global quality of life (QoL) domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 2 of 3

Table 14.2.18.7.1.1.3.2
EORTC QLQ-C30 Role Functioning – Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Improvement
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Female	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25	N	44	19
	Number of subjects with clinically meaningful improvement at Week 25	n	10	6
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful improvement at Week 25 (observed case)	%	10/44 (22.7%)	6/19 (31.6%)
		RR (95% CI)[a]	0.72 (0.31, 1.70)	
		p-value [a]	0.4520	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful improvement is defined as a change from baseline ≤ -10 for EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global quality of life (QoL) domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 3 of 3

Table 14.2.18.7.1.1.3.2
EORTC QLQ-C30 Role Functioning - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Improvement
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
	P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups	p-value [b]	0.6983	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful improvement is defined as a change from baseline ≤ -10 for EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global quality of life (QoL) domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 1 of 3

Table 14.2.18.7.1.1.4.2
EORTC QLQ-C30 Cognitive Functioning - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Improvement
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Male	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25	N	66	34
	Number of subjects with clinically meaningful improvement at Week 25	n	16	9
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful improvement at Week 25 (observed case)	%	16/66 (24.2%)	9/34 (26.5%)
		RR (95% CI)[a]	0.92 (0.45, 1.85)	
		p-value [a]	0.8066	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful improvement is defined as a change from baseline ≤ -10 for EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global quality of life (QoL) domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 2 of 3

Table 14.2.18.7.1.1.4.2
EORTC QLQ-C30 Cognitive Functioning – Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Improvement
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Female	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25	N	44	19
	Number of subjects with clinically meaningful improvement at Week 25	n	13	5
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful improvement at Week 25 (observed case)	%	13/44 (29.5%)	5/19 (26.3%)
		RR (95% CI)[a]	1.12 (0.47, 2.71)	
		p-value [a]	0.7965	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful improvement is defined as a change from baseline ≤ -10 for EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global quality of life (QoL) domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation Cutoff Date: 26NOV2020
Protocol: ACE-536-MDS-001 Page 3 of 3

Table 14.2.18.7.1.1.4.2
EORTC QLQ-C30 Cognitive Functioning - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Improvement
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
	P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups	p-value [b]	0.7232	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful improvement is defined as a change from baseline ≤ -10 for EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global quality of life (QoL) domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30 Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 1 of 3

Table 14.2.18.7.1.1.5.2
EORTC QLQ-C30 Emotional Functioning - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Improvement
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Male	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25	N	66	34
	Number of subjects with clinically meaningful improvement at Week 25	n	12	7
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful improvement at Week 25 (observed case)	%	12/66 (18.2%)	7/34 (20.6%)
		RR (95% CI)[a]	0.88 (0.38, 2.04)	
		p-value [a]	0.7705	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful improvement is defined as a change from baseline ≤ -10 for EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global quality of life (QoL) domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 2 of 3

Table 14.2.18.7.1.1.5.2
EORTC QLQ-C30 Emotional Functioning – Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Improvement
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Female	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25	N	44	19
	Number of subjects with clinically meaningful improvement at Week 25	n	6	4
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful improvement at Week 25 (observed case)	%	6/44 (13.6%)	4/19 (21.1%)
		RR (95% CI)[a]	0.65 (0.21, 2.04)	
		p-value [a]	0.4573	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful improvement is defined as a change from baseline ≤ -10 for EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global quality of life (QoL) domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 3 of 3

Table 14.2.18.7.1.1.5.2
EORTC QLQ-C30 Emotional Functioning - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Improvement
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
	P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups	p-value [b]	0.6682	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful improvement is defined as a change from baseline ≤ -10 for EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global quality of life (QoL) domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 1 of 3

Table 14.2.18.7.1.1.6.2
EORTC QLQ-C30 Social Functioning - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Improvement
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Male	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25	N	66	34
	Number of subjects with clinically meaningful improvement at Week 25	n	14	10
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful improvement at Week 25 (observed case)	%	14/66 (21.2%)	10/34 (29.4%)
		RR (95% CI)[a]	0.72 (0.36, 1.45)	
		p-value [a]	0.3588	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful improvement is defined as a change from baseline ≤ -10 for EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global quality of life (QoL) domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 2 of 3

Table 14.2.18.7.1.1.6.2
EORTC QLQ-C30 Social Functioning - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Improvement
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Female	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25	N	44	19
	Number of subjects with clinically meaningful improvement at Week 25	n	12	6
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful improvement at Week 25 (observed case)	%	12/44 (27.3%)	6/19 (31.6%)
		RR (95% CI)[a]	0.86 (0.38, 1.96)	
		p-value [a]	0.7257	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful improvement is defined as a change from baseline ≤ -10 for EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global quality of life (QoL) domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 3 of 3

Table 14.2.18.7.1.1.6.2
EORTC QLQ-C30 Social Functioning - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Improvement
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
	P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups	p-value [b]	0.7428	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful improvement is defined as a change from baseline ≤ -10 for EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global quality of life (QoL) domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 1 of 3

Table 14.2.18.7.1.1.7.2
EORTC QLQ-C30 Fatigue - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Improvement
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics		Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Male	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25		N	65	35
	Number of subjects with clinically meaningful improvement at Week 25		n	17	16
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful improvement at Week 25 (observed case)		%	17/65 (26.2%)	16/35 (45.7%)
		RR (95% CI)[a]		0.57 (0.33, 0.99)	
		p-value [a]		0.0447	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful improvement is defined as a change from baseline ≤ -10 for EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global quality of life (QoL) domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 2 of 3

Table 14.2.18.7.1.1.7.2
EORTC QLQ-C30 Fatigue - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Improvement
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Female	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25	N	44	19
	Number of subjects with clinically meaningful improvement at Week 25	n	15	8
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful improvement at Week 25 (observed case)	%	15/44 (34.1%)	8/19 (42.1%)
		RR (95% CI)[a]	0.81 (0.41, 1.58)	
		p-value [a]	0.5358	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful improvement is defined as a change from baseline ≤ -10 for EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global quality of life (QoL) domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 3 of 3

Table 14.2.18.7.1.1.7.2
EORTC QLQ-C30 Fatigue - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Improvement
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
	P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups	p-value [b]	0.4301	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful improvement is defined as a change from baseline ≤ -10 for EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global quality of life (QoL) domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 1 of 3

Table 14.2.18.7.1.1.8.2
EORTC QLQ-C30 Nausea Vomiting - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Improvement
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics		Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Male	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25		N	66	35
	Number of subjects with clinically meaningful improvement at Week 25		n	9	2
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful improvement at Week 25 (observed case)		%	9/66 (13.6%)	2/35 (5.7%)
		RR (95% CI)[a]		2.39 (0.55, 10.44)	
		p-value [a]		0.2482	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful improvement is defined as a change from baseline ≤ -10 for EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global quality of life (QoL) domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 2 of 3

Table 14.2.18.7.1.1.8.2
EORTC QLQ-C30 Nausea Vomiting - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Improvement
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Female	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25	N	44	19
	Number of subjects with clinically meaningful improvement at Week 25	n	8	3
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful improvement at Week 25 (observed case)	%	8/44 (18.2%)	3/19 (15.8%)
		RR (95% CI)[a]	1.15 (0.34, 3.87)	
		p-value [a]	0.8197	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful improvement is defined as a change from baseline ≤ -10 for EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global quality of life (QoL) domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 3 of 3

Table 14.2.18.7.1.1.8.2
EORTC QLQ-C30 Nausea Vomiting - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Improvement
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
	P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups	p-value [b]	0.4548	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful improvement is defined as a change from baseline ≤ -10 for EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global quality of life (QoL) domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 1 of 3

Table 14.2.18.7.1.1.9.2
EORTC QLQ-C30 Pain - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Improvement
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Male	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25	N	65	35
	Number of subjects with clinically meaningful improvement at Week 25	n	13	6
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful improvement at Week 25 (observed case)	%	13/65 (20.0%)	6/35 (17.1%)
		RR (95% CI)[a]	1.17 (0.49, 2.80)	
		p-value [a]	0.7301	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful improvement is defined as a change from baseline ≤ -10 for EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global quality of life (QoL) domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 2 of 3

Table 14.2.18.7.1.1.9.2
EORTC QLQ-C30 Pain - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Improvement
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Female	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25	N	44	19
	Number of subjects with clinically meaningful improvement at Week 25	n	12	8
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful improvement at Week 25 (observed case)	%	12/44 (27.3%)	8/19 (42.1%)
		RR (95% CI)[a]	0.65 (0.32, 1.32)	
		p-value [a]	0.2337	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful improvement is defined as a change from baseline ≤ -10 for EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global quality of life (QoL) domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 3 of 3

Table 14.2.18.7.1.1.9.2
EORTC QLQ-C30 Pain – Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Improvement
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
	P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups	p-value [b]	0.3076	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful improvement is defined as a change from baseline ≤ -10 for EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global quality of life (QoL) domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 1 of 3

Table 14.2.18.7.1.1.1.3
EORTC QLQ-C30 Global QoL - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Improvement
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
White	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25	N	81	35
	Number of subjects with clinically meaningful improvement at Week 25	n	25	8
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful improvement at Week 25 (observed case)	%	25/81 (30.9%)	8/35 (22.9%)
		RR (95% CI)[a]	1.35 (0.68, 2.69)	
		p-value [a]	0.3939	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful improvement is defined as a change from baseline ≤ -10 for EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global quality of life (QoL) domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 2 of 3

Table 14.2.18.7.1.1.1.3
EORTC QLQ-C30 Global QoL - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Improvement
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics		Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Not Collected or Reported	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25		N	28	17
	Number of subjects with clinically meaningful improvement at Week 25		n	6	4
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful improvement at Week 25 (observed case)		%	6/28 (21.4%)	4/17 (23.5%)
		RR (95% CI)[a]		0.91 (0.30, 2.77)	
		p-value [a]		0.8691	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful improvement is defined as a change from baseline ≤ -10 for EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global quality of life (QoL) domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 3 of 3

Table 14.2.18.7.1.1.1.3
EORTC QLQ-C30 Global QoL - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Improvement
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
	P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups	p-value [b]	0.5554	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful improvement is defined as a change from baseline ≤ -10 for EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global quality of life (QoL) domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 1 of 3

Table 14.2.18.7.1.1.10.3
EORTC QLQ-C30 Dyspnea - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Improvement
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics		Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
White	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25		N	77	35
	Number of subjects with clinically meaningful improvement at Week 25		n	18	10
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful improvement at Week 25 (observed case)		%	18/77 (23.4%)	10/35 (28.6%)
		RR (95% CI)[a]		0.82 (0.42, 1.59)	
		p-value [a]		0.5523	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful improvement is defined as a change from baseline ≤ -10 for EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global quality of life (QoL) domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 2 of 3

Table 14.2.18.7.1.1.10.3
EORTC QLQ-C30 Dyspnea - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Improvement
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics		Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Not Collected or Reported	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25		N	28	18
	Number of subjects with clinically meaningful improvement at Week 25		n	6	6
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful improvement at Week 25 (observed case)		%	6/28 (21.4%)	6/18 (33.3%)
		RR (95% CI)[a]		0.64 (0.25, 1.69)	
		p-value [a]		0.3692	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful improvement is defined as a change from baseline ≤ -10 for EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global quality of life (QoL) domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 3 of 3

Table 14.2.18.7.1.1.10.3
EORTC QLQ-C30 Dyspnea - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Improvement
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
	P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups	p-value [b]	0.6861	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful improvement is defined as a change from baseline ≤ -10 for EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global quality of life (QoL) domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 1 of 3

Table 14.2.18.7.1.1.11.3
EORTC QLQ-C30 Insomnia - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Improvement
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
White	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25	N	80	35
	Number of subjects with clinically meaningful improvement at Week 25	n	19	12
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful improvement at Week 25 (observed case)	%	19/80 (23.8%)	12/35 (34.3%)
		RR (95% CI)[a]	0.69 (0.38, 1.27)	
		p-value [a]	0.2333	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful improvement is defined as a change from baseline ≤ -10 for EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global quality of life (QoL) domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 2 of 3

Table 14.2.18.7.1.1.11.3
EORTC QLQ-C30 Insomnia - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Improvement
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics		Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Not Collected or Reported	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25		N	27	18
	Number of subjects with clinically meaningful improvement at Week 25		n	8	5
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful improvement at Week 25 (observed case)		%	8/27 (29.6%)	5/18 (27.8%)
		RR (95% CI)[a]		1.07 (0.41, 2.74)	
		p-value [a]		0.8935	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful improvement is defined as a change from baseline ≤ -10 for EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global quality of life (QoL) domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 3 of 3

Table 14.2.18.7.1.1.11.3
EORTC QLQ-C30 Insomnia - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Improvement
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
	P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups	p-value [b]	0.4505	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful improvement is defined as a change from baseline ≤ -10 for EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global quality of life (QoL) domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 1 of 3

Table 14.2.18.7.1.1.12.3
EORTC QLQ-C30 Appetite Loss - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Improvement
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
White	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25	N	80	34
	Number of subjects with clinically meaningful improvement at Week 25	n	15	5
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful improvement at Week 25 (observed case)	%	15/80 (18.8%)	5/34 (14.7%)
		RR (95% CI)[a]	1.28 (0.50, 3.23)	
		p-value [a]	0.6083	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful improvement is defined as a change from baseline ≤ -10 for EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global quality of life (QoL) domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 2 of 3

Table 14.2.18.7.1.1.12.3
EORTC QLQ-C30 Appetite Loss - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Improvement
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Not Collected or Reported	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25	N	28	18
	Number of subjects with clinically meaningful improvement at Week 25	n	6	4
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful improvement at Week 25 (observed case)	%	6/28 (21.4%)	4/18 (22.2%)
		RR (95% CI)[a]	0.96 (0.32, 2.95)	
		p-value [a]	0.9492	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful improvement is defined as a change from baseline ≤ -10 for EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global quality of life (QoL) domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 3 of 3

Table 14.2.18.7.1.1.12.3
EORTC QLQ-C30 Appetite Loss - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Improvement
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
	P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups	p-value [b]	0.7065	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful improvement is defined as a change from baseline ≤ -10 for EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global quality of life (QoL) domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 1 of 3

Table 14.2.18.7.1.1.13.3
EORTC QLQ-C30 Constipation - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Improvement
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
White	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25	N	81	35
	Number of subjects with clinically meaningful improvement at Week 25	n	24	9
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful improvement at Week 25 (observed case)	%	24/81 (29.6%)	9/35 (25.7%)
		RR (95% CI)[a]	1.15 (0.60, 2.22)	
		p-value [a]	0.6717	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful improvement is defined as a change from baseline ≤ -10 for EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global quality of life (QoL) domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 2 of 3

Table 14.2.18.7.1.1.13.3
EORTC QLQ-C30 Constipation - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Improvement
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics		Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Not Collected or Reported	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25		N	28	17
	Number of subjects with clinically meaningful improvement at Week 25		n	6	4
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful improvement at Week 25 (observed case)		%	6/28 (21.4%)	4/17 (23.5%)
		RR (95% CI)[a]		0.91 (0.30, 2.77)	
		p-value [a]		0.8691	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful improvement is defined as a change from baseline ≤ -10 for EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global quality of life (QoL) domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 3 of 3

Table 14.2.18.7.1.1.13.3
EORTC QLQ-C30 Constipation - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Improvement
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
	P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups	p-value [b]	0.7210	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful improvement is defined as a change from baseline ≤ -10 for EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global quality of life (QoL) domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 1 of 3

Table 14.2.18.7.1.1.14.3
EORTC QLQ-C30 Diarrhea - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Improvement
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
White	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25	N	81	35
	Number of subjects with clinically meaningful improvement at Week 25	n	7	5
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful improvement at Week 25 (observed case)	%	7/81 (8.6%)	5/35 (14.3%)
		RR (95% CI)[a]	0.60 (0.21, 1.78)	
		p-value [a]	0.3603	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful improvement is defined as a change from baseline ≤ -10 for EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global quality of life (QoL) domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 2 of 3

Table 14.2.18.7.1.1.14.3
EORTC QLQ-C30 Diarrhea - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Improvement
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics		Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Not Collected or Reported	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25		N	28	17
	Number of subjects with clinically meaningful improvement at Week 25		n	4	1
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful improvement at Week 25 (observed case)		%	4/28 (14.3%)	1/17 (5.9%)
		RR (95% CI)[a]		2.43 (0.30, 19.97)	
		p-value [a]		0.4091	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful improvement is defined as a change from baseline ≤ -10 for EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global quality of life (QoL) domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 3 of 3

Table 14.2.18.7.1.1.14.3
EORTC QLQ-C30 Diarrhea - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Improvement
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
	P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups	p-value [b]	0.2496	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful improvement is defined as a change from baseline ≤ -10 for EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global quality of life (QoL) domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 1 of 3

Table 14.2.18.7.1.1.15.3
EORTC QLQ-C30 Financial Difficulties – Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Improvement
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
White	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25	N	81	35
	Number of subjects with clinically meaningful improvement at Week 25	n	11	7
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful improvement at Week 25 (observed case)	%	11/81 (13.6%)	7/35 (20.0%)
		RR (95% CI)[a]	0.68 (0.29, 1.61)	
		p-value [a]	0.3780	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful improvement is defined as a change from baseline ≤ -10 for EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global quality of life (QoL) domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 2 of 3

Table 14.2.18.7.1.1.15.3
EORTC QLQ-C30 Financial Difficulties - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Improvement
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Not Collected or Reported	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25	N	26	17
	Number of subjects with clinically meaningful improvement at Week 25	n	2	2
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful improvement at Week 25 (observed case)	%	2/26 (7.7%)	2/17 (11.8%)
		RR (95% CI)[a]	0.65 (0.10, 4.21)	
		p-value [a]	0.6547	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful improvement is defined as a change from baseline ≤ -10 for EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global quality of life (QoL) domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 3 of 3

Table 14.2.18.7.1.1.15.3
EORTC QLQ-C30 Financial Difficulties – Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Improvement
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
	P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups	p-value [b]	0.9712	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful improvement is defined as a change from baseline ≤ -10 for EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global quality of life (QoL) domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 1 of 3

Table 14.2.18.7.1.1.2.3
EORTC QLQ-C30 Physical Functioning – Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Improvement
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
White	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25	N	81	35
	Number of subjects with clinically meaningful improvement at Week 25	n	19	14
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful improvement at Week 25 (observed case)	%	19/81 (23.5%)	14/35 (40.0%)
		RR (95% CI)[a]	0.59 (0.33, 1.03)	
		p-value [a]	0.0642	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful improvement is defined as a change from baseline ≤ -10 for EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global quality of life (QoL) domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 2 of 3

Table 14.2.18.7.1.1.2.3
EORTC QLQ-C30 Physical Functioning - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Improvement
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Not Collected or Reported	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25	N	28	18
	Number of subjects with clinically meaningful improvement at Week 25	n	6	3
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful improvement at Week 25 (observed case)	%	6/28 (21.4%)	3/18 (16.7%)
		RR (95% CI)[a]	1.29 (0.37, 4.50)	
		p-value [a]	0.6942	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful improvement is defined as a change from baseline ≤ -10 for EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global quality of life (QoL) domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 3 of 3

Table 14.2.18.7.1.1.2.3
EORTC QLQ-C30 Physical Functioning - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Improvement
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
	P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups	p-value [b]	0.2630	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful improvement is defined as a change from baseline ≤ -10 for EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global quality of life (QoL) domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 1 of 3

Table 14.2.18.7.1.1.3.3
EORTC QLQ-C30 Role Functioning - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Improvement
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
White	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25	N	81	35
	Number of subjects with clinically meaningful improvement at Week 25	n	23	12
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful improvement at Week 25 (observed case)	%	23/81 (28.4%)	12/35 (34.3%)
		RR (95% CI)[a]	0.83 (0.47, 1.47)	
		p-value [a]	0.5201	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful improvement is defined as a change from baseline ≤ -10 for EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global quality of life (QoL) domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 2 of 3

Table 14.2.18.7.1.1.3.3
EORTC QLQ-C30 Role Functioning - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Improvement
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Not Collected or Reported	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25	N	28	18
	Number of subjects with clinically meaningful improvement at Week 25	n	7	6
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful improvement at Week 25 (observed case)	%	7/28 (25.0%)	6/18 (33.3%)
		RR (95% CI)[a]	0.75 (0.30, 1.87)	
		p-value [a]	0.5380	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful improvement is defined as a change from baseline ≤ -10 for EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global quality of life (QoL) domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 3 of 3

Table 14.2.18.7.1.1.3.3
EORTC QLQ-C30 Role Functioning - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Improvement
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
	P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups	p-value [b]	0.8573	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful improvement is defined as a change from baseline ≤ -10 for EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global quality of life (QoL) domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 1 of 3

Table 14.2.18.7.1.1.4.3
EORTC QLQ-C30 Cognitive Functioning - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Improvement
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
White	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25	N	81	35
	Number of subjects with clinically meaningful improvement at Week 25	n	20	9
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful improvement at Week 25 (observed case)	%	20/81 (24.7%)	9/35 (25.7%)
		RR (95% CI)[a]	0.96 (0.49, 1.89)	
		p-value [a]	0.9068	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful improvement is defined as a change from baseline ≤ -10 for EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global quality of life (QoL) domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 2 of 3

Table 14.2.18.7.1.1.4.3
EORTC QLQ-C30 Cognitive Functioning – Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Improvement
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Not Collected or Reported	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25	N	28	17
	Number of subjects with clinically meaningful improvement at Week 25	n	9	5
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful improvement at Week 25 (observed case)	%	9/28 (32.1%)	5/17 (29.4%)
		RR (95% CI)[a]	1.09 (0.44, 2.72)	
		p-value [a]	0.8487	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful improvement is defined as a change from baseline ≤ -10 for EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global quality of life (QoL) domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 3 of 3

Table 14.2.18.7.1.1.4.3
EORTC QLQ-C30 Cognitive Functioning - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Improvement
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
	P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups	p-value [b]	0.8236	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful improvement is defined as a change from baseline ≤ -10 for EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global quality of life (QoL) domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 1 of 3

Table 14.2.18.7.1.1.5.3
EORTC QLQ-C30 Emotional Functioning - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Improvement
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
White	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25	N	81	35
	Number of subjects with clinically meaningful improvement at Week 25	n	13	7
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful improvement at Week 25 (observed case)	%	13/81 (16.0%)	7/35 (20.0%)
		RR (95% CI)[a]	0.80 (0.35, 1.84)	
		p-value [a]	0.6028	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful improvement is defined as a change from baseline ≤ -10 for EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global quality of life (QoL) domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 2 of 3

Table 14.2.18.7.1.1.5.3
EORTC QLQ-C30 Emotional Functioning – Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Improvement
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Not Collected or Reported	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25	N	28	17
	Number of subjects with clinically meaningful improvement at Week 25	n	4	3
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful improvement at Week 25 (observed case)	%	4/28 (14.3%)	3/17 (17.6%)
		RR (95% CI)[a]	0.81 (0.21, 3.19)	
		p-value [a]	0.7625	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful improvement is defined as a change from baseline ≤ -10 for EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global quality of life (QoL) domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation Cutoff Date: 26NOV2020
Protocol: ACE-536-MDS-001 Page 3 of 3

Table 14.2.18.7.1.1.5.3
EORTC QLQ-C30 Emotional Functioning - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Improvement
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
	P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups	p-value [b]	0.9915	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful improvement is defined as a change from baseline ≤ -10 for EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global quality of life (QoL) domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30 Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 1 of 3

Table 14.2.18.7.1.1.6.3
EORTC QLQ-C30 Social Functioning - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Improvement
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
White	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25	N	81	35
	Number of subjects with clinically meaningful improvement at Week 25	n	19	12
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful improvement at Week 25 (observed case)	%	19/81 (23.5%)	12/35 (34.3%)
		RR (95% CI)[a]	0.68 (0.37, 1.25)	
		p-value [a]	0.2183	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful improvement is defined as a change from baseline ≤ -10 for EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global quality of life (QoL) domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 2 of 3

Table 14.2.18.7.1.1.6.3
EORTC QLQ-C30 Social Functioning - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Improvement
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Not Collected or Reported	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25	N	28	17
	Number of subjects with clinically meaningful improvement at Week 25	n	7	4
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful improvement at Week 25 (observed case)	%	7/28 (25.0%)	4/17 (23.5%)
		RR (95% CI)[a]	1.06 (0.36, 3.10)	
		p-value [a]	0.9116	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful improvement is defined as a change from baseline ≤ -10 for EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global quality of life (QoL) domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 3 of 3

Table 14.2.18.7.1.1.6.3
EORTC QLQ-C30 Social Functioning - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Improvement
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
	P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups	p-value [b]	0.4828	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful improvement is defined as a change from baseline ≤ -10 for EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global quality of life (QoL) domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 1 of 3

Table 14.2.18.7.1.1.7.3
EORTC QLQ-C30 Fatigue - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Improvement
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics		Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
White	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25		N	80	35
	Number of subjects with clinically meaningful improvement at Week 25		n	23	15
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful improvement at Week 25 (observed case)		%	23/80 (28.8%)	15/35 (42.9%)
		RR (95% CI)[a]		0.67 (0.40, 1.12)	
		p-value [a]		0.1287	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful improvement is defined as a change from baseline ≤ -10 for EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global quality of life (QoL) domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 2 of 3

Table 14.2.18.7.1.1.7.3
EORTC QLQ-C30 Fatigue - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Improvement
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics		Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Not Collected or Reported	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25		N	28	18
	Number of subjects with clinically meaningful improvement at Week 25		n	9	9
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful improvement at Week 25 (observed case)		%	9/28 (32.1%)	9/18 (50.0%)
		RR (95% CI)[a]		0.64 (0.32, 1.31)	
		p-value [a]		0.2221	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful improvement is defined as a change from baseline ≤ -10 for EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global quality of life (QoL) domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 3 of 3

Table 14.2.18.7.1.1.7.3
EORTC QLQ-C30 Fatigue - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Improvement
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
	P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups	p-value [b]	0.9241	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful improvement is defined as a change from baseline ≤ -10 for EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global quality of life (QoL) domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 1 of 3

Table 14.2.18.7.1.1.8.3
EORTC QLQ-C30 Nausea Vomiting - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Improvement
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
White	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25	N	81	35
	Number of subjects with clinically meaningful improvement at Week 25	n	12	4
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful improvement at Week 25 (observed case)	%	12/81 (14.8%)	4/35 (11.4%)
		RR (95% CI)[a]	1.30 (0.45, 3.74)	
		p-value [a]	0.6313	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful improvement is defined as a change from baseline ≤ -10 for EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global quality of life (QoL) domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 2 of 3

Table 14.2.18.7.1.1.8.3
EORTC QLQ-C30 Nausea Vomiting - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Improvement
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics		Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Not Collected or Reported	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25		N	28	18
	Number of subjects with clinically meaningful improvement at Week 25		n	5	1
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful improvement at Week 25 (observed case)		%	5/28 (17.9%)	1/18 (5.6%)
		RR (95% CI)[a]		3.21 (0.41, 25.31)	
		p-value [a]		0.2675	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful improvement is defined as a change from baseline ≤ -10 for EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global quality of life (QoL) domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 3 of 3

Table 14.2.18.7.1.1.8.3
EORTC QLQ-C30 Nausea Vomiting - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Improvement
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
	P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups	p-value [b]	0.4430	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful improvement is defined as a change from baseline ≤ -10 for EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global quality of life (QoL) domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 1 of 3

Table 14.2.18.7.1.1.9.3
EORTC QLQ-C30 Pain - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Improvement
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
White	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25	N	80	35
	Number of subjects with clinically meaningful improvement at Week 25	n	18	7
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful improvement at Week 25 (observed case)	%	18/80 (22.5%)	7/35 (20.0%)
		RR (95% CI)[a]	1.13 (0.52, 2.45)	
		p-value [a]	0.7665	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful improvement is defined as a change from baseline ≤ -10 for EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global quality of life (QoL) domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 2 of 3

Table 14.2.18.7.1.1.9.3
EORTC QLQ-C30 Pain - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Improvement
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics		Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Not Collected or Reported	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25		N	28	18
	Number of subjects with clinically meaningful improvement at Week 25		n	6	6
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful improvement at Week 25 (observed case)		%	6/28 (21.4%)	6/18 (33.3%)
		RR (95% CI)[a]		0.64 (0.25, 1.69)	
		p-value [a]		0.3692	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful improvement is defined as a change from baseline ≤ -10 for EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global quality of life (QoL) domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 3 of 3

Table 14.2.18.7.1.1.9.3
EORTC QLQ-C30 Pain - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Improvement
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
	P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups	p-value [b]	0.3759	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful improvement is defined as a change from baseline ≤ -10 for EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global quality of life (QoL) domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 1 of 3

Table 14.2.18.7.1.1.1.4
EORTC QLQ-C30 Global QoL - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Improvement
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics		Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
North America	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25		N	29	15
	Number of subjects with clinically meaningful improvement at Week 25		n	8	5
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful improvement at Week 25 (observed case)		%	8/29 (27.6%)	5/15 (33.3%)
		RR (95% CI)[a]		0.83 (0.33, 2.09)	
		p-value [a]		0.6892	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful improvement is defined as a change from baseline ≤ -10 for EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global quality of life (QoL) domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 2 of 3

Table 14.2.18.7.1.1.1.4
EORTC QLQ-C30 Global QoL - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Improvement
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics		Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Europe, the Middle East and Africa	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25		N	81	38
	Number of subjects with clinically meaningful improvement at Week 25		n	23	7
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful improvement at Week 25 (observed case)		%	23/81 (28.4%)	7/38 (18.4%)
		RR (95% CI)[a]		1.54 (0.73, 3.27)	
		p-value [a]		0.2601	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful improvement is defined as a change from baseline ≤ -10 for EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global quality of life (QoL) domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 3 of 3

Table 14.2.18.7.1.1.1.4
EORTC QLQ-C30 Global QoL - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Improvement
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
	P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups	p-value [b]	0.3075	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful improvement is defined as a change from baseline ≤ -10 for EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global quality of life (QoL) domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 1 of 3

Table 14.2.18.7.1.1.10.4
EORTC QLQ-C30 Dyspnea - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Improvement
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics		Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
North America	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25		N	29	15
	Number of subjects with clinically meaningful improvement at Week 25		n	6	3
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful improvement at Week 25 (observed case)		%	6/29 (20.7%)	3/15 (20.0%)
		RR (95% CI)[a]		1.03 (0.30, 3.57)	
		p-value [a]		0.9572	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful improvement is defined as a change from baseline ≤ -10 for EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global quality of life (QoL) domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Table 14.2.18.7.1.1.10.4
EORTC QLQ-C30 Dyspnea - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Improvement
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics		Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Europe, the Middle East and Africa	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25		N	77	39
	Number of subjects with clinically meaningful improvement at Week 25		n	18	13
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful improvement at Week 25 (observed case)		%	18/77 (23.4%)	13/39 (33.3%)
		RR (95% CI)[a]		0.70 (0.38, 1.28)	
		p-value [a]		0.2468	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful improvement is defined as a change from baseline ≤ -10 for EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global quality of life (QoL) domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30 Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 3 of 3

Table 14.2.18.7.1.1.10.4
EORTC QLQ-C30 Dyspnea - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Improvement
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
	P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups	p-value [b]	0.5797	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful improvement is defined as a change from baseline ≤ -10 for EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global quality of life (QoL) domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 1 of 3

Table 14.2.18.7.1.1.11.4
EORTC QLQ-C30 Insomnia - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Improvement
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
North America	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25	N	29	15
	Number of subjects with clinically meaningful improvement at Week 25	n	7	6
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful improvement at Week 25 (observed case)	%	7/29 (24.1%)	6/15 (40.0%)
		RR (95% CI)[a]	0.60 (0.25, 1.48)	
		p-value [a]	0.2685	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful improvement is defined as a change from baseline ≤ -10 for EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global quality of life (QoL) domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 2 of 3

Table 14.2.18.7.1.1.11.4
EORTC QLQ-C30 Insomnia - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Improvement
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics		Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Europe, the Middle East and Africa	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25		N	79	39
	Number of subjects with clinically meaningful improvement at Week 25		n	20	12
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful improvement at Week 25 (observed case)		%	20/79 (25.3%)	12/39 (30.8%)
		RR (95% CI)[a]		0.82 (0.45, 1.51)	
		p-value [a]		0.5269	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful improvement is defined as a change from baseline ≤ -10 for EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global quality of life (QoL) domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 3 of 3

Table 14.2.18.7.1.1.11.4
EORTC QLQ-C30 Insomnia - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Improvement
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
	P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups	p-value [b]	0.5735	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful improvement is defined as a change from baseline ≤ -10 for EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global quality of life (QoL) domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 1 of 3

Table 14.2.18.7.1.1.12.4
EORTC QLQ-C30 Appetite Loss - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Improvement
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics		Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
North America	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25		N	29	14
	Number of subjects with clinically meaningful improvement at Week 25		n	6	1
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful improvement at Week 25 (observed case)		%	6/29 (20.7%)	1/14 (7.1%)
		RR (95% CI)[a]		2.90 (0.38, 21.81)	
		p-value [a]		0.3018	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful improvement is defined as a change from baseline ≤ -10 for EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global quality of life (QoL) domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Table 14.2.18.7.1.1.12.4
EORTC QLQ-C30 Appetite Loss - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Improvement
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics		Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Europe, the Middle East and Africa	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25		N	80	39
	Number of subjects with clinically meaningful improvement at Week 25		n	16	8
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful improvement at Week 25 (observed case)		%	16/80 (20.0%)	8/39 (20.5%)
		RR (95% CI)[a]		0.98 (0.46, 2.08)	
		p-value [a]		0.9478	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful improvement is defined as a change from baseline ≤ -10 for EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global quality of life (QoL) domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30 Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 3 of 3

Table 14.2.18.7.1.1.12.4
EORTC QLQ-C30 Appetite Loss - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Improvement
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
	P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups	p-value [b]	0.3223	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful improvement is defined as a change from baseline ≤ -10 for EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global quality of life (QoL) domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 1 of 3

Table 14.2.18.7.1.1.13.4
EORTC QLQ-C30 Constipation - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Improvement
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics		Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
North America	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25		N	29	15
	Number of subjects with clinically meaningful improvement at Week 25		n	7	3
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful improvement at Week 25 (observed case)		%	7/29 (24.1%)	3/15 (20.0%)
		RR (95% CI)[a]		1.21 (0.36, 4.01)	
		p-value [a]		0.7588	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful improvement is defined as a change from baseline ≤ -10 for EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global quality of life (QoL) domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 2 of 3

Table 14.2.18.7.1.1.13.4
EORTC QLQ-C30 Constipation - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Improvement
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Europe, the Middle East and Africa	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25	N	81	38
	Number of subjects with clinically meaningful improvement at Week 25	n	24	10
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful improvement at Week 25 (observed case)	%	24/81 (29.6%)	10/38 (26.3%)
		RR (95% CI)[a]	1.13 (0.60, 2.11)	
		p-value [a]	0.7117	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful improvement is defined as a change from baseline ≤ -10 for EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global quality of life (QoL) domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 3 of 3

Table 14.2.18.7.1.1.13.4
EORTC QLQ-C30 Constipation - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Improvement
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
	P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups	p-value [b]	0.9200	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful improvement is defined as a change from baseline ≤ -10 for EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global quality of life (QoL) domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 1 of 3

Table 14.2.18.7.1.1.14.4
EORTC QLQ-C30 Diarrhea - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Improvement
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics		Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
North America	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25		N	29	15
	Number of subjects with clinically meaningful improvement at Week 25		n	5	2
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful improvement at Week 25 (observed case)		%	5/29 (17.2%)	2/15 (13.3%)
		RR (95% CI)[a]		1.29 (0.28, 5.89)	
		p-value [a]		0.7398	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful improvement is defined as a change from baseline ≤ -10 for EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global quality of life (QoL) domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 2 of 3

Table 14.2.18.7.1.1.14.4
EORTC QLQ-C30 Diarrhea - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Improvement
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Europe, the Middle East and Africa	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25	N	81	38
	Number of subjects with clinically meaningful improvement at Week 25	n	6	4
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful improvement at Week 25 (observed case)	%	6/81 (7.4%)	4/38 (10.5%)
		RR (95% CI)[a]	0.70 (0.21, 2.35)	
		p-value [a]	0.5676	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful improvement is defined as a change from baseline ≤ -10 for EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global quality of life (QoL) domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 3 of 3

Table 14.2.18.7.1.1.14.4
EORTC QLQ-C30 Diarrhea - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Improvement
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
	P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups	p-value [b]	0.5382	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful improvement is defined as a change from baseline ≤ -10 for EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global quality of life (QoL) domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 1 of 3

Table 14.2.18.7.1.1.15.4
EORTC QLQ-C30 Financial Difficulties – Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Improvement
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics		Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
North America	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25		N	29	15
	Number of subjects with clinically meaningful improvement at Week 25		n	4	3
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful improvement at Week 25 (observed case)		%	4/29 (13.8%)	3/15 (20.0%)
		RR (95% CI)[a]		0.69 (0.18, 2.69)	
		p-value [a]		0.5926	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful improvement is defined as a change from baseline ≤ -10 for EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global quality of life (QoL) domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation Cutoff Date: 26NOV2020
Protocol: ACE-536-MDS-001 Page 2 of 3

Table 14.2.18.7.1.1.15.4
EORTC QLQ-C30 Financial Difficulties - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Improvement
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics		Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Europe, the Middle East and Africa	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25		N	79	38
	Number of subjects with clinically meaningful improvement at Week 25		n	9	6
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful improvement at Week 25 (observed case)		%	9/79 (11.4%)	6/38 (15.8%)
		RR (95% CI)[a]		0.72 (0.28, 1.88)	
		p-value [a]		0.5042	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful improvement is defined as a change from baseline ≤ -10 for EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global quality of life (QoL) domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30 Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 3 of 3

Table 14.2.18.7.1.1.15.4
EORTC QLQ-C30 Financial Difficulties – Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Improvement
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
	P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups	p-value [b]	0.9576	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful improvement is defined as a change from baseline ≤ -10 for EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global quality of life (QoL) domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 1 of 3

Table 14.2.18.7.1.1.2.4
EORTC QLQ-C30 Physical Functioning – Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Improvement
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
North America	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25	N	29	15
	Number of subjects with clinically meaningful improvement at Week 25	n	8	6
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful improvement at Week 25 (observed case)	%	8/29 (27.6%)	6/15 (40.0%)
		RR (95% CI)[a]	0.69 (0.29, 1.62)	
		p-value [a]	0.3946	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful improvement is defined as a change from baseline ≤ -10 for EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global quality of life (QoL) domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation Cutoff Date: 26NOV2020
Protocol: ACE-536-MDS-001 Page 2 of 3

Table 14.2.18.7.1.1.2.4
EORTC QLQ-C30 Physical Functioning - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Improvement
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Europe, the Middle East and Africa	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25	N	81	39
	Number of subjects with clinically meaningful improvement at Week 25	n	17	12
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful improvement at Week 25 (observed case)	%	17/81 (21.0%)	12/39 (30.8%)
		RR (95% CI)[a]	0.68 (0.36, 1.28)	
		p-value [a]	0.2359	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful improvement is defined as a change from baseline ≤ -10 for EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global quality of life (QoL) domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30 Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 3 of 3

Table 14.2.18.7.1.1.2.4
EORTC QLQ-C30 Physical Functioning - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Improvement
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
	P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups	p-value [b]	0.9838	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful improvement is defined as a change from baseline ≤ -10 for EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global quality of life (QoL) domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 1 of 3

Table 14.2.18.7.1.1.3.4
EORTC QLQ-C30 Role Functioning - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Improvement
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
North America	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25	N	29	15
	Number of subjects with clinically meaningful improvement at Week 25	n	9	4
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful improvement at Week 25 (observed case)	%	9/29 (31.0%)	4/15 (26.7%)
		RR (95% CI)[a]	1.16 (0.43, 3.16)	
		p-value [a]	0.7661	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful improvement is defined as a change from baseline ≤ -10 for EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global quality of life (QoL) domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 2 of 3

Table 14.2.18.7.1.1.3.4
EORTC QLQ-C30 Role Functioning – Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Improvement
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics		Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Europe, the Middle East and Africa	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25		N	81	39
	Number of subjects with clinically meaningful improvement at Week 25		n	21	14
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful improvement at Week 25 (observed case)		%	21/81 (25.9%)	14/39 (35.9%)
		RR (95% CI)[a]		0.72 (0.41, 1.26)	
		p-value [a]		0.2530	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful improvement is defined as a change from baseline ≤ -10 for EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global quality of life (QoL) domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 3 of 3

Table 14.2.18.7.1.1.3.4
EORTC QLQ-C30 Role Functioning - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Improvement
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
	P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups	p-value [b]	0.4139	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful improvement is defined as a change from baseline ≤ -10 for EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global quality of life (QoL) domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 1 of 3

Table 14.2.18.7.1.1.4.4
EORTC QLQ-C30 Cognitive Functioning - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Improvement
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
North America	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25	N	29	15
	Number of subjects with clinically meaningful improvement at Week 25	n	6	4
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful improvement at Week 25 (observed case)	%	6/29 (20.7%)	4/15 (26.7%)
		RR (95% CI)[a]	0.78 (0.26, 2.33)	
		p-value [a]	0.6514	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful improvement is defined as a change from baseline ≤ -10 for EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global quality of life (QoL) domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation Cutoff Date: 26NOV2020
Protocol: ACE-536-MDS-001 Page 2 of 3

Table 14.2.18.7.1.1.4.4
EORTC QLQ-C30 Cognitive Functioning – Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Improvement
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Europe, the Middle East and Africa	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25	N	81	38
	Number of subjects with clinically meaningful improvement at Week 25	n	23	10
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful improvement at Week 25 (observed case)	%	23/81 (28.4%)	10/38 (26.3%)
		RR (95% CI)[a]	1.08 (0.57, 2.04)	
		p-value [a]	0.8143	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful improvement is defined as a change from baseline ≤ -10 for EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global quality of life (QoL) domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30 Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 3 of 3

Table 14.2.18.7.1.1.4.4
EORTC QLQ-C30 Cognitive Functioning - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Improvement
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
	P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups	p-value [b]	0.6109	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful improvement is defined as a change from baseline ≤ -10 for EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global quality of life (QoL) domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 1 of 3

Table 14.2.18.7.1.1.5.4
EORTC QLQ-C30 Emotional Functioning - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Improvement
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
North America	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25	N	29	15
	Number of subjects with clinically meaningful improvement at Week 25	n	3	4
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful improvement at Week 25 (observed case)	%	3/29 (10.3%)	4/15 (26.7%)
		RR (95% CI)[a]	0.39 (0.10, 1.51)	
		p-value [a]	0.1727	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful improvement is defined as a change from baseline ≤ -10 for EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global quality of life (QoL) domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 2 of 3

Table 14.2.18.7.1.1.5.4
EORTC QLQ-C30 Emotional Functioning – Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Improvement
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics		Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Europe, the Middle East and Africa	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25		N	81	38
	Number of subjects with clinically meaningful improvement at Week 25		n	15	7
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful improvement at Week 25 (observed case)		%	15/81 (18.5%)	7/38 (18.4%)
		RR (95% CI)[a]		1.01 (0.45, 2.26)	
		p-value [a]		0.9898	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful improvement is defined as a change from baseline ≤ -10 for EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global quality of life (QoL) domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 3 of 3

Table 14.2.18.7.1.1.5.4
EORTC QLQ-C30 Emotional Functioning - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Improvement
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
	P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups	p-value [b]	0.2387	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful improvement is defined as a change from baseline ≤ -10 for EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global quality of life (QoL) domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 1 of 3

Table 14.2.18.7.1.1.6.4
EORTC QLQ-C30 Social Functioning - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Improvement
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
North America	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25	N	29	15
	Number of subjects with clinically meaningful improvement at Week 25	n	5	3
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful improvement at Week 25 (observed case)	%	5/29 (17.2%)	3/15 (20.0%)
		RR (95% CI)[a]	0.86 (0.24, 3.13)	
		p-value [a]	0.8214	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful improvement is defined as a change from baseline ≤ -10 for EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global quality of life (QoL) domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 2 of 3

Table 14.2.18.7.1.1.6.4
EORTC QLQ-C30 Social Functioning - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Improvement
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics		Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Europe, the Middle East and Africa	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25		N	81	38
	Number of subjects with clinically meaningful improvement at Week 25		n	21	13
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful improvement at Week 25 (observed case)		%	21/81 (25.9%)	13/38 (34.2%)
		RR (95% CI)[a]		0.76 (0.43, 1.35)	
		p-value [a]		0.3440	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful improvement is defined as a change from baseline ≤ -10 for EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global quality of life (QoL) domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 3 of 3

Table 14.2.18.7.1.1.6.4
EORTC QLQ-C30 Social Functioning - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Improvement
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
	P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups	p-value [b]	0.8579	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful improvement is defined as a change from baseline ≤ -10 for EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global quality of life (QoL) domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 1 of 3

Table 14.2.18.7.1.1.7.4
EORTC QLQ-C30 Fatigue - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Improvement
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics		Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
North America	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25		N	29	15
	Number of subjects with clinically meaningful improvement at Week 25		n	7	5
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful improvement at Week 25 (observed case)		%	7/29 (24.1%)	5/15 (33.3%)
		RR (95% CI)[a]		0.72 (0.28, 1.90)	
		p-value [a]		0.5115	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful improvement is defined as a change from baseline ≤ -10 for EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global quality of life (QoL) domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 2 of 3

Table 14.2.18.7.1.1.7.4
EORTC QLQ-C30 Fatigue - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Improvement
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics		Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Europe, the Middle East and Africa	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25		N	80	39
	Number of subjects with clinically meaningful improvement at Week 25		n	25	19
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful improvement at Week 25 (observed case)		%	25/80 (31.3%)	19/39 (48.7%)
		RR (95% CI)[a]		0.64 (0.41, 1.01)	
		p-value [a]		0.0571	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful improvement is defined as a change from baseline ≤ -10 for EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global quality of life (QoL) domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 3 of 3

Table 14.2.18.7.1.1.7.4
EORTC QLQ-C30 Fatigue - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Improvement
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
	P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups	p-value [b]	0.8237	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful improvement is defined as a change from baseline ≤ -10 for EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global quality of life (QoL) domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 1 of 3

Table 14.2.18.7.1.1.8.4
EORTC QLQ-C30 Nausea Vomiting - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Improvement
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
North America	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25	N	29	15
	Number of subjects with clinically meaningful improvement at Week 25	n	5	2
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful improvement at Week 25 (observed case)	%	5/29 (17.2%)	2/15 (13.3%)
		RR (95% CI)[a]	1.29 (0.28, 5.89)	
		p-value [a]	0.7398	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful improvement is defined as a change from baseline ≤ -10 for EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global quality of life (QoL) domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 2 of 3

Table 14.2.18.7.1.1.8.4
EORTC QLQ-C30 Nausea Vomiting - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Improvement
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics		Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Europe, the Middle East and Africa	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25		N	81	39
	Number of subjects with clinically meaningful improvement at Week 25		n	12	3
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful improvement at Week 25 (observed case)		%	12/81 (14.8%)	3/39 (7.7%)
		RR (95% CI)[a]		1.93 (0.58, 6.43)	
		p-value [a]		0.2868	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful improvement is defined as a change from baseline ≤ -10 for EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global quality of life (QoL) domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 3 of 3

Table 14.2.18.7.1.1.8.4
EORTC QLQ-C30 Nausea Vomiting - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Improvement
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
	P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups	p-value [b]	0.6870	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful improvement is defined as a change from baseline ≤ -10 for EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global quality of life (QoL) domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 1 of 3

Table 14.2.18.7.1.1.9.4
EORTC QLQ-C30 Pain - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Improvement
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
North America	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25	N	29	15
	Number of subjects with clinically meaningful improvement at Week 25	n	8	2
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful improvement at Week 25 (observed case)	%	8/29 (27.6%)	2/15 (13.3%)
		RR (95% CI)[a]	2.07 (0.50, 8.55)	
		p-value [a]	0.3151	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful improvement is defined as a change from baseline ≤ -10 for EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global quality of life (QoL) domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 2 of 3

Table 14.2.18.7.1.1.9.4
EORTC QLQ-C30 Pain - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Improvement
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics		Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Europe, the Middle East and Africa	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25		N	80	39
	Number of subjects with clinically meaningful improvement at Week 25		n	17	12
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful improvement at Week 25 (observed case)		%	17/80 (21.3%)	12/39 (30.8%)
		RR (95% CI)[a]		0.69 (0.37, 1.30)	
		p-value [a]		0.2511	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful improvement is defined as a change from baseline ≤ -10 for EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global quality of life (QoL) domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 3 of 3

Table 14.2.18.7.1.1.9.4
EORTC QLQ-C30 Pain – Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Improvement
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
	P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups	p-value [b]	0.1661	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful improvement is defined as a change from baseline ≤ -10 for EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global quality of life (QoL) domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 1 of 3

Table 14.2.18.7.1.1.1.5
EORTC QLQ-C30 Global QoL - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Improvement
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics		Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
MDS WHO classification at baseline MDS RCMD	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25		N	104	51
	Number of subjects with clinically meaningful improvement at Week 25		n	29	12
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful improvement at Week 25 (observed case)		%	29/104 (27.9%)	12/51 (23.5%)
		RR (95% CI)[a]		1.19 (0.66, 2.12)	
		p-value [a]		0.5683	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful improvement is defined as a change from baseline ≤ -10 for EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global quality of life (QoL) domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 2 of 3

Table 14.2.18.7.1.1.1.5
EORTC QLQ-C30 Global QoL - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Improvement
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
MDS WHO classification at baseline MDS RARS	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25	N	5	2
	Number of subjects with clinically meaningful improvement at Week 25	n	1	0
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful improvement at Week 25 (observed case)	%	1/5 (20.0%)	0/2 (0.0%)
		RR (95% CI)[a]	NE (NE, NE)	
		p-value [a]	NE	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful improvement is defined as a change from baseline ≤ -10 for EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global quality of life (QoL) domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 3 of 3

Table 14.2.18.7.1.1.1.5
EORTC QLQ-C30 Global QoL - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Improvement
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
	P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups	p-value [b]	NE	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful improvement is defined as a change from baseline ≤ -10 for EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global quality of life (QoL) domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 1 of 3

Table 14.2.18.7.1.1.10.5
EORTC QLQ-C30 Dyspnea - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Improvement
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics		Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
MDS WHO classification at baseline MDS RCMD	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25		N	100	52
	Number of subjects with clinically meaningful improvement at Week 25		n	21	16
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful improvement at Week 25 (observed case)		%	21/100 (21.0%)	16/52 (30.8%)
		RR (95% CI)[a]		0.68 (0.39, 1.19)	
		p-value [a]		0.1792	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful improvement is defined as a change from baseline ≤ -10 for EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global quality of life (QoL) domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 2 of 3

Table 14.2.18.7.1.1.10.5
EORTC QLQ-C30 Dyspnea - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Improvement
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
MDS WHO classification at baseline MDS RARS	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25	N	5	2
	Number of subjects with clinically meaningful improvement at Week 25	n	2	0
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful improvement at Week 25 (observed case)	%	2/5 (40.0%)	0/2 (0.0%)
		RR (95% CI)[a]	NE (NE, NE)	
		p-value [a]	NE	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful improvement is defined as a change from baseline ≤ -10 for EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global quality of life (QoL) domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 3 of 3

Table 14.2.18.7.1.1.10.5
EORTC QLQ-C30 Dyspnea - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Improvement
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
	P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups	p-value [b]	NE	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful improvement is defined as a change from baseline ≤ -10 for EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global quality of life (QoL) domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 1 of 3

Table 14.2.18.7.1.1.11.5
EORTC QLQ-C30 Insomnia - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Improvement
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics		Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
MDS WHO classification at baseline MDS RCMD	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25		N	102	52
	Number of subjects with clinically meaningful improvement at Week 25		n	26	16
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful improvement at Week 25 (observed case)		%	26/102 (25.5%)	16/52 (30.8%)
		RR (95% CI)[a]		0.83 (0.49, 1.40)	
		p-value [a]		0.4828	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful improvement is defined as a change from baseline ≤ -10 for EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global quality of life (QoL) domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 2 of 3

Table 14.2.18.7.1.1.11.5
EORTC QLQ-C30 Insomnia - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Improvement
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
MDS WHO classification at baseline MDS RARS	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25	N	5	2
	Number of subjects with clinically meaningful improvement at Week 25	n	0	2
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful improvement at Week 25 (observed case)	%	0/5 (0.0%)	2/2 (100.0%)
		RR (95% CI)[a]	0.00 (NE, NE)	
		p-value [a]	NE	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful improvement is defined as a change from baseline ≤ -10 for EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global quality of life (QoL) domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 3 of 3

Table 14.2.18.7.1.1.11.5
EORTC QLQ-C30 Insomnia - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Improvement
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
	P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups	p-value [b]	NE	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful improvement is defined as a change from baseline ≤ -10 for EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global quality of life (QoL) domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 1 of 3

Table 14.2.18.7.1.1.12.5
EORTC QLQ-C30 Appetite Loss - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Improvement
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics		Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
MDS WHO classification at baseline MDS RCMD	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25		N	103	52
	Number of subjects with clinically meaningful improvement at Week 25		n	22	9
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful improvement at Week 25 (observed case)		%	22/103 (21.4%)	9/52 (17.3%)
		RR (95% CI)[a]		1.23 (0.61, 2.49)	
		p-value [a]		0.5560	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful improvement is defined as a change from baseline ≤ -10 for EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global quality of life (QoL) domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Table 14.2.18.7.1.1.12.5
EORTC QLQ-C30 Appetite Loss - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Improvement
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
MDS WHO classification at baseline MDS RARS	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25	N	5	1
	Number of subjects with clinically meaningful improvement at Week 25		0	0
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful improvement at Week 25 (observed case)	%	0/5 (0.0%)	0/1 (0.0%)
		RR (95% CI)[a]	NE (NE, NE)	
		p-value [a]	NE	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful improvement is defined as a change from baseline ≤ -10 for EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global quality of life (QoL) domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30 Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 3 of 3

Table 14.2.18.7.1.1.12.5
EORTC QLQ-C30 Appetite Loss - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Improvement
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
	P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups	p-value [b]	NE	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful improvement is defined as a change from baseline ≤ -10 for EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global quality of life (QoL) domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 1 of 3

Table 14.2.18.7.1.1.13.5
EORTC QLQ-C30 Constipation – Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Improvement
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics		Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
MDS WHO classification at baseline MDS RCMD	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25		N	104	51
	Number of subjects with clinically meaningful improvement at Week 25		n	31	13
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful improvement at Week 25 (observed case)		%	31/104 (29.8%)	13/51 (25.5%)
		RR (95% CI)[a]		1.17 (0.67, 2.04)	
		p-value [a]		0.5800	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful improvement is defined as a change from baseline ≤ -10 for EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global quality of life (QoL) domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 2 of 3

Table 14.2.18.7.1.1.13.5
EORTC QLQ-C30 Constipation - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Improvement
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics		Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
MDS WHO classification at baseline MDS RARS	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25		N	5	2
	Number of subjects with clinically meaningful improvement at Week 25			0	0
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful improvement at Week 25 (observed case)		%	0/5 (0.0%)	0/2 (0.0%)
		RR (95% CI)[a]		NE (NE, NE)	
		p-value [a]		NE	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful improvement is defined as a change from baseline ≤ -10 for EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global quality of life (QoL) domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 3 of 3

Table 14.2.18.7.1.1.13.5
EORTC QLQ-C30 Constipation - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Improvement
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
	P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups	p-value [b]	NE	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful improvement is defined as a change from baseline ≤ -10 for EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global quality of life (QoL) domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 1 of 3

Table 14.2.18.7.1.1.14.5
EORTC QLQ-C30 Diarrhea - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Improvement
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics		Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
MDS WHO classification at baseline MDS RCMD	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25		N	104	51
	Number of subjects with clinically meaningful improvement at Week 25		n	11	6
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful improvement at Week 25 (observed case)		%	11/104 (10.6%)	6/51 (11.8%)
		RR (95% CI)[a]		0.90 (0.35, 2.29)	
		p-value [a]		0.8238	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful improvement is defined as a change from baseline ≤ -10 for EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global quality of life (QoL) domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 2 of 3

Table 14.2.18.7.1.1.14.5
EORTC QLQ-C30 Diarrhea - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Improvement
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics		Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
MDS WHO classification at baseline MDS RARS	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25		N	5	2
	Number of subjects with clinically meaningful improvement at Week 25			0	0
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful improvement at Week 25 (observed case)		%	0/5 (0.0%)	0/2 (0.0%)
		RR (95% CI)[a]		NE (NE, NE)	
		p-value [a]		NE	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful improvement is defined as a change from baseline ≤ -10 for EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global quality of life (QoL) domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 3 of 3

Table 14.2.18.7.1.1.14.5
EORTC QLQ-C30 Diarrhea - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Improvement
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
	P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups	p-value [b]	NE	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful improvement is defined as a change from baseline ≤ -10 for EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global quality of life (QoL) domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 1 of 3

Table 14.2.18.7.1.1.15.5
EORTC QLQ-C30 Financial Difficulties – Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Improvement
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics		Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
MDS WHO classification at baseline MDS RCMD	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25		N	102	51
	Number of subjects with clinically meaningful improvement at Week 25		n	13	9
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful improvement at Week 25 (observed case)		%	13/102 (12.7%)	9/51 (17.6%)
		RR (95% CI)[a]		0.72 (0.33, 1.58)	
		p-value [a]		0.4139	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful improvement is defined as a change from baseline ≤ -10 for EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global quality of life (QoL) domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 2 of 3

Table 14.2.18.7.1.1.15.5
EORTC QLQ-C30 Financial Difficulties - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Improvement
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics		Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
MDS WHO classification at baseline MDS RARS	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25		N	5	2
	Number of subjects with clinically meaningful improvement at Week 25			0	0
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful improvement at Week 25 (observed case)		%	0/5 (0.0%)	0/2 (0.0%)
		RR (95% CI)[a]		NE (NE, NE)	
		p-value [a]		NE	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful improvement is defined as a change from baseline ≤ -10 for EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global quality of life (QoL) domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation Cutoff Date: 26NOV2020
Protocol: ACE-536-MDS-001 Page 3 of 3

Table 14.2.18.7.1.1.15.5
EORTC QLQ-C30 Financial Difficulties - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Improvement
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
	P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups	p-value [b]	NE	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful improvement is defined as a change from baseline ≤ -10 for EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global quality of life (QoL) domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30 Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 1 of 3

Table 14.2.18.7.1.1.2.5
EORTC QLQ-C30 Physical Functioning - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Improvement
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
MDS WHO classification at baseline MDS RCMD	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25	N	104	52
	Number of subjects with clinically meaningful improvement at Week 25	n	22	18
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful improvement at Week 25 (observed case)	%	22/104 (21.2%)	18/52 (34.6%)
		RR (95% CI)[a]	0.61 (0.36, 1.03)	
		p-value [a]	0.0668	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful improvement is defined as a change from baseline ≤ -10 for EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global quality of life (QoL) domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 2 of 3

Table 14.2.18.7.1.1.2.5
EORTC QLQ-C30 Physical Functioning - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Improvement
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
MDS WHO classification at baseline MDS RARS	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25	N	5	2
	Number of subjects with clinically meaningful improvement at Week 25	n	2	0
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful improvement at Week 25 (observed case)	%	2/5 (40.0%)	0/2 (0.0%)
		RR (95% CI)[a]	NE (NE, NE)	
		p-value [a]	NE	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful improvement is defined as a change from baseline ≤ -10 for EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global quality of life (QoL) domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 3 of 3

Table 14.2.18.7.1.1.2.5
EORTC QLQ-C30 Physical Functioning - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Improvement
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
	P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups	p-value [b]	NE	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful improvement is defined as a change from baseline ≤ -10 for EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global quality of life (QoL) domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 1 of 3

Table 14.2.18.7.1.1.3.5
EORTC QLQ-C30 Role Functioning - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Improvement
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
MDS WHO classification at baseline MDS RCMD	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25	N	104	52
	Number of subjects with clinically meaningful improvement at Week 25	n	28	18
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful improvement at Week 25 (observed case)	%	28/104 (26.9%)	18/52 (34.6%)
		RR (95% CI)[a]	0.78 (0.48, 1.27)	
		p-value [a]	0.3145	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful improvement is defined as a change from baseline ≤ -10 for EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global quality of life (QoL) domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Table 14.2.18.7.1.1.3.5
EORTC QLQ-C30 Role Functioning - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Improvement
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
MDS WHO classification at baseline MDS RARS	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25	N	5	2
	Number of subjects with clinically meaningful improvement at Week 25	n	2	0
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful improvement at Week 25 (observed case)	%	2/5 (40.0%)	0/2 (0.0%)
		RR (95% CI)[a]	NE (NE, NE)	
		p-value [a]	NE	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful improvement is defined as a change from baseline ≤ -10 for EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global quality of life (QoL) domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30 Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 3 of 3

Table 14.2.18.7.1.1.3.5
EORTC QLQ-C30 Role Functioning - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Improvement
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
	P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups	p-value [b]	NE	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful improvement is defined as a change from baseline ≤ -10 for EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global quality of life (QoL) domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 1 of 3

Table 14.2.18.7.1.1.4.5
EORTC QLQ-C30 Cognitive Functioning - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Improvement
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
MDS WHO classification at baseline MDS RCMD	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25	N	104	51
	Number of subjects with clinically meaningful improvement at Week 25	n	27	13
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful improvement at Week 25 (observed case)	%	27/104 (26.0%)	13/51 (25.5%)
		RR (95% CI)[a]	1.02 (0.58, 1.80)	
		p-value [a]	0.9498	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful improvement is defined as a change from baseline ≤ -10 for EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global quality of life (QoL) domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 2 of 3

Table 14.2.18.7.1.1.4.5
EORTC QLQ-C30 Cognitive Functioning – Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Improvement
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
MDS WHO classification at baseline MDS RARS	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25	N	5	2
	Number of subjects with clinically meaningful improvement at Week 25	n	1	1
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful improvement at Week 25 (observed case)	%	1/5 (20.0%)	1/2 (50.0%)
		RR (95% CI)[a]	0.40 (0.04, 3.74)	
		p-value [a]	0.4216	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful improvement is defined as a change from baseline ≤ -10 for EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global quality of life (QoL) domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 3 of 3

Table 14.2.18.7.1.1.4.5
EORTC QLQ-C30 Cognitive Functioning - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Improvement
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
	P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups	p-value [b]	0.4271	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful improvement is defined as a change from baseline ≤ -10 for EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global quality of life (QoL) domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 1 of 3

Table 14.2.18.7.1.1.5.5
EORTC QLQ-C30 Emotional Functioning - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Improvement
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
MDS WHO classification at baseline MDS RCMD	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25	N	104	51
	Number of subjects with clinically meaningful improvement at Week 25	n	18	11
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful improvement at Week 25 (observed case)	%	18/104 (17.3%)	11/51 (21.6%)
		RR (95% CI)[a]	0.80 (0.41, 1.57)	
		p-value [a]	0.5204	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful improvement is defined as a change from baseline ≤ -10 for EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global quality of life (QoL) domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 2 of 3

Table 14.2.18.7.1.1.5.5
EORTC QLQ-C30 Emotional Functioning – Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Improvement
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics		Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
MDS WHO classification at baseline MDS RARS	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25		N	5	2
	Number of subjects with clinically meaningful improvement at Week 25			0	0
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful improvement at Week 25 (observed case)		%	0/5 (0.0%)	0/2 (0.0%)
		RR (95% CI)[a]		NE (NE, NE)	
		p-value [a]		NE	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful improvement is defined as a change from baseline ≤ -10 for EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global quality of life (QoL) domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation Cutoff Date: 26NOV2020
Protocol: ACE-536-MDS-001 Page 3 of 3

Table 14.2.18.7.1.1.5.5
EORTC QLQ-C30 Emotional Functioning - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Improvement
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
	P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups	p-value [b]	NE	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful improvement is defined as a change from baseline ≤ -10 for EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global quality of life (QoL) domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30 Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 1 of 3

Table 14.2.18.7.1.1.6.5
EORTC QLQ-C30 Social Functioning - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Improvement
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics		Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
MDS WHO classification at baseline MDS RCMD	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25		N	104	51
	Number of subjects with clinically meaningful improvement at Week 25		n	25	16
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful improvement at Week 25 (observed case)		%	25/104 (24.0%)	16/51 (31.4%)
		RR (95% CI)[a]		0.77 (0.45, 1.30)	
		p-value [a]		0.3253	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful improvement is defined as a change from baseline ≤ -10 for EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global quality of life (QoL) domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 2 of 3

Table 14.2.18.7.1.1.6.5
EORTC QLQ-C30 Social Functioning - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Improvement
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
MDS WHO classification at baseline MDS RARS	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25	N	5	2
	Number of subjects with clinically meaningful improvement at Week 25	n	1	0
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful improvement at Week 25 (observed case)	%	1/5 (20.0%)	0/2 (0.0%)
		RR (95% CI)[a]	NE (NE, NE)	
		p-value [a]	NE	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful improvement is defined as a change from baseline ≤ -10 for EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global quality of life (QoL) domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 3 of 3

Table 14.2.18.7.1.1.6.5
EORTC QLQ-C30 Social Functioning - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Improvement
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
	P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups	p-value [b]	NE	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful improvement is defined as a change from baseline ≤ -10 for EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global quality of life (QoL) domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 1 of 3

Table 14.2.18.7.1.1.7.5
EORTC QLQ-C30 Fatigue - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Improvement
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics		Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
MDS WHO classification at baseline MDS RCMD	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25		N	103	52
	Number of subjects with clinically meaningful improvement at Week 25		n	29	24
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful improvement at Week 25 (observed case)		%	29/103 (28.2%)	24/52 (46.2%)
		RR (95% CI)[a]		0.61 (0.40, 0.93)	
		p-value [a]		0.0229	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful improvement is defined as a change from baseline ≤ -10 for EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global quality of life (QoL) domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 2 of 3

Table 14.2.18.7.1.1.7.5
EORTC QLQ-C30 Fatigue - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Improvement
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics		Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
MDS WHO classification at baseline MDS RARS	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25		N	5	2
	Number of subjects with clinically meaningful improvement at Week 25		n	2	0
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful improvement at Week 25 (observed case)		%	2/5 (40.0%)	0/2 (0.0%)
		RR (95% CI)[a]		NE (NE, NE)	
		p-value [a]		NE	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful improvement is defined as a change from baseline ≤ -10 for EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global quality of life (QoL) domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 3 of 3

Table 14.2.18.7.1.1.7.5
EORTC QLQ-C30 Fatigue - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Improvement
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
	P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups	p-value [b]	NE	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful improvement is defined as a change from baseline ≤ -10 for EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global quality of life (QoL) domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 1 of 3

Table 14.2.18.7.1.1.8.5
EORTC QLQ-C30 Nausea Vomiting - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Improvement
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics		Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
MDS WHO classification at baseline MDS RCMD	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25		N	104	52
	Number of subjects with clinically meaningful improvement at Week 25		n	15	5
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful improvement at Week 25 (observed case)		%	15/104 (14.4%)	5/52 (9.6%)
		RR (95% CI)[a]		1.50 (0.58, 3.90)	
		p-value [a]		0.4057	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful improvement is defined as a change from baseline ≤ -10 for EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global quality of life (QoL) domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 2 of 3

Table 14.2.18.7.1.1.8.5
EORTC QLQ-C30 Nausea Vomiting - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Improvement
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics		Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
MDS WHO classification at baseline MDS RARS	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25		N	5	2
	Number of subjects with clinically meaningful improvement at Week 25		n	1	0
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful improvement at Week 25 (observed case)		%	1/5 (20.0%)	0/2 (0.0%)
		RR (95% CI)[a]		NE (NE, NE)	
		p-value [a]		NE	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful improvement is defined as a change from baseline ≤ -10 for EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global quality of life (QoL) domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 3 of 3

Table 14.2.18.7.1.1.8.5
EORTC QLQ-C30 Nausea Vomiting - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Improvement
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
	P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups	p-value [b]	NE	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful improvement is defined as a change from baseline ≤ -10 for EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global quality of life (QoL) domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 1 of 3

Table 14.2.18.7.1.1.9.5
EORTC QLQ-C30 Pain - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Improvement
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics		Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
MDS WHO classification at baseline MDS RCMD	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25		N	103	52
	Number of subjects with clinically meaningful improvement at Week 25		n	25	14
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful improvement at Week 25 (observed case)		%	25/103 (24.3%)	14/52 (26.9%)
		RR (95% CI)[a]		0.90 (0.51, 1.58)	
		p-value [a]		0.7181	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful improvement is defined as a change from baseline ≤ -10 for EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global quality of life (QoL) domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 2 of 3

Table 14.2.18.7.1.1.9.5
EORTC QLQ-C30 Pain - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Improvement
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics		Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
MDS WHO classification at baseline MDS RARS	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25		N	5	2
	Number of subjects with clinically meaningful improvement at Week 25			0	0
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful improvement at Week 25 (observed case)		%	0/5 (0.0%)	0/2 (0.0%)
		RR (95% CI)[a]		NE (NE, NE)	
		p-value [a]		NE	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful improvement is defined as a change from baseline ≤ -10 for EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global quality of life (QoL) domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 3 of 3

Table 14.2.18.7.1.1.9.5
EORTC QLQ-C30 Pain – Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Improvement
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
	P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups	p-value [b]	NE	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful improvement is defined as a change from baseline ≤ -10 for EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global quality of life (QoL) domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 1 of 4

Table 14.2.18.7.1.1.1.6
EORTC QLQ-C30 Global QoL - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Improvement
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics		Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Time since initial diagnosis at baseline ≤ 2 years	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25		N	31	12
	Number of subjects with clinically meaningful improvement at Week 25		n	7	2
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful improvement at Week 25 (observed case)		%	7/31 (22.6%)	2/12 (16.7%)
		RR (95% CI)[a]		1.35 (0.33, 5.62)	
		p-value [a]		0.6758	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful improvement is defined as a change from baseline ≤ -10 for EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global quality of life (QoL) domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 2 of 4

Table 14.2.18.7.1.1.1.6
EORTC QLQ-C30 Global QoL - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Improvement
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Time since initial diagnosis at baseline >2 to 5 years	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25	N	45	23
	Number of subjects with clinically meaningful improvement at Week 25	n	19	5
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful improvement at Week 25 (observed case)	%	19/45 (42.2%)	5/23 (21.7%)
		RR (95% CI)[a]	1.94 (0.83, 4.53)	
		p-value [a]	0.1247	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful improvement is defined as a change from baseline ≤ -10 for EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global quality of life (QoL) domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 3 of 4

Table 14.2.18.7.1.1.1.6
EORTC QLQ-C30 Global QoL - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Improvement
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics		Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Time since initial diagnosis at baseline > 5 years	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25		N	34	18
	Number of subjects with clinically meaningful improvement at Week 25		n	5	5
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful improvement at Week 25 (observed case)		%	5/34 (14.7%)	5/18 (27.8%)
		RR (95% CI)[a]		0.53 (0.18, 1.59)	
		p-value [a]		0.2572	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful improvement is defined as a change from baseline ≤ -10 for EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global quality of life (QoL) domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 4 of 4

Table 14.2.18.7.1.1.1.6
EORTC QLQ-C30 Global QoL - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Improvement
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
	P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups	p-value [b]	0.1836	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful improvement is defined as a change from baseline ≤ -10 for EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global quality of life (QoL) domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 1 of 4

Table 14.2.18.7.1.1.10.6
EORTC QLQ-C30 Dyspnea - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Improvement
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics		Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Time since initial diagnosis at baseline ≤ 2 years	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25		N	31	12
	Number of subjects with clinically meaningful improvement at Week 25		n	7	2
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful improvement at Week 25 (observed case)		%	7/31 (22.6%)	2/12 (16.7%)
		RR (95% CI)[a]		1.35 (0.33, 5.62)	
		p-value [a]		0.6758	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful improvement is defined as a change from baseline ≤ -10 for EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global quality of life (QoL) domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 2 of 4

Table 14.2.18.7.1.1.10.6
EORTC QLQ-C30 Dyspnea - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Improvement
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics		Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Time since initial diagnosis at baseline >2 to 5 years	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25		N	42	24
	Number of subjects with clinically meaningful improvement at Week 25		n	11	12
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful improvement at Week 25 (observed case)		%	11/42 (26.2%)	12/24 (50.0%)
		RR (95% CI)[a]		0.52 (0.27, 1.00)	
		p-value [a]		0.0499	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful improvement is defined as a change from baseline ≤ -10 for EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global quality of life (QoL) domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 3 of 4

Table 14.2.18.7.1.1.10.6
EORTC QLQ-C30 Dyspnea - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Improvement
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics		Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Time since initial diagnosis at baseline > 5 years	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25		N	33	18
	Number of subjects with clinically meaningful improvement at Week 25		n	6	2
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful improvement at Week 25 (observed case)		%	6/33 (18.2%)	2/18 (11.1%)
		RR (95% CI)[a]		1.64 (0.37, 7.29)	
		p-value [a]		0.5181	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful improvement is defined as a change from baseline ≤ -10 for EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global quality of life (QoL) domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 4 of 4

Table 14.2.18.7.1.1.10.6
EORTC QLQ-C30 Dyspnea - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Improvement
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
	P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups	p-value [b]	0.2416	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful improvement is defined as a change from baseline ≤ -10 for EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global quality of life (QoL) domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 1 of 4

Table 14.2.18.7.1.1.11.6
EORTC QLQ-C30 Insomnia - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Improvement
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics		Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Time since initial diagnosis at baseline ≤ 2 years	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25		N	30	12
	Number of subjects with clinically meaningful improvement at Week 25		n	6	3
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful improvement at Week 25 (observed case)		%	6/30 (20.0%)	3/12 (25.0%)
		RR (95% CI)[a]		0.80 (0.24, 2.69)	
		p-value [a]		0.7185	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful improvement is defined as a change from baseline ≤ -10 for EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global quality of life (QoL) domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 2 of 4

Table 14.2.18.7.1.1.11.6
EORTC QLQ-C30 Insomnia - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Improvement
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics		Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Time since initial diagnosis at baseline >2 to 5 years	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25		N	44	24
	Number of subjects with clinically meaningful improvement at Week 25		n	14	10
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful improvement at Week 25 (observed case)		%	14/44 (31.8%)	10/24 (41.7%)
		RR (95% CI)[a]		0.76 (0.40, 1.45)	
		p-value [a]		0.4098	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful improvement is defined as a change from baseline ≤ -10 for EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global quality of life (QoL) domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 3 of 4

Table 14.2.18.7.1.1.11.6
EORTC QLQ-C30 Insomnia - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Improvement
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Time since initial diagnosis at baseline > 5 years	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25	N	34	18
	Number of subjects with clinically meaningful improvement at Week 25	n	7	5
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful improvement at Week 25 (observed case)	%	7/34 (20.6%)	5/18 (27.8%)
		RR (95% CI)[a]	0.74 (0.27, 2.01)	
		p-value [a]	0.5553	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful improvement is defined as a change from baseline ≤ -10 for EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global quality of life (QoL) domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 4 of 4

Table 14.2.18.7.1.1.11.6
EORTC QLQ-C30 Insomnia - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Improvement
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
	P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups	p-value [b]	0.9955	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful improvement is defined as a change from baseline ≤ -10 for EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global quality of life (QoL) domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 1 of 4

Table 14.2.18.7.1.1.12.6
EORTC QLQ-C30 Appetite Loss - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Improvement
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics		Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Time since initial diagnosis at baseline ≤ 2 years	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25		N	31	11
	Number of subjects with clinically meaningful improvement at Week 25		n	10	1
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful improvement at Week 25 (observed case)		%	10/31 (32.3%)	1/11 (9.1%)
		RR (95% CI)[a]		3.55 (0.51, 24.62)	
		p-value [a]		0.2000	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful improvement is defined as a change from baseline ≤ -10 for EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global quality of life (QoL) domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 2 of 4

Table 14.2.18.7.1.1.12.6
EORTC QLQ-C30 Appetite Loss - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Improvement
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Time since initial diagnosis at baseline >2 to 5 years	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25	N	45	24
	Number of subjects with clinically meaningful improvement at Week 25	n	10	7
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful improvement at Week 25 (observed case)	%	10/45 (22.2%)	7/24 (29.2%)
		RR (95% CI)[a]	0.76 (0.33, 1.75)	
		p-value [a]	0.5204	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful improvement is defined as a change from baseline ≤ -10 for EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global quality of life (QoL) domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 3 of 4

Table 14.2.18.7.1.1.12.6
EORTC QLQ-C30 Appetite Loss - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Improvement
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Time since initial diagnosis at baseline > 5 years	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25	N	33	18
	Number of subjects with clinically meaningful improvement at Week 25	n	2	1
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful improvement at Week 25 (observed case)	%	2/33 (6.1%)	1/18 (5.6%)
		RR (95% CI)[a]	1.09 (0.11, 11.22)	
		p-value [a]	0.9417	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful improvement is defined as a change from baseline ≤ -10 for EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global quality of life (QoL) domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 4 of 4

Table 14.2.18.7.1.1.12.6
EORTC QLQ-C30 Appetite Loss - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Improvement
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
	P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups	p-value [b]	0.3575	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful improvement is defined as a change from baseline ≤ -10 for EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global quality of life (QoL) domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 1 of 4

Table 14.2.18.7.1.1.13.6
EORTC QLQ-C30 Constipation - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Improvement
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Time since initial diagnosis at baseline ≤ 2 years	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25	N	31	12
	Number of subjects with clinically meaningful improvement at Week 25	n	11	2
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful improvement at Week 25 (observed case)	%	11/31 (35.5%)	2/12 (16.7%)
		RR (95% CI)[a]	2.13 (0.55, 8.22)	
		p-value [a]	0.2730	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful improvement is defined as a change from baseline ≤ -10 for EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global quality of life (QoL) domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Table 14.2.18.7.1.1.13.6
EORTC QLQ-C30 Constipation - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Improvement
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Time since initial diagnosis at baseline >2 to 5 years	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25	N	45	23
	Number of subjects with clinically meaningful improvement at Week 25	n	10	6
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful improvement at Week 25 (observed case)	%	10/45 (22.2%)	6/23 (26.1%)
		RR (95% CI)[a]	0.85 (0.35, 2.05)	
		p-value [a]	0.7206	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful improvement is defined as a change from baseline ≤ -10 for EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global quality of life (QoL) domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30 Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 3 of 4

Table 14.2.18.7.1.1.13.6
EORTC QLQ-C30 Constipation - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Improvement
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics		Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Time since initial diagnosis at baseline > 5 years	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25		N	34	18
	Number of subjects with clinically meaningful improvement at Week 25		n	10	5
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful improvement at Week 25 (observed case)		%	10/34 (29.4%)	5/18 (27.8%)
		RR (95% CI)[a]		1.06 (0.43, 2.63)	
		p-value [a]		0.9019	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful improvement is defined as a change from baseline ≤ -10 for EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global quality of life (QoL) domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 4 of 4

Table 14.2.18.7.1.1.13.6
EORTC QLQ-C30 Constipation - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Improvement
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
	P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups	p-value [b]	0.5355	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful improvement is defined as a change from baseline ≤ -10 for EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global quality of life (QoL) domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 1 of 4

Table 14.2.18.7.1.1.14.6
EORTC QLQ-C30 Diarrhea - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Improvement
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics		Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Time since initial diagnosis at baseline ≤ 2 years	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25		N	31	12
	Number of subjects with clinically meaningful improvement at Week 25		n	5	3
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful improvement at Week 25 (observed case)		%	5/31 (16.1%)	3/12 (25.0%)
		RR (95% CI)[a]		0.65 (0.18, 2.29)	
		p-value [a]		0.4977	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful improvement is defined as a change from baseline ≤ -10 for EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global quality of life (QoL) domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Table 14.2.18.7.1.1.14.6
EORTC QLQ-C30 Diarrhea - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Improvement
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics		Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Time since initial diagnosis at baseline >2 to 5 years	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25		N	45	23
	Number of subjects with clinically meaningful improvement at Week 25		n	4	2
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful improvement at Week 25 (observed case)		%	4/45 (8.9%)	2/23 (8.7%)
		RR (95% CI)[a]		1.02 (0.20, 5.17)	
		p-value [a]		0.9788	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful improvement is defined as a change from baseline ≤ -10 for EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global quality of life (QoL) domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30 Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 3 of 4

Table 14.2.18.7.1.1.14.6
EORTC QLQ-C30 Diarrhea - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Improvement
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Time since initial diagnosis at baseline > 5 years	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25	N	34	18
	Number of subjects with clinically meaningful improvement at Week 25	n	2	1
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful improvement at Week 25 (observed case)	%	2/34 (5.9%)	1/18 (5.6%)
		RR (95% CI)[a]	1.06 (0.10, 10.90)	
		p-value [a]	0.9617	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful improvement is defined as a change from baseline ≤ -10 for EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global quality of life (QoL) domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 4 of 4

Table 14.2.18.7.1.1.14.6
EORTC QLQ-C30 Diarrhea - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Improvement
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
	P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups	p-value [b]	0.8809	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful improvement is defined as a change from baseline ≤ -10 for EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global quality of life (QoL) domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 1 of 4

Table 14.2.18.7.1.1.15.6
EORTC QLQ-C30 Financial Difficulties – Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Improvement
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Time since initial diagnosis at baseline ≤ 2 years	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25	N	30	12
	Number of subjects with clinically meaningful improvement at Week 25	n	3	2
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful improvement at Week 25 (observed case)	%	3/30 (10.0%)	2/12 (16.7%)
		RR (95% CI)[a]	0.60 (0.11, 3.15)	
		p-value [a]	0.5462	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful improvement is defined as a change from baseline ≤ -10 for EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global quality of life (QoL) domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation Cutoff Date: 26NOV2020
Protocol: ACE-536-MDS-001 Page 2 of 4

Table 14.2.18.7.1.1.15.6
EORTC QLQ-C30 Financial Difficulties - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Improvement
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Time since initial diagnosis at baseline >2 to 5 years	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25	N	45	23
	Number of subjects with clinically meaningful improvement at Week 25	n	8	6
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful improvement at Week 25 (observed case)	%	8/45 (17.8%)	6/23 (26.1%)
		RR (95% CI)[a]	0.68 (0.27, 1.73)	
		p-value [a]	0.4198	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful improvement is defined as a change from baseline ≤ -10 for EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global quality of life (QoL) domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30 Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation Cutoff Date: 26NOV2020
Protocol: ACE-536-MDS-001 Page 3 of 4

Table 14.2.18.7.1.1.15.6
EORTC QLQ-C30 Financial Difficulties - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Improvement
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics		Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Time since initial diagnosis at baseline > 5 years	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25		N	33	18
	Number of subjects with clinically meaningful improvement at Week 25		n	2	1
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful improvement at Week 25 (observed case)		%	2/33 (6.1%)	1/18 (5.6%)
		RR (95% CI)[a]		1.09 (0.11, 11.22)	
		p-value [a]		0.9417	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful improvement is defined as a change from baseline ≤ -10 for EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global quality of life (QoL) domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30 Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation Cutoff Date: 26NOV2020
Protocol: ACE-536-MDS-001 Page 4 of 4

Table 14.2.18.7.1.1.15.6
EORTC QLQ-C30 Financial Difficulties - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Improvement
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
	P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups	p-value [b]	0.9160	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful improvement is defined as a change from baseline ≤ -10 for EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global quality of life (QoL) domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30 Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 1 of 4

Table 14.2.18.7.1.1.2.6
EORTC QLQ-C30 Physical Functioning – Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Improvement
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics		Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Time since initial diagnosis at baseline ≤ 2 years	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25		N	31	12
	Number of subjects with clinically meaningful improvement at Week 25		n	7	4
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful improvement at Week 25 (observed case)		%	7/31 (22.6%)	4/12 (33.3%)
		RR (95% CI)[a]		0.68 (0.24, 1.90)	
		p-value [a]		0.4595	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful improvement is defined as a change from baseline ≤ -10 for EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global quality of life (QoL) domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 2 of 4

Table 14.2.18.7.1.1.2.6
EORTC QLQ-C30 Physical Functioning - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Improvement
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Time since initial diagnosis at baseline >2 to 5 years	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25	N	45	24
	Number of subjects with clinically meaningful improvement at Week 25	n	14	10
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful improvement at Week 25 (observed case)	%	14/45 (31.1%)	10/24 (41.7%)
		RR (95% CI)[a]	0.75 (0.39, 1.42)	
		p-value [a]	0.3730	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful improvement is defined as a change from baseline ≤ -10 for EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global quality of life (QoL) domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 3 of 4

Table 14.2.18.7.1.1.2.6
EORTC QLQ-C30 Physical Functioning - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Improvement
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Time since initial diagnosis at baseline > 5 years	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25	N	34	18
	Number of subjects with clinically meaningful improvement at Week 25	n	4	4
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful improvement at Week 25 (observed case)	%	4/34 (11.8%)	4/18 (22.2%)
		RR (95% CI)[a]	0.53 (0.15, 1.87)	
		p-value [a]	0.3235	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful improvement is defined as a change from baseline ≤ -10 for EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global quality of life (QoL) domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 4 of 4

Table 14.2.18.7.1.1.2.6
EORTC QLQ-C30 Physical Functioning - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Improvement
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
	P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups	p-value [b]	0.8922	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful improvement is defined as a change from baseline ≤ -10 for EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global quality of life (QoL) domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 1 of 4

Table 14.2.18.7.1.1.3.6
EORTC QLQ-C30 Role Functioning - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Improvement
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Time since initial diagnosis at baseline ≤ 2 years	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25	N	31	12
	Number of subjects with clinically meaningful improvement at Week 25	n	7	2
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful improvement at Week 25 (observed case)	%	7/31 (22.6%)	2/12 (16.7%)
		RR (95% CI)[a]	1.35 (0.33, 5.62)	
		p-value [a]	0.6758	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful improvement is defined as a change from baseline ≤ -10 for EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global quality of life (QoL) domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 2 of 4

Table 14.2.18.7.1.1.3.6
EORTC QLQ-C30 Role Functioning - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Improvement
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Time since initial diagnosis at baseline >2 to 5 years	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25	N	45	24
	Number of subjects with clinically meaningful improvement at Week 25	n	17	11
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful improvement at Week 25 (observed case)	%	17/45 (37.8%)	11/24 (45.8%)
		RR (95% CI)[a]	0.82 (0.46, 1.46)	
		p-value [a]	0.5094	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful improvement is defined as a change from baseline ≤ -10 for EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global quality of life (QoL) domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 3 of 4

Table 14.2.18.7.1.1.3.6
EORTC QLQ-C30 Role Functioning - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Improvement
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Time since initial diagnosis at baseline > 5 years	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25	N	34	18
	Number of subjects with clinically meaningful improvement at Week 25	n	6	5
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful improvement at Week 25 (observed case)	%	6/34 (17.6%)	5/18 (27.8%)
		RR (95% CI)[a]	0.64 (0.22, 1.80)	
		p-value [a]	0.3927	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful improvement is defined as a change from baseline ≤ -10 for EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global quality of life (QoL) domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 4 of 4

Table 14.2.18.7.1.1.3.6
EORTC QLQ-C30 Role Functioning - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Improvement
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
	P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups	p-value [b]	0.7015	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful improvement is defined as a change from baseline ≤ -10 for EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global quality of life (QoL) domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 1 of 4

Table 14.2.18.7.1.1.4.6
EORTC QLQ-C30 Cognitive Functioning - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Improvement
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Time since initial diagnosis at baseline ≤ 2 years	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25	N	31	12
	Number of subjects with clinically meaningful improvement at Week 25	n	8	4
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful improvement at Week 25 (observed case)	%	8/31 (25.8%)	4/12 (33.3%)
		RR (95% CI)[a]	0.77 (0.29, 2.10)	
		p-value [a]	0.6153	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful improvement is defined as a change from baseline ≤ -10 for EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global quality of life (QoL) domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation Cutoff Date: 26NOV2020
Protocol: ACE-536-MDS-001 Page 2 of 4

Table 14.2.18.7.1.1.4.6
EORTC QLQ-C30 Cognitive Functioning – Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Improvement
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Time since initial diagnosis at baseline >2 to 5 years	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25	N	45	23
	Number of subjects with clinically meaningful improvement at Week 25	n	15	7
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful improvement at Week 25 (observed case)	%	15/45 (33.3%)	7/23 (30.4%)
		RR (95% CI)[a]	1.10 (0.52, 2.30)	
		p-value [a]	0.8104	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful improvement is defined as a change from baseline ≤ -10 for EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global quality of life (QoL) domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30 Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation Cutoff Date: 26NOV2020
Protocol: ACE-536-MDS-001 Page 3 of 4

Table 14.2.18.7.1.1.4.6
EORTC QLQ-C30 Cognitive Functioning – Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Improvement
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Time since initial diagnosis at baseline > 5 years	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25	N	34	18
	Number of subjects with clinically meaningful improvement at Week 25	n	6	3
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful improvement at Week 25 (observed case)	%	6/34 (17.6%)	3/18 (16.7%)
		RR (95% CI)[a]	1.06 (0.30, 3.74)	
		p-value [a]	0.9293	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful improvement is defined as a change from baseline ≤ -10 for EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global quality of life (QoL) domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30 Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation Cutoff Date: 26NOV2020
Protocol: ACE-536-MDS-001 Page 4 of 4

Table 14.2.18.7.1.1.4.6
EORTC QLQ-C30 Cognitive Functioning - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Improvement
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
	P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups	p-value [b]	0.8545	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful improvement is defined as a change from baseline ≤ -10 for EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global quality of life (QoL) domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30 Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 1 of 4

Table 14.2.18.7.1.1.5.6
EORTC QLQ-C30 Emotional Functioning - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Improvement
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Time since initial diagnosis at baseline ≤ 2 years	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25	N	31	12
	Number of subjects with clinically meaningful improvement at Week 25	n	3	3
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful improvement at Week 25 (observed case)	%	3/31 (9.7%)	3/12 (25.0%)
		RR (95% CI)[a]	0.39 (0.09, 1.66)	
		p-value [a]	0.2011	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful improvement is defined as a change from baseline ≤ -10 for EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global quality of life (QoL) domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation Cutoff Date: 26NOV2020
Protocol: ACE-536-MDS-001 Page 2 of 4

Table 14.2.18.7.1.1.5.6
EORTC QLQ-C30 Emotional Functioning – Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Improvement
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Time since initial diagnosis at baseline >2 to 5 years	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25	N	45	23
	Number of subjects with clinically meaningful improvement at Week 25	n	11	5
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful improvement at Week 25 (observed case)	%	11/45 (24.4%)	5/23 (21.7%)
		RR (95% CI)[a]	1.12 (0.44, 2.85)	
		p-value [a]	0.8048	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful improvement is defined as a change from baseline ≤ -10 for EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global quality of life (QoL) domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30 Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation Cutoff Date: 26NOV2020
Protocol: ACE-536-MDS-001 Page 3 of 4

Table 14.2.18.7.1.1.5.6
EORTC QLQ-C30 Emotional Functioning – Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Improvement
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics		Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Time since initial diagnosis at baseline > 5 years	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25		N	34	18
	Number of subjects with clinically meaningful improvement at Week 25		n	4	3
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful improvement at Week 25 (observed case)		%	4/34 (11.8%)	3/18 (16.7%)
		RR (95% CI)[a]		0.71 (0.18, 2.82)	
		p-value [a]		0.6217	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful improvement is defined as a change from baseline ≤ -10 for EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global quality of life (QoL) domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30 Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation Cutoff Date: 26NOV2020
Protocol: ACE-536-MDS-001 Page 4 of 4

Table 14.2.18.7.1.1.5.6
EORTC QLQ-C30 Emotional Functioning - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Improvement
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
	P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups	p-value [b]	0.4719	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful improvement is defined as a change from baseline ≤ -10 for EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global quality of life (QoL) domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30 Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 1 of 4

Table 14.2.18.7.1.1.6.6
EORTC QLQ-C30 Social Functioning - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Improvement
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Time since initial diagnosis at baseline ≤ 2 years	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25	N	31	12
	Number of subjects with clinically meaningful improvement at Week 25	n	7	5
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful improvement at Week 25 (observed case)	%	7/31 (22.6%)	5/12 (41.7%)
		RR (95% CI)[a]	0.54 (0.21, 1.38)	
		p-value [a]	0.1988	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful improvement is defined as a change from baseline ≤ -10 for EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global quality of life (QoL) domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Table 14.2.18.7.1.1.6.6
EORTC QLQ-C30 Social Functioning - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Improvement
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Time since initial diagnosis at baseline >2 to 5 years	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25	N	45	23
	Number of subjects with clinically meaningful improvement at Week 25	n	14	9
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful improvement at Week 25 (observed case)	%	14/45 (31.1%)	9/23 (39.1%)
		RR (95% CI)[a]	0.80 (0.41, 1.55)	
		p-value [a]	0.5023	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful improvement is defined as a change from baseline ≤ -10 for EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global quality of life (QoL) domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30 Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 3 of 4

Table 14.2.18.7.1.1.6.6
EORTC QLQ-C30 Social Functioning - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Improvement
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics		Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Time since initial diagnosis at baseline > 5 years	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25		N	34	18
	Number of subjects with clinically meaningful improvement at Week 25		n	5	2
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful improvement at Week 25 (observed case)		%	5/34 (14.7%)	2/18 (11.1%)
		RR (95% CI)[a]		1.32 (0.28, 6.16)	
		p-value [a]		0.7208	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful improvement is defined as a change from baseline ≤ -10 for EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global quality of life (QoL) domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 4 of 4

Table 14.2.18.7.1.1.6.6
EORTC QLQ-C30 Social Functioning - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Improvement
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
	P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups	p-value [b]	0.6010	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful improvement is defined as a change from baseline ≤ -10 for EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global quality of life (QoL) domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 1 of 4

Table 14.2.18.7.1.1.7.6
EORTC QLQ-C30 Fatigue - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Improvement
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics		Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Time since initial diagnosis at baseline ≤ 2 years	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25		N	31	12
	Number of subjects with clinically meaningful improvement at Week 25		n	7	4
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful improvement at Week 25 (observed case)		%	7/31 (22.6%)	4/12 (33.3%)
		RR (95% CI)[a]		0.68 (0.24, 1.90)	
		p-value [a]		0.4595	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful improvement is defined as a change from baseline ≤ -10 for EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global quality of life (QoL) domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 2 of 4

Table 14.2.18.7.1.1.7.6
EORTC QLQ-C30 Fatigue - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Improvement
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics		Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Time since initial diagnosis at baseline >2 to 5 years	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25		N	44	24
	Number of subjects with clinically meaningful improvement at Week 25		n	18	14
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful improvement at Week 25 (observed case)		%	18/44 (40.9%)	14/24 (58.3%)
		RR (95% CI)[a]		0.70 (0.43, 1.15)	
		p-value [a]		0.1561	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful improvement is defined as a change from baseline ≤ -10 for EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global quality of life (QoL) domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 3 of 4

Table 14.2.18.7.1.1.7.6
EORTC QLQ-C30 Fatigue - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Improvement
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics		Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Time since initial diagnosis at baseline > 5 years	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25		N	34	18
	Number of subjects with clinically meaningful improvement at Week 25		n	7	6
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful improvement at Week 25 (observed case)		%	7/34 (20.6%)	6/18 (33.3%)
		RR (95% CI)[a]		0.62 (0.24, 1.56)	
		p-value [a]		0.3092	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful improvement is defined as a change from baseline ≤ -10 for EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global quality of life (QoL) domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 4 of 4

Table 14.2.18.7.1.1.7.6
EORTC QLQ-C30 Fatigue - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Improvement
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
	P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups	p-value [b]	0.9722	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful improvement is defined as a change from baseline ≤ -10 for EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global quality of life (QoL) domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 1 of 4

Table 14.2.18.7.1.1.8.6
EORTC QLQ-C30 Nausea Vomiting - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Improvement
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Time since initial diagnosis at baseline ≤ 2 years	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25	N	31	12
	Number of subjects with clinically meaningful improvement at Week 25	n	8	2
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful improvement at Week 25 (observed case)	%	8/31 (25.8%)	2/12 (16.7%)
		RR (95% CI)[a]	1.55 (0.38, 6.27)	
		p-value [a]	0.5402	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful improvement is defined as a change from baseline ≤ -10 for EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global quality of life (QoL) domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation Cutoff Date: 26NOV2020
Protocol: ACE-536-MDS-001 Page 2 of 4

Table 14.2.18.7.1.1.8.6
EORTC QLQ-C30 Nausea Vomiting - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Improvement
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics		Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Time since initial diagnosis at baseline >2 to 5 years	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25		N	45	24
	Number of subjects with clinically meaningful improvement at Week 25		n	6	3
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful improvement at Week 25 (observed case)		%	6/45 (13.3%)	3/24 (12.5%)
		RR (95% CI)[a]		1.07 (0.29, 3.89)	
		p-value [a]		0.9221	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful improvement is defined as a change from baseline ≤ -10 for EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global quality of life (QoL) domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30 Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation Cutoff Date: 26NOV2020
Protocol: ACE-536-MDS-001 Page 3 of 4

Table 14.2.18.7.1.1.8.6
EORTC QLQ-C30 Nausea Vomiting - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Improvement
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics		Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Time since initial diagnosis at baseline > 5 years	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25		N	34	18
	Number of subjects with clinically meaningful improvement at Week 25		n	3	0
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful improvement at Week 25 (observed case)		%	3/34 (8.8%)	0/18 (0.0%)
		RR (95% CI)[a]		NE (NE, NE)	
		p-value [a]		NE	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful improvement is defined as a change from baseline ≤ -10 for EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global quality of life (QoL) domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30 Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 4 of 4

Table 14.2.18.7.1.1.8.6
EORTC QLQ-C30 Nausea Vomiting - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Improvement
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
	P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups	p-value [b]	0.7015	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful improvement is defined as a change from baseline ≤ -10 for EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global quality of life (QoL) domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 1 of 4

Table 14.2.18.7.1.1.9.6
EORTC QLQ-C30 Pain - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Improvement
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Time since initial diagnosis at baseline ≤ 2 years	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25	N	31	12
	Number of subjects with clinically meaningful improvement at Week 25	n	11	3
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful improvement at Week 25 (observed case)	%	11/31 (35.5%)	3/12 (25.0%)
		RR (95% CI)[a]	1.42 (0.48, 4.22)	
		p-value [a]	0.5285	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful improvement is defined as a change from baseline ≤ -10 for EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global quality of life (QoL) domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 2 of 4

Table 14.2.18.7.1.1.9.6
EORTC QLQ-C30 Pain - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Improvement
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics		Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Time since initial diagnosis at baseline >2 to 5 years	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25		N	44	24
	Number of subjects with clinically meaningful improvement at Week 25		n	9	8
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful improvement at Week 25 (observed case)		%	9/44 (20.5%)	8/24 (33.3%)
		RR (95% CI)[a]		0.61 (0.27, 1.38)	
		p-value [a]		0.2386	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful improvement is defined as a change from baseline ≤ -10 for EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global quality of life (QoL) domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 3 of 4

Table 14.2.18.7.1.1.9.6
EORTC QLQ-C30 Pain - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Improvement
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Time since initial diagnosis at baseline > 5 years	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25	N	34	18
	Number of subjects with clinically meaningful improvement at Week 25	n	5	3
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful improvement at Week 25 (observed case)	%	5/34 (14.7%)	3/18 (16.7%)
		RR (95% CI)[a]	0.88 (0.24, 3.28)	
		p-value [a]	0.8517	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful improvement is defined as a change from baseline ≤ -10 for EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global quality of life (QoL) domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 4 of 4

Table 14.2.18.7.1.1.9.6
EORTC QLQ-C30 Pain – Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Improvement
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
	P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups	p-value [b]	0.4793	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful improvement is defined as a change from baseline ≤ -10 for EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global quality of life (QoL) domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 1 of 3

Table 14.2.18.7.1.1.1.7
EORTC QLQ-C30 Global QoL - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Improvement
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
ECOG at baseline 0-1	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25	N	106	44
	Number of subjects with clinically meaningful improvement at Week 25	n	29	9
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful improvement at Week 25 (observed case)	%	29/106 (27.4%)	9/44 (20.5%)
		RR (95% CI)[a]	1.34 (0.69, 2.59)	
		p-value [a]	0.3879	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful improvement is defined as a change from baseline ≤ -10 for EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global quality of life (QoL) domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 2 of 3

Table 14.2.18.7.1.1.1.7
EORTC QLQ-C30 Global QoL - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Improvement
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
ECOG at baseline 2	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25	N	4	9
	Number of subjects with clinically meaningful improvement at Week 25	n	2	3
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful improvement at Week 25 (observed case)	%	2/4 (50.0%)	3/9 (33.3%)
		RR (95% CI)[a]	1.50 (0.39, 5.77)	
		p-value [a]	0.5552	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful improvement is defined as a change from baseline ≤ -10 for EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global quality of life (QoL) domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 3 of 3

Table 14.2.18.7.1.1.1.7
EORTC QLQ-C30 Global QoL - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Improvement
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
	P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups	p-value [b]	0.8809	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful improvement is defined as a change from baseline ≤ -10 for EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global quality of life (QoL) domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 1 of 3

Table 14.2.18.7.1.1.10.7
EORTC QLQ-C30 Dyspnea - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Improvement
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics		Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
ECOG at baseline 0-1	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25		N	102	45
	Number of subjects with clinically meaningful improvement at Week 25		n	23	13
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful improvement at Week 25 (observed case)		%	23/102 (22.5%)	13/45 (28.9%)
		RR (95% CI)[a]		0.78 (0.44, 1.40)	
		p-value [a]		0.4046	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful improvement is defined as a change from baseline ≤ -10 for EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global quality of life (QoL) domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 2 of 3

Table 14.2.18.7.1.1.10.7
EORTC QLQ-C30 Dyspnea - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Improvement
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
ECOG at baseline 2	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25	N	4	9
	Number of subjects with clinically meaningful improvement at Week 25	n	1	3
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful improvement at Week 25 (observed case)	%	1/4 (25.0%)	3/9 (33.3%)
		RR (95% CI)[a]	0.75 (0.11, 5.18)	
		p-value [a]	0.7705	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful improvement is defined as a change from baseline ≤ -10 for EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global quality of life (QoL) domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 3 of 3

Table 14.2.18.7.1.1.10.7
EORTC QLQ-C30 Dyspnea - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Improvement
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
	P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups	p-value [b]	0.9691	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful improvement is defined as a change from baseline ≤ -10 for EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global quality of life (QoL) domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 1 of 3

Table 14.2.18.7.1.1.11.7
EORTC QLQ-C30 Insomnia - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Improvement
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
ECOG at baseline 0-1	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25	N	104	45
	Number of subjects with clinically meaningful improvement at Week 25	n	26	15
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful improvement at Week 25 (observed case)	%	26/104 (25.0%)	15/45 (33.3%)
		RR (95% CI)[a]	0.75 (0.44, 1.27)	
		p-value [a]	0.2879	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful improvement is defined as a change from baseline ≤ -10 for EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global quality of life (QoL) domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 2 of 3

Table 14.2.18.7.1.1.11.7
EORTC QLQ-C30 Insomnia - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Improvement
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
ECOG at baseline 2	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25	N	4	9
	Number of subjects with clinically meaningful improvement at Week 25	n	1	3
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful improvement at Week 25 (observed case)	%	1/4 (25.0%)	3/9 (33.3%)
		RR (95% CI)[a]	0.75 (0.11, 5.18)	
		p-value [a]	0.7705	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful improvement is defined as a change from baseline ≤ -10 for EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global quality of life (QoL) domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 3 of 3

Table 14.2.18.7.1.1.11.7
EORTC QLQ-C30 Insomnia - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Improvement
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
	P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups	p-value [b]	1.0000	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful improvement is defined as a change from baseline ≤ -10 for EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global quality of life (QoL) domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 1 of 3

Table 14.2.18.7.1.1.12.7
EORTC QLQ-C30 Appetite Loss - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Improvement
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
ECOG at baseline 0-1	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25	N	105	44
	Number of subjects with clinically meaningful improvement at Week 25	n	20	6
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful improvement at Week 25 (observed case)	%	20/105 (19.0%)	6/44 (13.6%)
		RR (95% CI)[a]	1.40 (0.60, 3.24)	
		p-value [a]	0.4364	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful improvement is defined as a change from baseline ≤ -10 for EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global quality of life (QoL) domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 2 of 3

Table 14.2.18.7.1.1.12.7
EORTC QLQ-C30 Appetite Loss - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Improvement
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
ECOG at baseline 2	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25	N	4	9
	Number of subjects with clinically meaningful improvement at Week 25	n	2	3
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful improvement at Week 25 (observed case)	%	2/4 (50.0%)	3/9 (33.3%)
		RR (95% CI)[a]	1.50 (0.39, 5.77)	
		p-value [a]	0.5552	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful improvement is defined as a change from baseline ≤ -10 for EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global quality of life (QoL) domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 3 of 3

Table 14.2.18.7.1.1.12.7
EORTC QLQ-C30 Appetite Loss - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Improvement
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
	P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups	p-value [b]	0.9299	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful improvement is defined as a change from baseline ≤ -10 for EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global quality of life (QoL) domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 1 of 3

Table 14.2.18.7.1.1.13.7
EORTC QLQ-C30 Constipation - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Improvement
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
ECOG at baseline 0-1	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25	N	106	44
	Number of subjects with clinically meaningful improvement at Week 25	n	29	10
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful improvement at Week 25 (observed case)	%	29/106 (27.4%)	10/44 (22.7%)
		RR (95% CI)[a]	1.20 (0.64, 2.25)	
		p-value [a]	0.5621	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful improvement is defined as a change from baseline ≤ -10 for EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global quality of life (QoL) domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 2 of 3

Table 14.2.18.7.1.1.13.7
EORTC QLQ-C30 Constipation - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Improvement
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
ECOG at baseline 2	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25	N	4	9
	Number of subjects with clinically meaningful improvement at Week 25	n	2	3
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful improvement at Week 25 (observed case)	%	2/4 (50.0%)	3/9 (33.3%)
		RR (95% CI)[a]	1.50 (0.39, 5.77)	
		p-value [a]	0.5552	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful improvement is defined as a change from baseline ≤ -10 for EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global quality of life (QoL) domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 3 of 3

Table 14.2.18.7.1.1.13.7
EORTC QLQ-C30 Constipation - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Improvement
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
	P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups	p-value [b]	0.7716	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful improvement is defined as a change from baseline ≤ -10 for EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global quality of life (QoL) domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 1 of 3

Table 14.2.18.7.1.1.14.7
EORTC QLQ-C30 Diarrhea - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Improvement
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics		Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
ECOG at baseline 0-1	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25		N	106	44
	Number of subjects with clinically meaningful improvement at Week 25		n	11	4
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful improvement at Week 25 (observed case)		%	11/106 (10.4%)	4/44 (9.1%)
		RR (95% CI)[a]		1.14 (0.38, 3.39)	
		p-value [a]		0.8117	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful improvement is defined as a change from baseline ≤ -10 for EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global quality of life (QoL) domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 2 of 3

Table 14.2.18.7.1.1.14.7
EORTC QLQ-C30 Diarrhea - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Improvement
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
ECOG at baseline 2	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25	N	4	9
	Number of subjects with clinically meaningful improvement at Week 25	n	0	2
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful improvement at Week 25 (observed case)	%	0/4 (0.0%)	2/9 (22.2%)
		RR (95% CI)[a]	0.00 (NE, NE)	
		p-value [a]	NE	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful improvement is defined as a change from baseline ≤ -10 for EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global quality of life (QoL) domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 3 of 3

Table 14.2.18.7.1.1.14.7
EORTC QLQ-C30 Diarrhea - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Improvement
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
	P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups	p-value [b]	NE	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful improvement is defined as a change from baseline ≤ -10 for EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global quality of life (QoL) domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 1 of 3

Table 14.2.18.7.1.1.15.7
EORTC QLQ-C30 Financial Difficulties – Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Improvement
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics		Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
ECOG at baseline 0-1	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25		N	104	44
	Number of subjects with clinically meaningful improvement at Week 25		n	12	6
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful improvement at Week 25 (observed case)		%	12/104 (11.5%)	6/44 (13.6%)
		RR (95% CI)[a]		0.85 (0.34, 2.11)	
		p-value [a]		0.7203	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful improvement is defined as a change from baseline ≤ -10 for EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global quality of life (QoL) domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 2 of 3

Table 14.2.18.7.1.1.15.7
EORTC QLQ-C30 Financial Difficulties - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Improvement
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
ECOG at baseline 2	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25	N	4	9
	Number of subjects with clinically meaningful improvement at Week 25	n	1	3
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful improvement at Week 25 (observed case)	%	1/4 (25.0%)	3/9 (33.3%)
		RR (95% CI)[a]	0.75 (0.11, 5.18)	
		p-value [a]	0.7705	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful improvement is defined as a change from baseline ≤ -10 for EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global quality of life (QoL) domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 3 of 3

Table 14.2.18.7.1.1.15.7
EORTC QLQ-C30 Financial Difficulties - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Improvement
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
	P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups	p-value [b]	0.9119	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful improvement is defined as a change from baseline ≤ -10 for EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global quality of life (QoL) domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 1 of 3

Table 14.2.18.7.1.1.2.7
EORTC QLQ-C30 Physical Functioning - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Improvement
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
ECOG at baseline 0-1	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25	N	106	45
	Number of subjects with clinically meaningful improvement at Week 25	n	22	13
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful improvement at Week 25 (observed case)	%	22/106 (20.8%)	13/45 (28.9%)
		RR (95% CI)[a]	0.72 (0.40, 1.30)	
		p-value [a]	0.2723	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful improvement is defined as a change from baseline ≤ -10 for EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global quality of life (QoL) domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 2 of 3

Table 14.2.18.7.1.1.2.7
EORTC QLQ-C30 Physical Functioning - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Improvement
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
ECOG at baseline 2	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25	N	4	9
	Number of subjects with clinically meaningful improvement at Week 25	n	3	5
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful improvement at Week 25 (observed case)	%	3/4 (75.0%)	5/9 (55.6%)
		RR (95% CI)[a]	1.35 (0.60, 3.04)	
		p-value [a]	0.4696	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful improvement is defined as a change from baseline ≤ -10 for EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global quality of life (QoL) domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 3 of 3

Table 14.2.18.7.1.1.2.7
EORTC QLQ-C30 Physical Functioning - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Improvement
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
	P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups	p-value [b]	0.2186	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful improvement is defined as a change from baseline ≤ -10 for EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global quality of life (QoL) domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 1 of 3

Table 14.2.18.7.1.1.3.7
EORTC QLQ-C30 Role Functioning - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Improvement
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
ECOG at baseline 0-1	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25	N	106	45
	Number of subjects with clinically meaningful improvement at Week 25	n	27	13
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful improvement at Week 25 (observed case)	%	27/106 (25.5%)	13/45 (28.9%)
		RR (95% CI)[a]	0.88 (0.50, 1.55)	
		p-value [a]	0.6608	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful improvement is defined as a change from baseline ≤ -10 for EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global quality of life (QoL) domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 2 of 3

Table 14.2.18.7.1.1.3.7
EORTC QLQ-C30 Role Functioning - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Improvement
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
ECOG at baseline 2	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25	N	4	9
	Number of subjects with clinically meaningful improvement at Week 25	n	3	5
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful improvement at Week 25 (observed case)	%	3/4 (75.0%)	5/9 (55.6%)
		RR (95% CI)[a]	1.35 (0.60, 3.04)	
		p-value [a]	0.4696	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful improvement is defined as a change from baseline ≤ -10 for EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global quality of life (QoL) domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 3 of 3

Table 14.2.18.7.1.1.3.7
EORTC QLQ-C30 Role Functioning - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Improvement
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
	P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups	p-value [b]	0.3985	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful improvement is defined as a change from baseline ≤ -10 for EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global quality of life (QoL) domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 1 of 3

Table 14.2.18.7.1.1.4.7
EORTC QLQ-C30 Cognitive Functioning - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Improvement
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
ECOG at baseline 0-1	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25	N	106	44
	Number of subjects with clinically meaningful improvement at Week 25	n	27	9
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful improvement at Week 25 (observed case)	%	27/106 (25.5%)	9/44 (20.5%)
		RR (95% CI)[a]	1.25 (0.64, 2.43)	
		p-value [a]	0.5195	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful improvement is defined as a change from baseline ≤ -10 for EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global quality of life (QoL) domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 2 of 3

Table 14.2.18.7.1.1.4.7
EORTC QLQ-C30 Cognitive Functioning – Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Improvement
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
ECOG at baseline 2	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25	N	4	9
	Number of subjects with clinically meaningful improvement at Week 25	n	2	5
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful improvement at Week 25 (observed case)	%	2/4 (50.0%)	5/9 (55.6%)
		RR (95% CI)[a]	0.90 (0.29, 2.82)	
		p-value [a]	0.8564	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful improvement is defined as a change from baseline ≤ -10 for EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global quality of life (QoL) domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 3 of 3

Table 14.2.18.7.1.1.4.7
EORTC QLQ-C30 Cognitive Functioning - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Improvement
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
	P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups	p-value [b]	0.6302	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful improvement is defined as a change from baseline ≤ -10 for EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global quality of life (QoL) domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 1 of 3

Table 14.2.18.7.1.1.5.7
EORTC QLQ-C30 Emotional Functioning - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Improvement
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics		Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
ECOG at baseline 0-1	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25		N	106	44
	Number of subjects with clinically meaningful improvement at Week 25		n	17	8
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful improvement at Week 25 (observed case)		%	17/106 (16.0%)	8/44 (18.2%)
		RR (95% CI)[a]		0.88 (0.41, 1.89)	
		p-value [a]		0.7473	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful improvement is defined as a change from baseline ≤ -10 for EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global quality of life (QoL) domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 2 of 3

Table 14.2.18.7.1.1.5.7
EORTC QLQ-C30 Emotional Functioning – Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Improvement
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
ECOG at baseline 2	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25	N	4	9
	Number of subjects with clinically meaningful improvement at Week 25	n	1	3
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful improvement at Week 25 (observed case)	%	1/4 (25.0%)	3/9 (33.3%)
		RR (95% CI)[a]	0.75 (0.11, 5.18)	
		p-value [a]	0.7705	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful improvement is defined as a change from baseline ≤ -10 for EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global quality of life (QoL) domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 3 of 3

Table 14.2.18.7.1.1.5.7
EORTC QLQ-C30 Emotional Functioning - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Improvement
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
	P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups	p-value [b]	0.8784	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful improvement is defined as a change from baseline ≤ -10 for EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global quality of life (QoL) domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 1 of 3

Table 14.2.18.7.1.1.6.7
EORTC QLQ-C30 Social Functioning - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Improvement
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics		Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
ECOG at baseline 0-1	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25		N	106	44
	Number of subjects with clinically meaningful improvement at Week 25		n	25	13
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful improvement at Week 25 (observed case)		%	25/106 (23.6%)	13/44 (29.5%)
		RR (95% CI)[a]		0.80 (0.45, 1.41)	
		p-value [a]		0.4390	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful improvement is defined as a change from baseline ≤ -10 for EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global quality of life (QoL) domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 2 of 3

Table 14.2.18.7.1.1.6.7
EORTC QLQ-C30 Social Functioning - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Improvement
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
ECOG at baseline 2	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25	N	4	9
	Number of subjects with clinically meaningful improvement at Week 25	n	1	3
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful improvement at Week 25 (observed case)	%	1/4 (25.0%)	3/9 (33.3%)
		RR (95% CI)[a]	0.75 (0.11, 5.18)	
		p-value [a]	0.7705	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful improvement is defined as a change from baseline ≤ -10 for EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global quality of life (QoL) domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 3 of 3

Table 14.2.18.7.1.1.6.7
EORTC QLQ-C30 Social Functioning - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Improvement
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
	P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups	p-value [b]	0.9516	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful improvement is defined as a change from baseline ≤ -10 for EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global quality of life (QoL) domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 1 of 3

Table 14.2.18.7.1.1.7.7
EORTC QLQ-C30 Fatigue - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Improvement
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics		Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
ECOG at baseline 0-1	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25		N	105	45
	Number of subjects with clinically meaningful improvement at Week 25		n	30	17
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful improvement at Week 25 (observed case)		%	30/105 (28.6%)	17/45 (37.8%)
		RR (95% CI)[a]		0.76 (0.47, 1.22)	
		p-value [a]		0.2558	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful improvement is defined as a change from baseline ≤ -10 for EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global quality of life (QoL) domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 2 of 3

Table 14.2.18.7.1.1.7.7
EORTC QLQ-C30 Fatigue - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Improvement
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
ECOG at baseline 2	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25	N	4	9
	Number of subjects with clinically meaningful improvement at Week 25	n	2	7
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful improvement at Week 25 (observed case)	%	2/4 (50.0%)	7/9 (77.8%)
		RR (95% CI)[a]	0.64 (0.23, 1.82)	
		p-value [a]	0.4052	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful improvement is defined as a change from baseline ≤ -10 for EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global quality of life (QoL) domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 3 of 3

Table 14.2.18.7.1.1.7.7
EORTC QLQ-C30 Fatigue - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Improvement
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
	P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups	p-value [b]	0.7811	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful improvement is defined as a change from baseline ≤ -10 for EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global quality of life (QoL) domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 1 of 3

Table 14.2.18.7.1.1.8.7
EORTC QLQ-C30 Nausea Vomiting - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Improvement
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics		Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
ECOG at baseline 0-1	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25		N	106	45
	Number of subjects with clinically meaningful improvement at Week 25		n	16	3
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful improvement at Week 25 (observed case)		%	16/106 (15.1%)	3/45 (6.7%)
		RR (95% CI)[a]		2.26 (0.69, 7.39)	
		p-value [a]		0.1757	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful improvement is defined as a change from baseline ≤ -10 for EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global quality of life (QoL) domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 2 of 3

Table 14.2.18.7.1.1.8.7
EORTC QLQ-C30 Nausea Vomiting - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Improvement
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
ECOG at baseline 2	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25	N	4	9
	Number of subjects with clinically meaningful improvement at Week 25	n	1	2
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful improvement at Week 25 (observed case)	%	1/4 (25.0%)	2/9 (22.2%)
		RR (95% CI)[a]	1.13 (0.14, 9.11)	
		p-value [a]	0.9121	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful improvement is defined as a change from baseline ≤ -10 for EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global quality of life (QoL) domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 3 of 3

Table 14.2.18.7.1.1.8.7
EORTC QLQ-C30 Nausea Vomiting - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Improvement
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
	P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups	p-value [b]	0.5683	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful improvement is defined as a change from baseline ≤ -10 for EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global quality of life (QoL) domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 1 of 3

Table 14.2.18.7.1.1.9.7
EORTC QLQ-C30 Pain - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Improvement
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics		Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
ECOG at baseline 0-1	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25		N	105	45
	Number of subjects with clinically meaningful improvement at Week 25		n	22	14
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful improvement at Week 25 (observed case)		%	22/105 (21.0%)	14/45 (31.1%)
		RR (95% CI)[a]		0.67 (0.38, 1.19)	
		p-value [a]		0.1755	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful improvement is defined as a change from baseline ≤ -10 for EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global quality of life (QoL) domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 2 of 3

Table 14.2.18.7.1.1.9.7
EORTC QLQ-C30 Pain - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Improvement
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
ECOG at baseline 2	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25	N	4	9
	Number of subjects with clinically meaningful improvement at Week 25	n	3	0
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful improvement at Week 25 (observed case)	%	3/4 (75.0%)	0/9 (0.0%)
		RR (95% CI)[a]	NE (NE, NE)	
		p-value [a]	NE	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful improvement is defined as a change from baseline ≤ -10 for EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global quality of life (QoL) domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 3 of 3

Table 14.2.18.7.1.1.9.7
EORTC QLQ-C30 Pain - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Improvement
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
	P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups	p-value [b]	NE	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful improvement is defined as a change from baseline ≤ -10 for EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global quality of life (QoL) domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 1 of 4

Table 14.2.18.7.1.1.1.9
EORTC QLQ-C30 Global QoL - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Improvement
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics		Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Baseline transfusion burden < 4 RBC units/8 weeks	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25		N	36	14
	Number of subjects with clinically meaningful improvement at Week 25		n	11	2
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful improvement at Week 25 (observed case)		%	11/36 (30.6%)	2/14 (14.3%)
		RR (95% CI)[a]		2.14 (0.54, 8.45)	
		p-value [a]		0.2783	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful improvement is defined as a change from baseline ≤ -10 for EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global quality of life (QoL) domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Table 14.2.18.7.1.1.1.9
EORTC QLQ-C30 Global QoL - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Improvement
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics		Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Baseline transfusion burden 4-5 RBC units/8 weeks	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25		N	31	16
	Number of subjects with clinically meaningful improvement at Week 25		n	8	3
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful improvement at Week 25 (observed case)		%	8/31 (25.8%)	3/16 (18.8%)
		RR (95% CI)[a]		1.38 (0.42, 4.49)	
		p-value [a]		0.5963	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful improvement is defined as a change from baseline ≤ -10 for EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global quality of life (QoL) domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30 Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 3 of 4

Table 14.2.18.7.1.1.1.9
EORTC QLQ-C30 Global QoL - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Improvement
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics		Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Baseline transfusion burden ≥ 6 RBC units/8 weeks	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25		N	43	23
	Number of subjects with clinically meaningful improvement at Week 25		n	12	7
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful improvement at Week 25 (observed case)		%	12/43 (27.9%)	7/23 (30.4%)
		RR (95% CI)[a]		0.92 (0.42, 2.01)	
		p-value [a]		0.8281	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful improvement is defined as a change from baseline ≤ -10 for EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global quality of life (QoL) domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 4 of 4

Table 14.2.18.7.1.1.1.9
EORTC QLQ-C30 Global QoL - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Improvement
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
	P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups	p-value [b]	0.5534	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful improvement is defined as a change from baseline ≤ -10 for EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global quality of life (QoL) domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 1 of 4

Table 14.2.18.7.1.1.10.9
EORTC QLQ-C30 Dyspnea - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Improvement
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Baseline transfusion burden < 4 RBC units/8 weeks	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25	N	36	15
	Number of subjects with clinically meaningful improvement at Week 25	n	6	4
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful improvement at Week 25 (observed case)	%	6/36 (16.7%)	4/15 (26.7%)
		RR (95% CI)[a]	0.63 (0.21, 1.90)	
		p-value [a]	0.4077	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful improvement is defined as a change from baseline ≤ -10 for EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global quality of life (QoL) domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 2 of 4

Table 14.2.18.7.1.1.10.9
EORTC QLQ-C30 Dyspnea - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Improvement
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics		Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Baseline transfusion burden 4-5 RBC units/8 weeks	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25		N	31	16
	Number of subjects with clinically meaningful improvement at Week 25		n	6	6
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful improvement at Week 25 (observed case)		%	6/31 (19.4%)	6/16 (37.5%)
		RR (95% CI)[a]		0.52 (0.20, 1.34)	
		p-value [a]		0.1757	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful improvement is defined as a change from baseline ≤ -10 for EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global quality of life (QoL) domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Table 14.2.18.7.1.1.10.9
EORTC QLQ-C30 Dyspnea - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Improvement
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics		Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Baseline transfusion burden ≥ 6 RBC units/8 weeks	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25		N	39	23
	Number of subjects with clinically meaningful improvement at Week 25		n	12	6
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful improvement at Week 25 (observed case)		%	12/39 (30.8%)	6/23 (26.1%)
		RR (95% CI)[a]		1.18 (0.51, 2.71)	
		p-value [a]		0.6979	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful improvement is defined as a change from baseline ≤ -10 for EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global quality of life (QoL) domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30 Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 4 of 4

Table 14.2.18.7.1.1.10.9
EORTC QLQ-C30 Dyspnea - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Improvement
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
	P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups	p-value [b]	0.4043	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful improvement is defined as a change from baseline ≤ -10 for EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global quality of life (QoL) domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 1 of 4

Table 14.2.18.7.1.1.11.9
EORTC QLQ-C30 Insomnia - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Improvement
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics		Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Baseline transfusion burden < 4 RBC units/8 weeks	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25		N	36	15
	Number of subjects with clinically meaningful improvement at Week 25		n	6	2
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful improvement at Week 25 (observed case)		%	6/36 (16.7%)	2/15 (13.3%)
		RR (95% CI)[a]		1.25 (0.28, 5.51)	
		p-value [a]		0.7680	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful improvement is defined as a change from baseline ≤ -10 for EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global quality of life (QoL) domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 2 of 4

Table 14.2.18.7.1.1.11.9
EORTC QLQ-C30 Insomnia - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Improvement
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics		Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Baseline transfusion burden 4-5 RBC units/8 weeks	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25		N	30	16
	Number of subjects with clinically meaningful improvement at Week 25		n	6	5
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful improvement at Week 25 (observed case)		%	6/30 (20.0%)	5/16 (31.3%)
		RR (95% CI)[a]		0.64 (0.23, 1.77)	
		p-value [a]		0.3911	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful improvement is defined as a change from baseline ≤ -10 for EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global quality of life (QoL) domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 3 of 4

Table 14.2.18.7.1.1.11.9
EORTC QLQ-C30 Insomnia - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Improvement
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics		Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Baseline transfusion burden ≥ 6 RBC units/8 weeks	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25		N	42	23
	Number of subjects with clinically meaningful improvement at Week 25		n	15	11
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful improvement at Week 25 (observed case)		%	15/42 (35.7%)	11/23 (47.8%)
		RR (95% CI)[a]		0.75 (0.41, 1.35)	
		p-value [a]		0.3311	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful improvement is defined as a change from baseline ≤ -10 for EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global quality of life (QoL) domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 4 of 4

Table 14.2.18.7.1.1.11.9
EORTC QLQ-C30 Insomnia - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Improvement
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
	P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups	p-value [b]	0.7615	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful improvement is defined as a change from baseline ≤ -10 for EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global quality of life (QoL) domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 1 of 4

Table 14.2.18.7.1.1.12.9
EORTC QLQ-C30 Appetite Loss - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Improvement
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics		Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Baseline transfusion burden < 4 RBC units/8 weeks	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25		N	35	15
	Number of subjects with clinically meaningful improvement at Week 25		n	5	1
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful improvement at Week 25 (observed case)		%	5/35 (14.3%)	1/15 (6.7%)
		RR (95% CI)[a]		2.14 (0.27, 16.81)	
		p-value [a]		0.4684	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful improvement is defined as a change from baseline ≤ -10 for EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global quality of life (QoL) domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 2 of 4

Table 14.2.18.7.1.1.12.9
EORTC QLQ-C30 Appetite Loss - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Improvement
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Baseline transfusion burden 4-5 RBC units/8 weeks	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25	N	31	16
	Number of subjects with clinically meaningful improvement at Week 25	n	8	2
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful improvement at Week 25 (observed case)	%	8/31 (25.8%)	2/16 (12.5%)
		RR (95% CI)[a]	2.06 (0.50, 8.60)	
		p-value [a]	0.3195	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful improvement is defined as a change from baseline ≤ -10 for EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global quality of life (QoL) domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 3 of 4

Table 14.2.18.7.1.1.12.9
EORTC QLQ-C30 Appetite Loss - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Improvement
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics		Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Baseline transfusion burden ≥ 6 RBC units/8 weeks	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25		N	43	22
	Number of subjects with clinically meaningful improvement at Week 25		n	9	6
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful improvement at Week 25 (observed case)		%	9/43 (20.9%)	6/22 (27.3%)
		RR (95% CI)[a]		0.77 (0.31, 1.88)	
		p-value [a]		0.5627	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful improvement is defined as a change from baseline ≤ -10 for EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global quality of life (QoL) domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 4 of 4

Table 14.2.18.7.1.1.12.9
EORTC QLQ-C30 Appetite Loss - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Improvement
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
	P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups	p-value [b]	0.4129	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful improvement is defined as a change from baseline ≤ -10 for EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global quality of life (QoL) domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 1 of 4

Table 14.2.18.7.1.1.13.9
EORTC QLQ-C30 Constipation – Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Improvement
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Baseline transfusion burden < 4 RBC units/8 weeks	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25	N	36	14
	Number of subjects with clinically meaningful improvement at Week 25	n	6	4
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful improvement at Week 25 (observed case)	%	6/36 (16.7%)	4/14 (28.6%)
		RR (95% CI)[a]	0.58 (0.19, 1.76)	
		p-value [a]	0.3388	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful improvement is defined as a change from baseline ≤ -10 for EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global quality of life (QoL) domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 2 of 4

Table 14.2.18.7.1.1.13.9
EORTC QLQ-C30 Constipation - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Improvement
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics		Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Baseline transfusion burden 4-5 RBC units/8 weeks	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25		N	31	16
	Number of subjects with clinically meaningful improvement at Week 25		n	9	3
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful improvement at Week 25 (observed case)		%	9/31 (29.0%)	3/16 (18.8%)
		RR (95% CI)[a]		1.55 (0.49, 4.93)	
		p-value [a]		0.4597	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful improvement is defined as a change from baseline ≤ -10 for EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global quality of life (QoL) domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 3 of 4

Table 14.2.18.7.1.1.13.9
EORTC QLQ-C30 Constipation - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Improvement
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics		Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Baseline transfusion burden ≥ 6 RBC units/8 weeks	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25		N	43	23
	Number of subjects with clinically meaningful improvement at Week 25		n	16	6
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful improvement at Week 25 (observed case)		%	16/43 (37.2%)	6/23 (26.1%)
		RR (95% CI)[a]		1.43 (0.65, 3.14)	
		p-value [a]		0.3782	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful improvement is defined as a change from baseline ≤ -10 for EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global quality of life (QoL) domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 4 of 4

Table 14.2.18.7.1.1.13.9
EORTC QLQ-C30 Constipation - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Improvement
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
	P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups	p-value [b]	0.3698	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful improvement is defined as a change from baseline ≤ -10 for EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global quality of life (QoL) domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 1 of 4

Table 14.2.18.7.1.1.14.9
EORTC QLQ-C30 Diarrhea - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Improvement
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics		Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Baseline transfusion burden < 4 RBC units/8 weeks	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25		N	36	14
	Number of subjects with clinically meaningful improvement at Week 25		n	3	2
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful improvement at Week 25 (observed case)		%	3/36 (8.3%)	2/14 (14.3%)
		RR (95% CI)[a]		0.58 (0.11, 3.13)	
		p-value [a]		0.5293	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful improvement is defined as a change from baseline ≤ -10 for EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global quality of life (QoL) domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Table 14.2.18.7.1.1.14.9
EORTC QLQ-C30 Diarrhea - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Improvement
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics		Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Baseline transfusion burden 4-5 RBC units/8 weeks	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25		N	31	16
	Number of subjects with clinically meaningful improvement at Week 25		n	5	2
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful improvement at Week 25 (observed case)		%	5/31 (16.1%)	2/16 (12.5%)
		RR (95% CI)[a]		1.29 (0.28, 5.93)	
		p-value [a]		0.7432	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful improvement is defined as a change from baseline ≤ -10 for EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global quality of life (QoL) domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30 Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 3 of 4

Table 14.2.18.7.1.1.14.9
EORTC QLQ-C30 Diarrhea - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Improvement
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics		Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Baseline transfusion burden ≥ 6 RBC units/8 weeks	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25		N	43	23
	Number of subjects with clinically meaningful improvement at Week 25		n	3	2
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful improvement at Week 25 (observed case)		%	3/43 (7.0%)	2/23 (8.7%)
		RR (95% CI)[a]		0.80 (0.14, 4.46)	
		p-value [a]		0.8014	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful improvement is defined as a change from baseline ≤ -10 for EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global quality of life (QoL) domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 4 of 4

Table 14.2.18.7.1.1.14.9
EORTC QLQ-C30 Diarrhea - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Improvement
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
	P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups	p-value [b]	0.7855	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful improvement is defined as a change from baseline ≤ -10 for EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global quality of life (QoL) domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 1 of 4

Table 14.2.18.7.1.1.15.9
EORTC QLQ-C30 Financial Difficulties – Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Improvement
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics		Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Baseline transfusion burden < 4 RBC units/8 weeks	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25		N	36	14
	Number of subjects with clinically meaningful improvement at Week 25		n	4	1
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful improvement at Week 25 (observed case)		%	4/36 (11.1%)	1/14 (7.1%)
		RR (95% CI)[a]		1.56 (0.19, 12.74)	
		p-value [a]		0.6804	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful improvement is defined as a change from baseline ≤ -10 for EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global quality of life (QoL) domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation Cutoff Date: 26NOV2020
Protocol: ACE-536-MDS-001 Page 2 of 4

Table 14.2.18.7.1.1.15.9
EORTC QLQ-C30 Financial Difficulties - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Improvement
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics		Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Baseline transfusion burden 4-5 RBC units/8 weeks	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25		N	29	16
	Number of subjects with clinically meaningful improvement at Week 25		n	4	5
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful improvement at Week 25 (observed case)		%	4/29 (13.8%)	5/16 (31.3%)
		RR (95% CI)[a]		0.44 (0.14, 1.41)	
		p-value [a]		0.1687	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful improvement is defined as a change from baseline ≤ -10 for EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global quality of life (QoL) domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30 Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 3 of 4

Table 14.2.18.7.1.1.15.9
EORTC QLQ-C30 Financial Difficulties - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Improvement
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics		Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Baseline transfusion burden ≥ 6 RBC units/8 weeks	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25		N	43	23
	Number of subjects with clinically meaningful improvement at Week 25		n	5	3
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful improvement at Week 25 (observed case)		%	5/43 (11.6%)	3/23 (13.0%)
		RR (95% CI)[a]		0.89 (0.23, 3.40)	
		p-value [a]		0.8664	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful improvement is defined as a change from baseline ≤ -10 for EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global quality of life (QoL) domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 4 of 4

Table 14.2.18.7.1.1.15.9
EORTC QLQ-C30 Financial Difficulties – Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Improvement
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
	P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups	p-value [b]	0.5272	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful improvement is defined as a change from baseline ≤ -10 for EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global quality of life (QoL) domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 1 of 4

Table 14.2.18.7.1.1.2.9
EORTC QLQ-C30 Physical Functioning – Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Improvement
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Baseline transfusion burden < 4 RBC units/8 weeks	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25	N	36	15
	Number of subjects with clinically meaningful improvement at Week 25	n	9	6
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful improvement at Week 25 (observed case)	%	9/36 (25.0%)	6/15 (40.0%)
		RR (95% CI)[a]	0.63 (0.27, 1.45)	
		p-value [a]	0.2723	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful improvement is defined as a change from baseline ≤ -10 for EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global quality of life (QoL) domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 2 of 4

Table 14.2.18.7.1.1.2.9
EORTC QLQ-C30 Physical Functioning - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Improvement
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics		Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Baseline transfusion burden 4-5 RBC units/8 weeks	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25		N	31	16
	Number of subjects with clinically meaningful improvement at Week 25		n	7	6
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful improvement at Week 25 (observed case)		%	7/31 (22.6%)	6/16 (37.5%)
		RR (95% CI)[a]		0.60 (0.24, 1.49)	
		p-value [a]		0.2737	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful improvement is defined as a change from baseline ≤ -10 for EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global quality of life (QoL) domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation Cutoff Date: 26NOV2020
Protocol: ACE-536-MDS-001 Page 3 of 4

Table 14.2.18.7.1.1.2.9
EORTC QLQ-C30 Physical Functioning - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Improvement
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics		Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Baseline transfusion burden ≥ 6 RBC units/8 weeks	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25		N	43	23
	Number of subjects with clinically meaningful improvement at Week 25		n	9	6
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful improvement at Week 25 (observed case)		%	9/43 (20.9%)	6/23 (26.1%)
		RR (95% CI)[a]		0.80 (0.33, 1.97)	
		p-value [a]		0.6316	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful improvement is defined as a change from baseline ≤ -10 for EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global quality of life (QoL) domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30 Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 4 of 4

Table 14.2.18.7.1.1.2.9
EORTC QLQ-C30 Physical Functioning - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Improvement
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
	P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups	p-value [b]	0.8899	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful improvement is defined as a change from baseline ≤ -10 for EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global quality of life (QoL) domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 1 of 4

Table 14.2.18.7.1.1.3.9
EORTC QLQ-C30 Role Functioning - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Improvement
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics		Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Baseline transfusion burden < 4 RBC units/8 weeks	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25		N	36	15
	Number of subjects with clinically meaningful improvement at Week 25		n	10	7
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful improvement at Week 25 (observed case)		%	10/36 (27.8%)	7/15 (46.7%)
		RR (95% CI)[a]		0.60 (0.28, 1.27)	
		p-value [a]		0.1781	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful improvement is defined as a change from baseline ≤ -10 for EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global quality of life (QoL) domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 2 of 4

Table 14.2.18.7.1.1.3.9
EORTC QLQ-C30 Role Functioning – Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Improvement
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics		Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Baseline transfusion burden 4-5 RBC units/8 weeks	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25		N	31	16
	Number of subjects with clinically meaningful improvement at Week 25		n	8	4
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful improvement at Week 25 (observed case)		%	8/31 (25.8%)	4/16 (25.0%)
		RR (95% CI)[a]		1.03 (0.37, 2.91)	
		p-value [a]		0.9522	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful improvement is defined as a change from baseline ≤ -10 for EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global quality of life (QoL) domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 3 of 4

Table 14.2.18.7.1.1.3.9
EORTC QLQ-C30 Role Functioning – Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Improvement
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics		Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Baseline transfusion burden ≥ 6 RBC units/8 weeks	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25		N	43	23
	Number of subjects with clinically meaningful improvement at Week 25		n	12	7
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful improvement at Week 25 (observed case)		%	12/43 (27.9%)	7/23 (30.4%)
		RR (95% CI)[a]		0.92 (0.42, 2.01)	
		p-value [a]		0.8281	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful improvement is defined as a change from baseline ≤ -10 for EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global quality of life (QoL) domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 4 of 4

Table 14.2.18.7.1.1.3.9
EORTC QLQ-C30 Role Functioning - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Improvement
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
	P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups	p-value [b]	0.6267	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful improvement is defined as a change from baseline ≤ -10 for EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global quality of life (QoL) domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 1 of 4

Table 14.2.18.7.1.1.4.9
EORTC QLQ-C30 Cognitive Functioning - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Improvement
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Baseline transfusion burden < 4 RBC units/8 weeks	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25	N	36	14
	Number of subjects with clinically meaningful improvement at Week 25	n	10	4
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful improvement at Week 25 (observed case)	%	10/36 (27.8%)	4/14 (28.6%)
		RR (95% CI)[a]	0.97 (0.36, 2.59)	
		p-value [a]	0.9551	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful improvement is defined as a change from baseline ≤ -10 for EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global quality of life (QoL) domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation Cutoff Date: 26NOV2020
Protocol: ACE-536-MDS-001 Page 2 of 4

Table 14.2.18.7.1.1.4.9
EORTC QLQ-C30 Cognitive Functioning – Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Improvement
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics		Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Baseline transfusion burden 4-5 RBC units/8 weeks	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25		N	31	16
	Number of subjects with clinically meaningful improvement at Week 25		n	9	3
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful improvement at Week 25 (observed case)		%	9/31 (29.0%)	3/16 (18.8%)
		RR (95% CI)[a]		1.55 (0.49, 4.93)	
		p-value [a]		0.4597	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful improvement is defined as a change from baseline ≤ -10 for EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global quality of life (QoL) domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30 Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation Cutoff Date: 26NOV2020
Protocol: ACE-536-MDS-001 Page 3 of 4

Table 14.2.18.7.1.1.4.9
EORTC QLQ-C30 Cognitive Functioning – Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Improvement
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics		Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Baseline transfusion burden ≥ 6 RBC units/8 weeks	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25		N	43	23
	Number of subjects with clinically meaningful improvement at Week 25		n	10	7
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful improvement at Week 25 (observed case)		%	10/43 (23.3%)	7/23 (30.4%)
		RR (95% CI)[a]		0.76 (0.34, 1.74)	
		p-value [a]		0.5215	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful improvement is defined as a change from baseline ≤ -10 for EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global quality of life (QoL) domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30 Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation Cutoff Date: 26NOV2020
Protocol: ACE-536-MDS-001 Page 4 of 4

Table 14.2.18.7.1.1.4.9
EORTC QLQ-C30 Cognitive Functioning - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Improvement
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
	P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups	p-value [b]	0.6223	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful improvement is defined as a change from baseline ≤ -10 for EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global quality of life (QoL) domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30 Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 1 of 4

Table 14.2.18.7.1.1.5.9
EORTC QLQ-C30 Emotional Functioning - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Improvement
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Baseline transfusion burden < 4 RBC units/8 weeks	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25	N	36	14
	Number of subjects with clinically meaningful improvement at Week 25	n	7	5
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful improvement at Week 25 (observed case)	%	7/36 (19.4%)	5/14 (35.7%)
		RR (95% CI)[a]	0.54 (0.21, 1.43)	
		p-value [a]	0.2181	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful improvement is defined as a change from baseline ≤ -10 for EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global quality of life (QoL) domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation Cutoff Date: 26NOV2020
Protocol: ACE-536-MDS-001 Page 2 of 4

Table 14.2.18.7.1.1.5.9
EORTC QLQ-C30 Emotional Functioning – Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Improvement
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics		Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Baseline transfusion burden 4-5 RBC units/8 weeks	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25		N	31	16
	Number of subjects with clinically meaningful improvement at Week 25		n	3	3
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful improvement at Week 25 (observed case)		%	3/31 (9.7%)	3/16 (18.8%)
		RR (95% CI)[a]		0.52 (0.12, 2.27)	
		p-value [a]		0.3818	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful improvement is defined as a change from baseline ≤ -10 for EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global quality of life (QoL) domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30 Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation Cutoff Date: 26NOV2020
Protocol: ACE-536-MDS-001 Page 3 of 4

Table 14.2.18.7.1.1.5.9
EORTC QLQ-C30 Emotional Functioning – Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Improvement
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics		Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Baseline transfusion burden ≥ 6 RBC units/8 weeks	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25		N	43	23
	Number of subjects with clinically meaningful improvement at Week 25		n	8	3
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful improvement at Week 25 (observed case)		%	8/43 (18.6%)	3/23 (13.0%)
		RR (95% CI)[a]		1.43 (0.42, 4.86)	
		p-value [a]		0.5704	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful improvement is defined as a change from baseline ≤ -10 for EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global quality of life (QoL) domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30 Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation Cutoff Date: 26NOV2020
Protocol: ACE-536-MDS-001 Page 4 of 4

Table 14.2.18.7.1.1.5.9
EORTC QLQ-C30 Emotional Functioning - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Improvement
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
	P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups	p-value [b]	0.4258	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful improvement is defined as a change from baseline ≤ -10 for EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global quality of life (QoL) domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30 Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 1 of 4

Table 14.2.18.7.1.1.6.9
EORTC QLQ-C30 Social Functioning - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Improvement
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics		Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Baseline transfusion burden < 4 RBC units/8 weeks	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25		N	36	14
	Number of subjects with clinically meaningful improvement at Week 25		n	9	6
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful improvement at Week 25 (observed case)		%	9/36 (25.0%)	6/14 (42.9%)
		RR (95% CI)[a]		0.58 (0.25, 1.34)	
		p-value [a]		0.2021	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful improvement is defined as a change from baseline ≤ -10 for EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global quality of life (QoL) domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Table 14.2.18.7.1.1.6.9
EORTC QLQ-C30 Social Functioning - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Improvement
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics		Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Baseline transfusion burden 4-5 RBC units/8 weeks	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25		N	31	16
	Number of subjects with clinically meaningful improvement at Week 25		n	6	5
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful improvement at Week 25 (observed case)		%	6/31 (19.4%)	5/16 (31.3%)
		RR (95% CI)[a]		0.62 (0.22, 1.72)	
		p-value [a]		0.3582	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful improvement is defined as a change from baseline ≤ -10 for EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global quality of life (QoL) domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30 Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation Cutoff Date: 26NOV2020
Protocol: ACE-536-MDS-001 Page 3 of 4

Table 14.2.18.7.1.1.6.9
EORTC QLQ-C30 Social Functioning - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Improvement
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics		Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Baseline transfusion burden ≥ 6 RBC units/8 weeks	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25		N	43	23
	Number of subjects with clinically meaningful improvement at Week 25		n	11	5
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful improvement at Week 25 (observed case)		%	11/43 (25.6%)	5/23 (21.7%)
		RR (95% CI)[a]		1.18 (0.47, 2.98)	
		p-value [a]		0.7310	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful improvement is defined as a change from baseline ≤ -10 for EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global quality of life (QoL) domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30 Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 4 of 4

Table 14.2.18.7.1.1.6.9
EORTC QLQ-C30 Social Functioning - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Improvement
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
	P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups	p-value [b]	0.4984	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful improvement is defined as a change from baseline ≤ -10 for EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global quality of life (QoL) domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 1 of 4

Table 14.2.18.7.1.1.7.9
EORTC QLQ-C30 Fatigue – Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Improvement
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics		Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Baseline transfusion burden < 4 RBC units/8 weeks	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25		N	36	15
	Number of subjects with clinically meaningful improvement at Week 25		n	7	9
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful improvement at Week 25 (observed case)		%	7/36 (19.4%)	9/15 (60.0%)
		RR (95% CI)[a]		0.32 (0.15, 0.71)	
		p-value [a]		0.0048	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful improvement is defined as a change from baseline ≤ -10 for EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global quality of life (QoL) domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 2 of 4

Table 14.2.18.7.1.1.7.9
EORTC QLQ-C30 Fatigue - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Improvement
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics		Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Baseline transfusion burden 4-5 RBC units/8 weeks	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25		N	31	16
	Number of subjects with clinically meaningful improvement at Week 25		n	7	5
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful improvement at Week 25 (observed case)		%	7/31 (22.6%)	5/16 (31.3%)
		RR (95% CI)[a]		0.72 (0.27, 1.92)	
		p-value [a]		0.5142	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful improvement is defined as a change from baseline ≤ -10 for EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global quality of life (QoL) domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 3 of 4

Table 14.2.18.7.1.1.7.9
EORTC QLQ-C30 Fatigue - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Improvement
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics		Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Baseline transfusion burden ≥ 6 RBC units/8 weeks	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25		N	42	23
	Number of subjects with clinically meaningful improvement at Week 25		n	18	10
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful improvement at Week 25 (observed case)		%	18/42 (42.9%)	10/23 (43.5%)
		RR (95% CI)[a]		0.99 (0.55, 1.76)	
		p-value [a]		0.9614	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful improvement is defined as a change from baseline ≤ -10 for EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global quality of life (QoL) domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 4 of 4

Table 14.2.18.7.1.1.7.9
EORTC QLQ-C30 Fatigue - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Improvement
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
	P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups	p-value [b]	0.0814	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful improvement is defined as a change from baseline ≤ -10 for EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global quality of life (QoL) domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 1 of 4

Table 14.2.18.7.1.1.8.9
EORTC QLQ-C30 Nausea Vomiting - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Improvement
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics		Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Baseline transfusion burden < 4 RBC units/8 weeks	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25		N	36	15
	Number of subjects with clinically meaningful improvement at Week 25		n	3	1
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful improvement at Week 25 (observed case)		%	3/36 (8.3%)	1/15 (6.7%)
		RR (95% CI)[a]		1.25 (0.14, 11.07)	
		p-value [a]		0.8411	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful improvement is defined as a change from baseline ≤ -10 for EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global quality of life (QoL) domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 2 of 4

Table 14.2.18.7.1.1.8.9
EORTC QLQ-C30 Nausea Vomiting - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Improvement
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics		Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Baseline transfusion burden 4-5 RBC units/8 weeks	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25		N	31	16
	Number of subjects with clinically meaningful improvement at Week 25		n	5	2
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful improvement at Week 25 (observed case)		%	5/31 (16.1%)	2/16 (12.5%)
		RR (95% CI)[a]		1.29 (0.28, 5.93)	
		p-value [a]		0.7432	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful improvement is defined as a change from baseline ≤ -10 for EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global quality of life (QoL) domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 3 of 4

Table 14.2.18.7.1.1.8.9
EORTC QLQ-C30 Nausea Vomiting - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Improvement
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics		Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Baseline transfusion burden ≥ 6 RBC units/8 weeks	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25		N	43	23
	Number of subjects with clinically meaningful improvement at Week 25		n	9	2
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful improvement at Week 25 (observed case)		%	9/43 (20.9%)	2/23 (8.7%)
		RR (95% CI)[a]		2.41 (0.57, 10.22)	
		p-value [a]		0.2339	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful improvement is defined as a change from baseline ≤ -10 for EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global quality of life (QoL) domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 4 of 4

Table 14.2.18.7.1.1.8.9
EORTC QLQ-C30 Nausea Vomiting - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Improvement
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
	P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups	p-value [b]	0.8093	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful improvement is defined as a change from baseline ≤ -10 for EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global quality of life (QoL) domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 1 of 4

Table 14.2.18.7.1.1.9.9
EORTC QLQ-C30 Pain - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Improvement
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics		Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Baseline transfusion burden < 4 RBC units/8 weeks	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25		N	36	15
	Number of subjects with clinically meaningful improvement at Week 25		n	7	5
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful improvement at Week 25 (observed case)		%	7/36 (19.4%)	5/15 (33.3%)
		RR (95% CI)[a]		0.58 (0.22, 1.55)	
		p-value [a]		0.2795	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful improvement is defined as a change from baseline ≤ -10 for EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global quality of life (QoL) domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 2 of 4

Table 14.2.18.7.1.1.9.9
EORTC QLQ-C30 Pain - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Improvement
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics		Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Baseline transfusion burden 4-5 RBC units/8 weeks	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25		N	31	16
	Number of subjects with clinically meaningful improvement at Week 25		n	9	4
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful improvement at Week 25 (observed case)		%	9/31 (29.0%)	4/16 (25.0%)
		RR (95% CI)[a]		1.16 (0.42, 3.19)	
		p-value [a]		0.7720	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful improvement is defined as a change from baseline ≤ -10 for EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global quality of life (QoL) domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 3 of 4

Table 14.2.18.7.1.1.9.9
EORTC QLQ-C30 Pain - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Improvement
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics		Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Baseline transfusion burden ≥ 6 RBC units/8 weeks	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25		N	42	23
	Number of subjects with clinically meaningful improvement at Week 25		n	9	5
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful improvement at Week 25 (observed case)		%	9/42 (21.4%)	5/23 (21.7%)
		RR (95% CI)[a]		0.99 (0.37, 2.59)	
		p-value [a]		0.9768	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful improvement is defined as a change from baseline ≤ -10 for EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global quality of life (QoL) domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 4 of 4

Table 14.2.18.7.1.1.9.9
EORTC QLQ-C30 Pain - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Improvement
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
	P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups	p-value [b]	0.6004	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful improvement is defined as a change from baseline ≤ -10 for EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global quality of life (QoL) domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 1 of 4

Table 14.2.18.7.1.1.1.12
EORTC QLQ-C30 Global QoL - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Improvement
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Baseline IPSS-R Very Low	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25	N	11	5
	Number of subjects with clinically meaningful improvement at Week 25	n	3	1
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful improvement at Week 25 (observed case)	%	3/11 (27.3%)	1/5 (20.0%)
		RR (95% CI)[a]	1.36 (0.18, 10.09)	
		p-value [a]	0.7613	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful improvement is defined as a change from baseline ≤ -10 for EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global quality of life (QoL) domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 2 of 4

Table 14.2.18.7.1.1.1.12
EORTC QLQ-C30 Global QoL - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Improvement
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Baseline IPSS-R Low	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25	N	81	37
	Number of subjects with clinically meaningful improvement at Week 25	n	25	8
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful improvement at Week 25 (observed case)	%	25/81 (30.9%)	8/37 (21.6%)
		RR (95% CI)[a]	1.43 (0.71, 2.86)	
		p-value [a]	0.3153	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful improvement is defined as a change from baseline ≤ -10 for EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global quality of life (QoL) domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 3 of 4

Table 14.2.18.7.1.1.1.12
EORTC QLQ-C30 Global QoL - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Improvement
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Baseline IPSS-R Intermediate	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25	N	18	11
	Number of subjects with clinically meaningful improvement at Week 25	n	3	3
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful improvement at Week 25 (observed case)	%	3/18 (16.7%)	3/11 (27.3%)
		RR (95% CI)[a]	0.61 (0.15, 2.51)	
		p-value [a]	0.4947	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful improvement is defined as a change from baseline ≤ -10 for EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global quality of life (QoL) domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 4 of 4

Table 14.2.18.7.1.1.1.12
EORTC QLQ-C30 Global QoL - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Improvement
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
	P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups	p-value [b]	0.5692	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful improvement is defined as a change from baseline ≤ -10 for EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global quality of life (QoL) domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 1 of 4

Table 14.2.18.7.1.1.10.12
EORTC QLQ-C30 Dyspnea - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Improvement
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics		Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Baseline IPSS-R Very Low	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25		N	11	5
	Number of subjects with clinically meaningful improvement at Week 25		n	4	2
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful improvement at Week 25 (observed case)		%	4/11 (36.4%)	2/5 (40.0%)
		RR (95% CI)[a]		0.91 (0.24, 3.43)	
		p-value [a]		0.8881	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful improvement is defined as a change from baseline ≤ -10 for EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global quality of life (QoL) domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 2 of 4

Table 14.2.18.7.1.1.10.12
EORTC QLQ-C30 Dyspnea - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Improvement
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Baseline IPSS-R Low	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25	N	77	38
	Number of subjects with clinically meaningful improvement at Week 25	n	18	12
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful improvement at Week 25 (observed case)	%	18/77 (23.4%)	12/38 (31.6%)
		RR (95% CI)[a]	0.74 (0.40, 1.37)	
		p-value [a]	0.3406	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful improvement is defined as a change from baseline ≤ -10 for EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global quality of life (QoL) domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 3 of 4

Table 14.2.18.7.1.1.10.12
EORTC QLQ-C30 Dyspnea - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Improvement
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Baseline IPSS-R Intermediate	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25	N	18	11
	Number of subjects with clinically meaningful improvement at Week 25	n	2	2
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful improvement at Week 25 (observed case)	%	2/18 (11.1%)	2/11 (18.2%)
		RR (95% CI)[a]	0.61 (0.10, 3.74)	
		p-value [a]	0.5940	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful improvement is defined as a change from baseline ≤ -10 for EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global quality of life (QoL) domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 4 of 4

Table 14.2.18.7.1.1.10.12
EORTC QLQ-C30 Dyspnea - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Improvement
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
	P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups	p-value [b]	0.9365	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful improvement is defined as a change from baseline ≤ -10 for EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global quality of life (QoL) domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 1 of 4

Table 14.2.18.7.1.1.11.12
EORTC QLQ-C30 Insomnia - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Improvement
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Baseline IPSS-R Very Low	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25	N	11	5
	Number of subjects with clinically meaningful improvement at Week 25	n	3	2
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful improvement at Week 25 (observed case)	%	3/11 (27.3%)	2/5 (40.0%)
		RR (95% CI)[a]	0.68 (0.16, 2.89)	
		p-value [a]	0.6030	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful improvement is defined as a change from baseline ≤ -10 for EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global quality of life (QoL) domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 2 of 4

Table 14.2.18.7.1.1.11.12
EORTC QLQ-C30 Insomnia - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Improvement
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Baseline IPSS-R Low	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25	N	79	38
	Number of subjects with clinically meaningful improvement at Week 25	n	20	13
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful improvement at Week 25 (observed case)	%	20/79 (25.3%)	13/38 (34.2%)
		RR (95% CI)[a]	0.74 (0.41, 1.32)	
		p-value [a]	0.3100	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful improvement is defined as a change from baseline ≤ -10 for EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global quality of life (QoL) domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 3 of 4

Table 14.2.18.7.1.1.11.12
EORTC QLQ-C30 Insomnia - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Improvement
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Baseline IPSS-R Intermediate	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25	N	18	11
	Number of subjects with clinically meaningful improvement at Week 25	n	4	3
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful improvement at Week 25 (observed case)	%	4/18 (22.2%)	3/11 (27.3%)
		RR (95% CI)[a]	0.81 (0.22, 2.98)	
		p-value [a]	0.7567	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful improvement is defined as a change from baseline ≤ -10 for EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global quality of life (QoL) domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 4 of 4

Table 14.2.18.7.1.1.11.12
EORTC QLQ-C30 Insomnia - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Improvement
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
	P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups	p-value [b]	0.9835	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful improvement is defined as a change from baseline ≤ -10 for EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global quality of life (QoL) domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 1 of 4

Table 14.2.18.7.1.1.12.12
EORTC QLQ-C30 Appetite Loss - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Improvement
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics		Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Baseline IPSS-R Very Low	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25		N	11	5
	Number of subjects with clinically meaningful improvement at Week 25		n	3	1
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful improvement at Week 25 (observed case)		%	3/11 (27.3%)	1/5 (20.0%)
		RR (95% CI)[a]		1.36 (0.18, 10.09)	
		p-value [a]		0.7613	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful improvement is defined as a change from baseline ≤ -10 for EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global quality of life (QoL) domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 2 of 4

Table 14.2.18.7.1.1.12.12
EORTC QLQ-C30 Appetite Loss - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Improvement
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Baseline IPSS-R Low	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25	N	80	38
	Number of subjects with clinically meaningful improvement at Week 25	n	16	5
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful improvement at Week 25 (observed case)	%	16/80 (20.0%)	5/38 (13.2%)
		RR (95% CI)[a]	1.52 (0.60, 3.84)	
		p-value [a]	0.3760	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful improvement is defined as a change from baseline ≤ -10 for EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global quality of life (QoL) domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 3 of 4

Table 14.2.18.7.1.1.12.12
EORTC QLQ-C30 Appetite Loss - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Improvement
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Baseline IPSS-R Intermediate	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25	N	18	10
	Number of subjects with clinically meaningful improvement at Week 25	n	3	3
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful improvement at Week 25 (observed case)	%	3/18 (16.7%)	3/10 (30.0%)
		RR (95% CI)[a]	0.56 (0.14, 2.26)	
		p-value [a]	0.4110	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful improvement is defined as a change from baseline ≤ -10 for EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global quality of life (QoL) domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 4 of 4

Table 14.2.18.7.1.1.12.12
EORTC QLQ-C30 Appetite Loss - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Improvement
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
	P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups	p-value [b]	0.4938	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful improvement is defined as a change from baseline ≤ -10 for EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global quality of life (QoL) domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 1 of 4

Table 14.2.18.7.1.1.13.12
EORTC QLQ-C30 Constipation - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Improvement
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics		Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Baseline IPSS-R Very Low	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25		N	11	5
	Number of subjects with clinically meaningful improvement at Week 25		n	6	1
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful improvement at Week 25 (observed case)		%	6/11 (54.5%)	1/5 (20.0%)
		RR (95% CI)[a]		2.73 (0.44, 17.07)	
		p-value [a]		0.2837	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful improvement is defined as a change from baseline ≤ -10 for EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global quality of life (QoL) domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 2 of 4

Table 14.2.18.7.1.1.13.12
EORTC QLQ-C30 Constipation - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Improvement
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Baseline IPSS-R Low	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25	N	81	37
	Number of subjects with clinically meaningful improvement at Week 25	n	20	10
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful improvement at Week 25 (observed case)	%	20/81 (24.7%)	10/37 (27.0%)
		RR (95% CI)[a]	0.91 (0.48, 1.75)	
		p-value [a]	0.7858	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful improvement is defined as a change from baseline ≤ -10 for EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global quality of life (QoL) domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 3 of 4

Table 14.2.18.7.1.1.13.12
EORTC QLQ-C30 Constipation - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Improvement
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Baseline IPSS-R Intermediate	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25	N	18	11
	Number of subjects with clinically meaningful improvement at Week 25	n	5	2
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful improvement at Week 25 (observed case)	%	5/18 (27.8%)	2/11 (18.2%)
		RR (95% CI)[a]	1.53 (0.36, 6.57)	
		p-value [a]	0.5689	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful improvement is defined as a change from baseline ≤ -10 for EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global quality of life (QoL) domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 4 of 4

Table 14.2.18.7.1.1.13.12
EORTC QLQ-C30 Constipation - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Improvement
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
	P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups	p-value [b]	0.4848	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful improvement is defined as a change from baseline ≤ -10 for EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global quality of life (QoL) domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 1 of 4

Table 14.2.18.7.1.1.14.12
EORTC QLQ-C30 Diarrhea - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Improvement
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Baseline IPSS-R Very Low	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25	N	11	5
	Number of subjects with clinically meaningful improvement at Week 25	n	2	1
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful improvement at Week 25 (observed case)	%	2/11 (18.2%)	1/5 (20.0%)
		RR (95% CI)[a]	0.91 (0.11, 7.84)	
		p-value [a]	0.9309	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful improvement is defined as a change from baseline ≤ -10 for EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global quality of life (QoL) domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 2 of 4

Table 14.2.18.7.1.1.14.12
EORTC QLQ-C30 Diarrhea - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Improvement
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Baseline IPSS-R Low	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25	N	81	37
	Number of subjects with clinically meaningful improvement at Week 25	n	8	4
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful improvement at Week 25 (observed case)	%	8/81 (9.9%)	4/37 (10.8%)
		RR (95% CI)[a]	0.91 (0.29, 2.84)	
		p-value [a]	0.8760	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful improvement is defined as a change from baseline ≤ -10 for EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global quality of life (QoL) domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 3 of 4

Table 14.2.18.7.1.1.14.12
EORTC QLQ-C30 Diarrhea - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Improvement
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Baseline IPSS-R Intermediate	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25	N	18	11
	Number of subjects with clinically meaningful improvement at Week 25	n	1	1
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful improvement at Week 25 (observed case)	%	1/18 (5.6%)	1/11 (9.1%)
		RR (95% CI)[a]	0.61 (0.04, 8.81)	
		p-value [a]	0.7176	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful improvement is defined as a change from baseline ≤ -10 for EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global quality of life (QoL) domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 4 of 4

Table 14.2.18.7.1.1.14.12
EORTC QLQ-C30 Diarrhea - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Improvement
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
	P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups	p-value [b]	0.9627	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful improvement is defined as a change from baseline ≤ -10 for EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global quality of life (QoL) domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 1 of 4

Table 14.2.18.7.1.1.15.12
EORTC QLQ-C30 Financial Difficulties – Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Improvement
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Baseline IPSS-R Very Low	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25	N	11	5
	Number of subjects with clinically meaningful improvement at Week 25	n	1	1
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful improvement at Week 25 (observed case)	%	1/11 (9.1%)	1/5 (20.0%)
		RR (95% CI)[a]	0.45 (0.04, 5.89)	
		p-value [a]	0.5464	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful improvement is defined as a change from baseline ≤ -10 for EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global quality of life (QoL) domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 2 of 4

Table 14.2.18.7.1.1.15.12
EORTC QLQ-C30 Financial Difficulties - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Improvement
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Baseline IPSS-R Low	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25	N	79	37
	Number of subjects with clinically meaningful improvement at Week 25	n	11	6
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful improvement at Week 25 (observed case)	%	11/79 (13.9%)	6/37 (16.2%)
		RR (95% CI)[a]	0.86 (0.34, 2.14)	
		p-value [a]	0.7441	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful improvement is defined as a change from baseline ≤ -10 for EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global quality of life (QoL) domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation Cutoff Date: 26NOV2020
Protocol: ACE-536-MDS-001 Page 3 of 4

Table 14.2.18.7.1.1.15.12
EORTC QLQ-C30 Financial Difficulties - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Improvement
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Baseline IPSS-R Intermediate	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25	N	18	11
	Number of subjects with clinically meaningful improvement at Week 25	n	1	2
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful improvement at Week 25 (observed case)	%	1/18 (5.6%)	2/11 (18.2%)
		RR (95% CI)[a]	0.31 (0.03, 2.99)	
		p-value [a]	0.3082	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful improvement is defined as a change from baseline ≤ -10 for EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global quality of life (QoL) domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30 Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation Cutoff Date: 26NOV2020
Protocol: ACE-536-MDS-001 Page 4 of 4

Table 14.2.18.7.1.1.15.12
EORTC QLQ-C30 Financial Difficulties - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Improvement
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
	P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups	p-value [b]	0.6678	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful improvement is defined as a change from baseline ≤ -10 for EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global quality of life (QoL) domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30 Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 1 of 4

Table 14.2.18.7.1.1.2.12
EORTC QLQ-C30 Physical Functioning – Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Improvement
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics		Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Baseline IPSS-R Very Low	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25		N	11	5
	Number of subjects with clinically meaningful improvement at Week 25		n	5	1
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful improvement at Week 25 (observed case)		%	5/11 (45.5%)	1/5 (20.0%)
		RR (95% CI)[a]		2.27 (0.35, 14.73)	
		p-value [a]		0.3892	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful improvement is defined as a change from baseline ≤ -10 for EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global quality of life (QoL) domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 2 of 4

Table 14.2.18.7.1.1.2.12
EORTC QLQ-C30 Physical Functioning - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Improvement
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Baseline IPSS-R Low	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25	N	81	38
	Number of subjects with clinically meaningful improvement at Week 25	n	15	12
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful improvement at Week 25 (observed case)	%	15/81 (18.5%)	12/38 (31.6%)
		RR (95% CI)[a]	0.59 (0.30, 1.13)	
		p-value [a]	0.1097	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful improvement is defined as a change from baseline ≤ -10 for EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global quality of life (QoL) domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 3 of 4

Table 14.2.18.7.1.1.2.12
EORTC QLQ-C30 Physical Functioning - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Improvement
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Baseline IPSS-R Intermediate	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25	N	18	11
	Number of subjects with clinically meaningful improvement at Week 25	n	5	5
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful improvement at Week 25 (observed case)	%	5/18 (27.8%)	5/11 (45.5%)
		RR (95% CI)[a]	0.61 (0.23, 1.64)	
		p-value [a]	0.3280	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful improvement is defined as a change from baseline ≤ -10 for EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global quality of life (QoL) domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 4 of 4

Table 14.2.18.7.1.1.2.12
EORTC QLQ-C30 Physical Functioning - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Improvement
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
	P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups	p-value [b]	0.4004	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful improvement is defined as a change from baseline ≤ -10 for EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global quality of life (QoL) domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 1 of 4

Table 14.2.18.7.1.1.3.12
EORTC QLQ-C30 Role Functioning - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Improvement
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Baseline IPSS-R Very Low	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25	N	11	5
	Number of subjects with clinically meaningful improvement at Week 25	n	4	2
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful improvement at Week 25 (observed case)	%	4/11 (36.4%)	2/5 (40.0%)
		RR (95% CI)[a]	0.91 (0.24, 3.43)	
		p-value [a]	0.8881	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful improvement is defined as a change from baseline ≤ -10 for EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global quality of life (QoL) domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 2 of 4

Table 14.2.18.7.1.1.3.12
EORTC QLQ-C30 Role Functioning – Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Improvement
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Baseline IPSS-R Low	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25	N	81	38
	Number of subjects with clinically meaningful improvement at Week 25	n	22	10
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful improvement at Week 25 (observed case)	%	22/81 (27.2%)	10/38 (26.3%)
		RR (95% CI)[a]	1.03 (0.54, 1.96)	
		p-value [a]	0.9230	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful improvement is defined as a change from baseline ≤ -10 for EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global quality of life (QoL) domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 3 of 4

Table 14.2.18.7.1.1.3.12
EORTC QLQ-C30 Role Functioning – Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Improvement
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Baseline IPSS-R Intermediate	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25	N	18	11
	Number of subjects with clinically meaningful improvement at Week 25	n	4	6
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful improvement at Week 25 (observed case)	%	4/18 (22.2%)	6/11 (54.5%)
		RR (95% CI)[a]	0.41 (0.15, 1.13)	
		p-value [a]	0.0841	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful improvement is defined as a change from baseline ≤ -10 for EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global quality of life (QoL) domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 4 of 4

Table 14.2.18.7.1.1.3.12
EORTC QLQ-C30 Role Functioning - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Improvement
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
	P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups	p-value [b]	0.3124	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful improvement is defined as a change from baseline ≤ -10 for EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global quality of life (QoL) domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 1 of 4

Table 14.2.18.7.1.1.4.12
EORTC QLQ-C30 Cognitive Functioning - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Improvement
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Baseline IPSS-R Very Low	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25	N	11	5
	Number of subjects with clinically meaningful improvement at Week 25	n	3	2
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful improvement at Week 25 (observed case)	%	3/11 (27.3%)	2/5 (40.0%)
		RR (95% CI)[a]	0.68 (0.16, 2.89)	
		p-value [a]	0.6030	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful improvement is defined as a change from baseline ≤ -10 for EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global quality of life (QoL) domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 2 of 4

Table 14.2.18.7.1.1.4.12
EORTC QLQ-C30 Cognitive Functioning – Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Improvement
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Baseline IPSS-R Low	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25	N	81	37
	Number of subjects with clinically meaningful improvement at Week 25	n	21	8
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful improvement at Week 25 (observed case)	%	21/81 (25.9%)	8/37 (21.6%)
		RR (95% CI)[a]	1.20 (0.59, 2.45)	
		p-value [a]	0.6189	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful improvement is defined as a change from baseline ≤ -10 for EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global quality of life (QoL) domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 3 of 4

Table 14.2.18.7.1.1.4.12
EORTC QLQ-C30 Cognitive Functioning – Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Improvement
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Baseline IPSS-R Intermediate	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25	N	18	11
	Number of subjects with clinically meaningful improvement at Week 25	n	5	4
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful improvement at Week 25 (observed case)	%	5/18 (27.8%)	4/11 (36.4%)
		RR (95% CI)[a]	0.76 (0.26, 2.25)	
		p-value [a]	0.6249	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful improvement is defined as a change from baseline ≤ -10 for EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global quality of life (QoL) domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation Cutoff Date: 26NOV2020
Protocol: ACE-536-MDS-001 Page 4 of 4

Table 14.2.18.7.1.1.4.12
EORTC QLQ-C30 Cognitive Functioning - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Improvement
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
	P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups	p-value [b]	0.6864	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful improvement is defined as a change from baseline ≤ -10 for EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global quality of life (QoL) domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30 Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 1 of 4

Table 14.2.18.7.1.1.5.12
EORTC QLQ-C30 Emotional Functioning - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Improvement
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Baseline IPSS-R Very Low	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25	N	11	5
	Number of subjects with clinically meaningful improvement at Week 25	n	2	0
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful improvement at Week 25 (observed case)	%	2/11 (18.2%)	0/5 (0.0%)
		RR (95% CI)[a]	NE (NE, NE)	
		p-value [a]	NE	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful improvement is defined as a change from baseline ≤ -10 for EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global quality of life (QoL) domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 2 of 4

Table 14.2.18.7.1.1.5.12
EORTC QLQ-C30 Emotional Functioning – Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Improvement
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Baseline IPSS-R Low	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25	N	81	37
	Number of subjects with clinically meaningful improvement at Week 25	n	12	7
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful improvement at Week 25 (observed case)	%	12/81 (14.8%)	7/37 (18.9%)
		RR (95% CI)[a]	0.78 (0.34, 1.83)	
		p-value [a]	0.5716	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful improvement is defined as a change from baseline ≤ -10 for EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global quality of life (QoL) domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 3 of 4

Table 14.2.18.7.1.1.5.12
EORTC QLQ-C30 Emotional Functioning – Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Improvement
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Baseline IPSS-R Intermediate	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25	N	18	11
	Number of subjects with clinically meaningful improvement at Week 25	n	4	4
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful improvement at Week 25 (observed case)	%	4/18 (22.2%)	4/11 (36.4%)
		RR (95% CI)[a]	0.61 (0.19, 1.96)	
		p-value [a]	0.4075	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful improvement is defined as a change from baseline ≤ -10 for EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global quality of life (QoL) domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation Cutoff Date: 26NOV2020
Protocol: ACE-536-MDS-001 Page 4 of 4

Table 14.2.18.7.1.1.5.12
EORTC QLQ-C30 Emotional Functioning - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Improvement
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
	P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups	p-value [b]	0.7359	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful improvement is defined as a change from baseline ≤ -10 for EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global quality of life (QoL) domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30 Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 1 of 4

Table 14.2.18.7.1.1.6.12
EORTC QLQ-C30 Social Functioning - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Improvement
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Baseline IPSS-R Very Low	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25	N	11	5
	Number of subjects with clinically meaningful improvement at Week 25	n	2	1
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful improvement at Week 25 (observed case)	%	2/11 (18.2%)	1/5 (20.0%)
		RR (95% CI)[a]	0.91 (0.11, 7.84)	
		p-value [a]	0.9309	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful improvement is defined as a change from baseline ≤ -10 for EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global quality of life (QoL) domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 2 of 4

Table 14.2.18.7.1.1.6.12
EORTC QLQ-C30 Social Functioning - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Improvement
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Baseline IPSS-R Low	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25	N	81	37
	Number of subjects with clinically meaningful improvement at Week 25	n	22	12
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful improvement at Week 25 (observed case)	%	22/81 (27.2%)	12/37 (32.4%)
		RR (95% CI)[a]	0.84 (0.47, 1.50)	
		p-value [a]	0.5530	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful improvement is defined as a change from baseline ≤ -10 for EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global quality of life (QoL) domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 3 of 4

Table 14.2.18.7.1.1.6.12
EORTC QLQ-C30 Social Functioning - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Improvement
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Baseline IPSS-R Intermediate	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25	N	18	11
	Number of subjects with clinically meaningful improvement at Week 25	n	2	3
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful improvement at Week 25 (observed case)	%	2/18 (11.1%)	3/11 (27.3%)
		RR (95% CI)[a]	0.41 (0.08, 2.07)	
		p-value [a]	0.2786	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful improvement is defined as a change from baseline ≤ -10 for EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global quality of life (QoL) domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 4 of 4

Table 14.2.18.7.1.1.6.12
EORTC QLQ-C30 Social Functioning - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Improvement
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
	P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups	p-value [b]	0.7082	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful improvement is defined as a change from baseline ≤ -10 for EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global quality of life (QoL) domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 1 of 4

Table 14.2.18.7.1.1.7.12
EORTC QLQ-C30 Fatigue - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Improvement
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics		Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Baseline IPSS-R Very Low	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25		N	11	5
	Number of subjects with clinically meaningful improvement at Week 25		n	5	2
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful improvement at Week 25 (observed case)		%	5/11 (45.5%)	2/5 (40.0%)
		RR (95% CI)[a]		1.14 (0.32, 3.98)	
		p-value [a]		0.8416	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful improvement is defined as a change from baseline ≤ -10 for EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global quality of life (QoL) domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 2 of 4

Table 14.2.18.7.1.1.7.12
EORTC QLQ-C30 Fatigue - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Improvement
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Baseline IPSS-R Low	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25	N	80	38
	Number of subjects with clinically meaningful improvement at Week 25	n	24	17
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful improvement at Week 25 (observed case)	%	24/80 (30.0%)	17/38 (44.7%)
		RR (95% CI)[a]	0.67 (0.41, 1.09)	
		p-value [a]	0.1076	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful improvement is defined as a change from baseline ≤ -10 for EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global quality of life (QoL) domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 3 of 4

Table 14.2.18.7.1.1.7.12
EORTC QLQ-C30 Fatigue - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Improvement
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Baseline IPSS-R Intermediate	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25	N	18	11
	Number of subjects with clinically meaningful improvement at Week 25	n	3	5
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful improvement at Week 25 (observed case)	%	3/18 (16.7%)	5/11 (45.5%)
		RR (95% CI)[a]	0.37 (0.11, 1.24)	
		p-value [a]	0.1067	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful improvement is defined as a change from baseline ≤ -10 for EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global quality of life (QoL) domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 4 of 4

Table 14.2.18.7.1.1.7.12
EORTC QLQ-C30 Fatigue - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Improvement
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
	P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups	p-value [b]	0.4452	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful improvement is defined as a change from baseline ≤ -10 for EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global quality of life (QoL) domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 1 of 4

Table 14.2.18.7.1.1.8.12
EORTC QLQ-C30 Nausea Vomiting - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Improvement
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics		Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Baseline IPSS-R Very Low	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25		N	11	5
	Number of subjects with clinically meaningful improvement at Week 25		n	3	0
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful improvement at Week 25 (observed case)		%	3/11 (27.3%)	0/5 (0.0%)
		RR (95% CI)[a]		NE (NE, NE)	
		p-value [a]		NE	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful improvement is defined as a change from baseline ≤ -10 for EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global quality of life (QoL) domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 2 of 4

Table 14.2.18.7.1.1.8.12
EORTC QLQ-C30 Nausea Vomiting - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Improvement
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Baseline IPSS-R Low	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25	N	81	38
	Number of subjects with clinically meaningful improvement at Week 25	n	12	4
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful improvement at Week 25 (observed case)	%	12/81 (14.8%)	4/38 (10.5%)
		RR (95% CI)[a]	1.41 (0.49, 4.08)	
		p-value [a]	0.5290	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful improvement is defined as a change from baseline ≤ -10 for EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global quality of life (QoL) domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 3 of 4

Table 14.2.18.7.1.1.8.12
EORTC QLQ-C30 Nausea Vomiting - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Improvement
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Baseline IPSS-R Intermediate	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25	N	18	11
	Number of subjects with clinically meaningful improvement at Week 25	n	2	1
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful improvement at Week 25 (observed case)	%	2/18 (11.1%)	1/11 (9.1%)
		RR (95% CI)[a]	1.22 (0.12, 11.95)	
		p-value [a]	0.8631	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful improvement is defined as a change from baseline ≤ -10 for EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global quality of life (QoL) domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 4 of 4

Table 14.2.18.7.1.1.8.12
EORTC QLQ-C30 Nausea Vomiting - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Improvement
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
	P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups	p-value [b]	0.9125	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful improvement is defined as a change from baseline ≤ -10 for EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global quality of life (QoL) domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 1 of 4

Table 14.2.18.7.1.1.9.12
EORTC QLQ-C30 Pain - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Improvement
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Baseline IPSS-R Very Low	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25	N	11	5
	Number of subjects with clinically meaningful improvement at Week 25	n	4	0
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful improvement at Week 25 (observed case)	%	4/11 (36.4%)	0/5 (0.0%)
		RR (95% CI)[a]	NE (NE, NE)	
		p-value [a]	NE	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful improvement is defined as a change from baseline ≤ -10 for EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global quality of life (QoL) domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 2 of 4

Table 14.2.18.7.1.1.9.12
EORTC QLQ-C30 Pain - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Improvement
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Baseline IPSS-R Low	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25	N	80	38
	Number of subjects with clinically meaningful improvement at Week 25	n	18	13
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful improvement at Week 25 (observed case)	%	18/80 (22.5%)	13/38 (34.2%)
		RR (95% CI)[a]	0.66 (0.36, 1.20)	
		p-value [a]	0.1710	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful improvement is defined as a change from baseline ≤ -10 for EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global quality of life (QoL) domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 3 of 4

Table 14.2.18.7.1.1.9.12
EORTC QLQ-C30 Pain - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Improvement
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Baseline IPSS-R Intermediate	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25	N	18	11
	Number of subjects with clinically meaningful improvement at Week 25	n	3	1
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful improvement at Week 25 (observed case)	%	3/18 (16.7%)	1/11 (9.1%)
		RR (95% CI)[a]	1.83 (0.22, 15.51)	
		p-value [a]	0.5780	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful improvement is defined as a change from baseline ≤ -10 for EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global quality of life (QoL) domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 4 of 4

Table 14.2.18.7.1.1.9.12
EORTC QLQ-C30 Pain – Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Improvement
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
	P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups	p-value [b]	0.3650	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful improvement is defined as a change from baseline ≤ -10 for EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global quality of life (QoL) domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 1 of 4

Table 14.2.18.7.1.1.1.13
EORTC QLQ-C30 Global QoL - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Improvement
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Baseline platelet count < 100 x 10^9/L	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25	N	7	5
	Number of subjects with clinically meaningful improvement at Week 25	n	2	4
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful improvement at Week 25 (observed case)	%	2/7 (28.6%)	4/5 (80.0%)
		RR (95% CI)[a]	0.36 (0.10, 1.25)	
		p-value [a]	0.1066	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful improvement is defined as a change from baseline ≤ -10 for EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global quality of life (QoL) domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 2 of 4

Table 14.2.18.7.1.1.1.13
EORTC QLQ-C30 Global QoL - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Improvement
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Baseline platelet count 100-400 x 10^9/L	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25	N	90	42
	Number of subjects with clinically meaningful improvement at Week 25	n	22	6
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful improvement at Week 25 (observed case)	%	22/90 (24.4%)	6/42 (14.3%)
		RR (95% CI)[a]	1.71 (0.75, 3.90)	
		p-value [a]	0.2019	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful improvement is defined as a change from baseline ≤ -10 for EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global quality of life (QoL) domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 3 of 4

Table 14.2.18.7.1.1.1.13
EORTC QLQ-C30 Global QoL - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Improvement
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Baseline platelet count > 400 x 10^9/L	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25	N	13	6
	Number of subjects with clinically meaningful improvement at Week 25	n	7	2
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful improvement at Week 25 (observed case)	%	7/13 (53.8%)	2/6 (33.3%)
		RR (95% CI)[a]	1.62 (0.47, 5.57)	
		p-value [a]	0.4479	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful improvement is defined as a change from baseline ≤ -10 for EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global quality of life (QoL) domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 4 of 4

Table 14.2.18.7.1.1.1.13
EORTC QLQ-C30 Global QoL - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Improvement
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
	P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups	p-value [b]	0.1036	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful improvement is defined as a change from baseline ≤ -10 for EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global quality of life (QoL) domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 1 of 4

Table 14.2.18.7.1.1.10.13
EORTC QLQ-C30 Dyspnea - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Improvement
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics		Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Baseline platelet count < 100 x 10^9/L	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25		N	7	5
	Number of subjects with clinically meaningful improvement at Week 25		n	2	3
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful improvement at Week 25 (observed case)		%	2/7 (28.6%)	3/5 (60.0%)
		RR (95% CI)[a]		0.48 (0.12, 1.88)	
		p-value [a]		0.2894	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful improvement is defined as a change from baseline ≤ -10 for EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global quality of life (QoL) domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 2 of 4

Table 14.2.18.7.1.1.10.13
EORTC QLQ-C30 Dyspnea - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Improvement
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics		Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Baseline platelet count 100-400 x 10^9/L	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25		N	86	42
	Number of subjects with clinically meaningful improvement at Week 25		n	19	11
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful improvement at Week 25 (observed case)		%	19/86 (22.1%)	11/42 (26.2%)
		RR (95% CI)[a]		0.84 (0.44, 1.61)	
		p-value [a]		0.6048	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful improvement is defined as a change from baseline ≤ -10 for EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global quality of life (QoL) domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 3 of 4

Table 14.2.18.7.1.1.10.13
EORTC QLQ-C30 Dyspnea - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Improvement
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics		Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Baseline platelet count > 400 x 10^9/L	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25		N	13	7
	Number of subjects with clinically meaningful improvement at Week 25		n	3	2
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful improvement at Week 25 (observed case)		%	3/13 (23.1%)	2/7 (28.6%)
		RR (95% CI)[a]		0.81 (0.17, 3.75)	
		p-value [a]		0.7851	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful improvement is defined as a change from baseline ≤ -10 for EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global quality of life (QoL) domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 4 of 4

Table 14.2.18.7.1.1.10.13
EORTC QLQ-C30 Dyspnea - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Improvement
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
	P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups	p-value [b]	0.7591	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful improvement is defined as a change from baseline ≤ -10 for EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global quality of life (QoL) domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 1 of 4

Table 14.2.18.7.1.1.11.13
EORTC QLQ-C30 Insomnia - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Improvement
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics		Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Baseline platelet count < 100 x 10^9/L	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25		N	7	5
	Number of subjects with clinically meaningful improvement at Week 25		n	1	2
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful improvement at Week 25 (observed case)		%	1/7 (14.3%)	2/5 (40.0%)
		RR (95% CI)[a]		0.36 (0.04, 2.94)	
		p-value [a]		0.3385	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful improvement is defined as a change from baseline ≤ -10 for EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global quality of life (QoL) domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 2 of 4

Table 14.2.18.7.1.1.11.13
EORTC QLQ-C30 Insomnia - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Improvement
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics		Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Baseline platelet count 100-400 x 10^9/L	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25		N	88	42
	Number of subjects with clinically meaningful improvement at Week 25		n	23	12
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful improvement at Week 25 (observed case)		%	23/88 (26.1%)	12/42 (28.6%)
		RR (95% CI)[a]		0.91 (0.51, 1.66)	
		p-value [a]		0.7686	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful improvement is defined as a change from baseline ≤ -10 for EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global quality of life (QoL) domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 3 of 4

Table 14.2.18.7.1.1.11.13
EORTC QLQ-C30 Insomnia - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Improvement
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Baseline platelet count > 400 x 10^9/L	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25	N	13	7
	Number of subjects with clinically meaningful improvement at Week 25	n	3	4
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful improvement at Week 25 (observed case)	%	3/13 (23.1%)	4/7 (57.1%)
		RR (95% CI)[a]	0.40 (0.12, 1.32)	
		p-value [a]	0.1326	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful improvement is defined as a change from baseline ≤ -10 for EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global quality of life (QoL) domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 4 of 4

Table 14.2.18.7.1.1.11.13
EORTC QLQ-C30 Insomnia - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Improvement
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
	P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups	p-value [b]	0.3757	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful improvement is defined as a change from baseline ≤ -10 for EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global quality of life (QoL) domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 1 of 4

Table 14.2.18.7.1.1.12.13
EORTC QLQ-C30 Appetite Loss - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Improvement
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics		Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Baseline platelet count < 100 x 10^9/L	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25		N	7	5
	Number of subjects with clinically meaningful improvement at Week 25		n	1	2
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful improvement at Week 25 (observed case)		%	1/7 (14.3%)	2/5 (40.0%)
		RR (95% CI)[a]		0.36 (0.04, 2.94)	
		p-value [a]		0.3385	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful improvement is defined as a change from baseline ≤ -10 for EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global quality of life (QoL) domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 2 of 4

Table 14.2.18.7.1.1.12.13
EORTC QLQ-C30 Appetite Loss - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Improvement
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Baseline platelet count 100-400 x 10^9/L	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25	N	89	41
	Number of subjects with clinically meaningful improvement at Week 25	n	18	5
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful improvement at Week 25 (observed case)	%	18/89 (20.2%)	5/41 (12.2%)
		RR (95% CI)[a]	1.66 (0.66, 4.16)	
		p-value [a]	0.2807	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful improvement is defined as a change from baseline ≤ -10 for EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global quality of life (QoL) domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 3 of 4

Table 14.2.18.7.1.1.12.13
EORTC QLQ-C30 Appetite Loss - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Improvement
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Baseline platelet count > 400 x 10^9/L	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25	N	13	7
	Number of subjects with clinically meaningful improvement at Week 25	n	3	2
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful improvement at Week 25 (observed case)	%	3/13 (23.1%)	2/7 (28.6%)
		RR (95% CI)[a]	0.81 (0.17, 3.75)	
		p-value [a]	0.7851	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful improvement is defined as a change from baseline ≤ -10 for EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global quality of life (QoL) domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 4 of 4

Table 14.2.18.7.1.1.12.13
EORTC QLQ-C30 Appetite Loss - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Improvement
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
	P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups	p-value [b]	0.3690	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful improvement is defined as a change from baseline ≤ -10 for EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global quality of life (QoL) domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 1 of 4

Table 14.2.18.7.1.1.13.13
EORTC QLQ-C30 Constipation - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Improvement
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics		Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Baseline platelet count < 100 x 10^9/L	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25		N	7	5
	Number of subjects with clinically meaningful improvement at Week 25		n	2	1
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful improvement at Week 25 (observed case)		%	2/7 (28.6%)	1/5 (20.0%)
		RR (95% CI)[a]		1.43 (0.17, 11.76)	
		p-value [a]		0.7402	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful improvement is defined as a change from baseline ≤ -10 for EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global quality of life (QoL) domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 2 of 4

Table 14.2.18.7.1.1.13.13
EORTC QLQ-C30 Constipation - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Improvement
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics		Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Baseline platelet count 100-400 x 10^9/L	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25		N	90	42
	Number of subjects with clinically meaningful improvement at Week 25		n	27	10
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful improvement at Week 25 (observed case)		%	27/90 (30.0%)	10/42 (23.8%)
		RR (95% CI)[a]		1.26 (0.67, 2.36)	
		p-value [a]		0.4695	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful improvement is defined as a change from baseline ≤ -10 for EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global quality of life (QoL) domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 3 of 4

Table 14.2.18.7.1.1.13.13
EORTC QLQ-C30 Constipation - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Improvement
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Baseline platelet count > 400 x 10^9/L	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25	N	13	6
	Number of subjects with clinically meaningful improvement at Week 25	n	2	2
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful improvement at Week 25 (observed case)	%	2/13 (15.4%)	2/6 (33.3%)
		RR (95% CI)[a]	0.46 (0.08, 2.54)	
		p-value [a]	0.3740	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful improvement is defined as a change from baseline ≤ -10 for EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global quality of life (QoL) domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 4 of 4

Table 14.2.18.7.1.1.13.13
EORTC QLQ-C30 Constipation - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Improvement
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
	P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups	p-value [b]	0.5425	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful improvement is defined as a change from baseline ≤ -10 for EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global quality of life (QoL) domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 1 of 4

Table 14.2.18.7.1.1.14.13
EORTC QLQ-C30 Diarrhea - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Improvement
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics		Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Baseline platelet count < 100 x 10^9/L	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25		N	7	5
	Number of subjects with clinically meaningful improvement at Week 25			0	0
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful improvement at Week 25 (observed case)		%	0/7 (0.0%)	0/5 (0.0%)
		RR (95% CI)[a]		NE (NE, NE)	
		p-value [a]		NE	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful improvement is defined as a change from baseline ≤ -10 for EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global quality of life (QoL) domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 2 of 4

Table 14.2.18.7.1.1.14.13
EORTC QLQ-C30 Diarrhea - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Improvement
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Baseline platelet count 100-400 x 10^9/L	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25	N	90	42
	Number of subjects with clinically meaningful improvement at Week 25	n	11	6
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful improvement at Week 25 (observed case)	%	11/90 (12.2%)	6/42 (14.3%)
		RR (95% CI)[a]	0.86 (0.34, 2.16)	
		p-value [a]	0.7409	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful improvement is defined as a change from baseline ≤ -10 for EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global quality of life (QoL) domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 3 of 4

Table 14.2.18.7.1.1.14.13
EORTC QLQ-C30 Diarrhea - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Improvement
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics		Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Baseline platelet count > 400 x 10^9/L	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25		N	13	6
	Number of subjects with clinically meaningful improvement at Week 25			0	0
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful improvement at Week 25 (observed case)		%	0/13 (0.0%)	0/6 (0.0%)
		RR (95% CI)[a]		NE (NE, NE)	
		p-value [a]		NE	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful improvement is defined as a change from baseline ≤ -10 for EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global quality of life (QoL) domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 4 of 4

Table 14.2.18.7.1.1.14.13
EORTC QLQ-C30 Diarrhea - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Improvement
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
	P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups	p-value [b]	NE	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful improvement is defined as a change from baseline ≤ -10 for EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global quality of life (QoL) domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 1 of 4

Table 14.2.18.7.1.1.15.13
EORTC QLQ-C30 Financial Difficulties – Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Improvement
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics		Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Baseline platelet count < 100 x 10^9/L	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25		N	7	5
	Number of subjects with clinically meaningful improvement at Week 25		n	1	1
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful improvement at Week 25 (observed case)		%	1/7 (14.3%)	1/5 (20.0%)
		RR (95% CI)[a]		0.71 (0.06, 8.90)	
		p-value [a]		0.7938	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful improvement is defined as a change from baseline ≤ -10 for EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global quality of life (QoL) domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation Cutoff Date: 26NOV2020
Protocol: ACE-536-MDS-001 Page 2 of 4

Table 14.2.18.7.1.1.15.13
EORTC QLQ-C30 Financial Difficulties - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Improvement
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics		Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Baseline platelet count 100-400 x 10^9/L	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25		N	88	42
	Number of subjects with clinically meaningful improvement at Week 25		n	11	7
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful improvement at Week 25 (observed case)		%	11/88 (12.5%)	7/42 (16.7%)
		RR (95% CI)[a]		0.75 (0.31, 1.80)	
		p-value [a]		0.5186	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful improvement is defined as a change from baseline ≤ -10 for EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global quality of life (QoL) domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30 Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 3 of 4

Table 14.2.18.7.1.1.15.13
EORTC QLQ-C30 Financial Difficulties - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Improvement
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Baseline platelet count > 400 x 10^9/L	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25	N	13	6
	Number of subjects with clinically meaningful improvement at Week 25	n	1	1
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful improvement at Week 25 (observed case)	%	1/13 (7.7%)	1/6 (16.7%)
		RR (95% CI)[a]	0.46 (0.03, 6.20)	
		p-value [a]	0.5596	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful improvement is defined as a change from baseline ≤ -10 for EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global quality of life (QoL) domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 4 of 4

Table 14.2.18.7.1.1.15.13
EORTC QLQ-C30 Financial Difficulties – Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Improvement
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
	P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups	p-value [b]	0.9415	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful improvement is defined as a change from baseline ≤ -10 for EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global quality of life (QoL) domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 1 of 4

Table 14.2.18.7.1.1.2.13
EORTC QLQ-C30 Physical Functioning – Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Improvement
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics		Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Baseline platelet count < 100 x 10^9/L	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25		N	7	5
	Number of subjects with clinically meaningful improvement at Week 25		n	2	1
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful improvement at Week 25 (observed case)		%	2/7 (28.6%)	1/5 (20.0%)
		RR (95% CI)[a]		1.43 (0.17, 11.76)	
		p-value [a]		0.7402	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful improvement is defined as a change from baseline ≤ -10 for EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global quality of life (QoL) domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Table 14.2.18.7.1.1.2.13
EORTC QLQ-C30 Physical Functioning – Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Improvement
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics		Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Baseline platelet count 100-400 x 10^9/L	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25		N	90	42
	Number of subjects with clinically meaningful improvement at Week 25		n	19	15
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful improvement at Week 25 (observed case)		%	19/90 (21.1%)	15/42 (35.7%)
		RR (95% CI)[a]		0.59 (0.33, 1.04)	
		p-value [a]		0.0703	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful improvement is defined as a change from baseline ≤ -10 for EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global quality of life (QoL) domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30 Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 3 of 4

Table 14.2.18.7.1.1.2.13
EORTC QLQ-C30 Physical Functioning - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Improvement
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Baseline platelet count > 400 x 10^9/L	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25	N	13	7
	Number of subjects with clinically meaningful improvement at Week 25	n	4	2
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful improvement at Week 25 (observed case)	%	4/13 (30.8%)	2/7 (28.6%)
		RR (95% CI)[a]	1.08 (0.26, 4.49)	
		p-value [a]	0.9189	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful improvement is defined as a change from baseline ≤ -10 for EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global quality of life (QoL) domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 4 of 4

Table 14.2.18.7.1.1.2.13
EORTC QLQ-C30 Physical Functioning - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Improvement
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
	P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups	p-value [b]	0.5752	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful improvement is defined as a change from baseline ≤ -10 for EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global quality of life (QoL) domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 1 of 4

Table 14.2.18.7.1.1.3.13
EORTC QLQ-C30 Role Functioning - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Improvement
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics		Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Baseline platelet count < 100 x 10^9/L	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25		N	7	5
	Number of subjects with clinically meaningful improvement at Week 25		n	1	2
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful improvement at Week 25 (observed case)		%	1/7 (14.3%)	2/5 (40.0%)
		RR (95% CI)[a]		0.36 (0.04, 2.94)	
		p-value [a]		0.3385	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful improvement is defined as a change from baseline ≤ -10 for EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global quality of life (QoL) domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 2 of 4

Table 14.2.18.7.1.1.3.13
EORTC QLQ-C30 Role Functioning – Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Improvement
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics		Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Baseline platelet count 100-400 x 10^9/L	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25		N	90	42
	Number of subjects with clinically meaningful improvement at Week 25		n	24	12
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful improvement at Week 25 (observed case)		%	24/90 (26.7%)	12/42 (28.6%)
		RR (95% CI)[a]		0.93 (0.52, 1.68)	
		p-value [a]		0.8182	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful improvement is defined as a change from baseline ≤ -10 for EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global quality of life (QoL) domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 3 of 4

Table 14.2.18.7.1.1.3.13
EORTC QLQ-C30 Role Functioning – Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Improvement
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Baseline platelet count > 400 x 10^9/L	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25	N	13	7
	Number of subjects with clinically meaningful improvement at Week 25	n	5	4
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful improvement at Week 25 (observed case)	%	5/13 (38.5%)	4/7 (57.1%)
		RR (95% CI)[a]	0.67 (0.26, 1.72)	
		p-value [a]	0.4093	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful improvement is defined as a change from baseline ≤ -10 for EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global quality of life (QoL) domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 4 of 4

Table 14.2.18.7.1.1.3.13
EORTC QLQ-C30 Role Functioning - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Improvement
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
	P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups	p-value [b]	0.6215	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful improvement is defined as a change from baseline ≤ -10 for EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global quality of life (QoL) domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 1 of 4

Table 14.2.18.7.1.1.4.13
EORTC QLQ-C30 Cognitive Functioning - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Improvement
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics		Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Baseline platelet count < 100 x 10^9/L	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25		N	7	5
	Number of subjects with clinically meaningful improvement at Week 25		n	2	2
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful improvement at Week 25 (observed case)		%	2/7 (28.6%)	2/5 (40.0%)
		RR (95% CI)[a]		0.71 (0.15, 3.50)	
		p-value [a]		0.6781	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful improvement is defined as a change from baseline ≤ -10 for EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global quality of life (QoL) domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 2 of 4

Table 14.2.18.7.1.1.4.13
EORTC QLQ-C30 Cognitive Functioning – Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Improvement
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Baseline platelet count 100-400 x 10^9/L	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25	N	90	42
	Number of subjects with clinically meaningful improvement at Week 25	n	21	10
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful improvement at Week 25 (observed case)	%	21/90 (23.3%)	10/42 (23.8%)
		RR (95% CI)[a]	0.98 (0.51, 1.89)	
		p-value [a]	0.9520	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful improvement is defined as a change from baseline ≤ -10 for EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global quality of life (QoL) domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 3 of 4

Table 14.2.18.7.1.1.4.13
EORTC QLQ-C30 Cognitive Functioning – Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Improvement
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Baseline platelet count > 400 x 10^9/L	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25	N	13	6
	Number of subjects with clinically meaningful improvement at Week 25	n	6	2
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful improvement at Week 25 (observed case)	%	6/13 (46.2%)	2/6 (33.3%)
		RR (95% CI)[a]	1.38 (0.39, 4.95)	
		p-value [a]	0.6169	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful improvement is defined as a change from baseline ≤ -10 for EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global quality of life (QoL) domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation Cutoff Date: 26NOV2020
Protocol: ACE-536-MDS-001 Page 4 of 4

Table 14.2.18.7.1.1.4.13
EORTC QLQ-C30 Cognitive Functioning - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Improvement
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
	P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups	p-value [b]	0.8083	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful improvement is defined as a change from baseline ≤ -10 for EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global quality of life (QoL) domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30 Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 1 of 4

Table 14.2.18.7.1.1.5.13
EORTC QLQ-C30 Emotional Functioning - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Improvement
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics		Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Baseline platelet count < 100 x 10^9/L	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25		N	7	5
	Number of subjects with clinically meaningful improvement at Week 25		n	2	1
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful improvement at Week 25 (observed case)		%	2/7 (28.6%)	1/5 (20.0%)
		RR (95% CI)[a]		1.43 (0.17, 11.76)	
		p-value [a]		0.7402	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful improvement is defined as a change from baseline ≤ -10 for EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global quality of life (QoL) domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 2 of 4

Table 14.2.18.7.1.1.5.13
EORTC QLQ-C30 Emotional Functioning – Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Improvement
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics		Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Baseline platelet count 100-400 x 10^9/L	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25		N	90	42
	Number of subjects with clinically meaningful improvement at Week 25		n	14	9
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful improvement at Week 25 (observed case)		%	14/90 (15.6%)	9/42 (21.4%)
		RR (95% CI)[a]		0.73 (0.34, 1.54)	
		p-value [a]		0.4045	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful improvement is defined as a change from baseline ≤ -10 for EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global quality of life (QoL) domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 3 of 4

Table 14.2.18.7.1.1.5.13
EORTC QLQ-C30 Emotional Functioning – Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Improvement
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Baseline platelet count > 400 x 10^9/L	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25	N	13	6
	Number of subjects with clinically meaningful improvement at Week 25	n	2	1
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful improvement at Week 25 (observed case)	%	2/13 (15.4%)	1/6 (16.7%)
		RR (95% CI)[a]	0.92 (0.10, 8.31)	
		p-value [a]	0.9431	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful improvement is defined as a change from baseline ≤ -10 for EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global quality of life (QoL) domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation Cutoff Date: 26NOV2020
Protocol: ACE-536-MDS-001 Page 4 of 4

Table 14.2.18.7.1.1.5.13
EORTC QLQ-C30 Emotional Functioning - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Improvement
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
	P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups	p-value [b]	0.8309	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful improvement is defined as a change from baseline ≤ -10 for EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global quality of life (QoL) domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30 Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 1 of 4

Table 14.2.18.7.1.1.6.13
EORTC QLQ-C30 Social Functioning - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Improvement
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics		Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Baseline platelet count < 100 x 10^9/L	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25		N	7	5
	Number of subjects with clinically meaningful improvement at Week 25		n	0	1
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful improvement at Week 25 (observed case)		%	0/7 (0.0%)	1/5 (20.0%)
		RR (95% CI)[a]		0.00 (NE, NE)	
		p-value [a]		NE	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful improvement is defined as a change from baseline ≤ -10 for EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global quality of life (QoL) domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Table 14.2.18.7.1.1.6.13
EORTC QLQ-C30 Social Functioning - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Improvement
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics		Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Baseline platelet count 100-400 x 10^9/L	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25		N	90	42
	Number of subjects with clinically meaningful improvement at Week 25		n	22	12
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful improvement at Week 25 (observed case)		%	22/90 (24.4%)	12/42 (28.6%)
		RR (95% CI)[a]		0.86 (0.47, 1.56)	
		p-value [a]		0.6106	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful improvement is defined as a change from baseline ≤ -10 for EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global quality of life (QoL) domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30 Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 3 of 4

Table 14.2.18.7.1.1.6.13
EORTC QLQ-C30 Social Functioning - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Improvement
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Baseline platelet count > 400 x 10^9/L	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25	N	13	6
	Number of subjects with clinically meaningful improvement at Week 25	n	4	3
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful improvement at Week 25 (observed case)	%	4/13 (30.8%)	3/6 (50.0%)
		RR (95% CI)[a]	0.62 (0.20, 1.93)	
		p-value [a]	0.4049	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful improvement is defined as a change from baseline ≤ -10 for EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global quality of life (QoL) domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 4 of 4

Table 14.2.18.7.1.1.6.13
EORTC QLQ-C30 Social Functioning - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Improvement
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
	P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups	p-value [b]	0.6168	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful improvement is defined as a change from baseline ≤ -10 for EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global quality of life (QoL) domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 1 of 4

Table 14.2.18.7.1.1.7.13
EORTC QLQ-C30 Fatigue - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Improvement
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics		Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Baseline platelet count < 100 x 10^9/L	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25		N	7	5
	Number of subjects with clinically meaningful improvement at Week 25		n	1	3
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful improvement at Week 25 (observed case)		%	1/7 (14.3%)	3/5 (60.0%)
		RR (95% CI)[a]		0.24 (0.03, 1.67)	
		p-value [a]		0.1493	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful improvement is defined as a change from baseline ≤ -10 for EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global quality of life (QoL) domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 2 of 4

Table 14.2.18.7.1.1.7.13
EORTC QLQ-C30 Fatigue - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Improvement
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics		Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Baseline platelet count 100-400 x 10^9/L	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25		N	89	42
	Number of subjects with clinically meaningful improvement at Week 25		n	27	17
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful improvement at Week 25 (observed case)		%	27/89 (30.3%)	17/42 (40.5%)
		RR (95% CI)[a]		0.75 (0.46, 1.22)	
		p-value [a]		0.2423	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful improvement is defined as a change from baseline ≤ -10 for EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global quality of life (QoL) domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 3 of 4

Table 14.2.18.7.1.1.7.13
EORTC QLQ-C30 Fatigue - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Improvement
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Baseline platelet count > 400 x 10^9/L	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25	N	13	7
	Number of subjects with clinically meaningful improvement at Week 25	n	4	4
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful improvement at Week 25 (observed case)	%	4/13 (30.8%)	4/7 (57.1%)
		RR (95% CI)[a]	0.54 (0.19, 1.52)	
		p-value [a]	0.2422	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful improvement is defined as a change from baseline ≤ -10 for EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global quality of life (QoL) domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 4 of 4

Table 14.2.18.7.1.1.7.13
EORTC QLQ-C30 Fatigue - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Improvement
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
	P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups	p-value [b]	0.4824	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful improvement is defined as a change from baseline ≤ -10 for EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global quality of life (QoL) domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 1 of 4

Table 14.2.18.7.1.1.8.13
EORTC QLQ-C30 Nausea Vomiting - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Improvement
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics		Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Baseline platelet count < 100 x 10^9/L	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25		N	7	5
	Number of subjects with clinically meaningful improvement at Week 25		n	2	0
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful improvement at Week 25 (observed case)		%	2/7 (28.6%)	0/5 (0.0%)
		RR (95% CI)[a]		NE (NE, NE)	
		p-value [a]		NE	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful improvement is defined as a change from baseline ≤ -10 for EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global quality of life (QoL) domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 2 of 4

Table 14.2.18.7.1.1.8.13
EORTC QLQ-C30 Nausea Vomiting - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Improvement
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics		Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Baseline platelet count 100-400 x 10^9/L	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25		N	90	42
	Number of subjects with clinically meaningful improvement at Week 25		n	14	5
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful improvement at Week 25 (observed case)		%	14/90 (15.6%)	5/42 (11.9%)
		RR (95% CI)[a]		1.31 (0.50, 3.39)	
		p-value [a]		0.5823	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful improvement is defined as a change from baseline ≤ -10 for EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global quality of life (QoL) domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 3 of 4

Table 14.2.18.7.1.1.8.13
EORTC QLQ-C30 Nausea Vomiting - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Improvement
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics		Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Baseline platelet count > 400 x 10^9/L	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25		N	13	7
	Number of subjects with clinically meaningful improvement at Week 25		n	1	0
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful improvement at Week 25 (observed case)		%	1/13 (7.7%)	0/7 (0.0%)
		RR (95% CI)[a]		NE (NE, NE)	
		p-value [a]		NE	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful improvement is defined as a change from baseline ≤ -10 for EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global quality of life (QoL) domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 4 of 4

Table 14.2.18.7.1.1.8.13
EORTC QLQ-C30 Nausea Vomiting - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Improvement
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
	P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups	p-value [b]	NE	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful improvement is defined as a change from baseline ≤ -10 for EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global quality of life (QoL) domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 1 of 4

Table 14.2.18.7.1.1.9.13
EORTC QLQ-C30 Pain - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Improvement
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics		Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Baseline platelet count < 100 x 10^9/L	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25		N	7	5
	Number of subjects with clinically meaningful improvement at Week 25		n	2	1
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful improvement at Week 25 (observed case)		%	2/7 (28.6%)	1/5 (20.0%)
		RR (95% CI)[a]		1.43 (0.17, 11.76)	
		p-value [a]		0.7402	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful improvement is defined as a change from baseline ≤ -10 for EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global quality of life (QoL) domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 2 of 4

Table 14.2.18.7.1.1.9.13
EORTC QLQ-C30 Pain - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Improvement
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics		Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Baseline platelet count 100-400 x 10^9/L	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25		N	89	42
	Number of subjects with clinically meaningful improvement at Week 25		n	19	11
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful improvement at Week 25 (observed case)		%	19/89 (21.3%)	11/42 (26.2%)
		RR (95% CI)[a]		0.82 (0.43, 1.55)	
		p-value [a]		0.5349	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful improvement is defined as a change from baseline ≤ -10 for EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global quality of life (QoL) domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 3 of 4

Table 14.2.18.7.1.1.9.13
EORTC QLQ-C30 Pain - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Improvement
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Baseline platelet count > 400 x 10^9/L	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25	N	13	7
	Number of subjects with clinically meaningful improvement at Week 25	n	4	2
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful improvement at Week 25 (observed case)	%	4/13 (30.8%)	2/7 (28.6%)
		RR (95% CI)[a]	1.08 (0.26, 4.49)	
		p-value [a]	0.9189	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful improvement is defined as a change from baseline ≤ -10 for EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global quality of life (QoL) domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 4 of 4

Table 14.2.18.7.1.1.9.13
EORTC QLQ-C30 Pain – Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Improvement
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
	P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups	p-value [b]	0.8466	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful improvement is defined as a change from baseline ≤ -10 for EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global quality of life (QoL) domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 1 of 3

Table 14.2.18.7.1.1.1.14
EORTC QLQ-C30 Global QoL - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Improvement
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics		Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Baseline renal status creatinine clearance <60	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25		N	32	8
	Number of subjects with clinically meaningful improvement at Week 25		n	9	3
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful improvement at Week 25 (observed case)		%	9/32 (28.1%)	3/8 (37.5%)
		RR (95% CI)[a]		0.75 (0.26, 2.15)	
		p-value [a]		0.5920	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful improvement is defined as a change from baseline ≤ -10 for EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global quality of life (QoL) domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Table 14.2.18.7.1.1.1.14
EORTC QLQ-C30 Global QoL - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Improvement
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics		Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Baseline renal status creatinine clearance ≥ 60	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25		N	78	45
	Number of subjects with clinically meaningful improvement at Week 25		n	22	9
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful improvement at Week 25 (observed case)		%	22/78 (28.2%)	9/45 (20.0%)
		RR (95% CI)[a]		1.41 (0.71, 2.79)	
		p-value [a]		0.3241	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful improvement is defined as a change from baseline ≤ -10 for EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global quality of life (QoL) domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30 Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 3 of 3

Table 14.2.18.7.1.1.1.14
EORTC QLQ-C30 Global QoL - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Improvement
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
	P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups	p-value [b]	0.3239	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful improvement is defined as a change from baseline ≤ -10 for EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global quality of life (QoL) domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 1 of 3

Table 14.2.18.7.1.1.10.14
EORTC QLQ-C30 Dyspnea - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Improvement
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics		Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Baseline renal status creatinine clearance <60	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25		N	31	8
	Number of subjects with clinically meaningful improvement at Week 25		n	8	4
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful improvement at Week 25 (observed case)		%	8/31 (25.8%)	4/8 (50.0%)
		RR (95% CI)[a]		0.52 (0.21, 1.29)	
		p-value [a]		0.1564	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful improvement is defined as a change from baseline ≤ -10 for EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global quality of life (QoL) domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 2 of 3

Table 14.2.18.7.1.1.10.14
EORTC QLQ-C30 Dyspnea - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Improvement
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics		Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Baseline renal status creatinine clearance ≥ 60	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25		N	75	46
	Number of subjects with clinically meaningful improvement at Week 25		n	16	12
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful improvement at Week 25 (observed case)		%	16/75 (21.3%)	12/46 (26.1%)
		RR (95% CI)[a]		0.82 (0.43, 1.57)	
		p-value [a]		0.5455	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful improvement is defined as a change from baseline ≤ -10 for EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global quality of life (QoL) domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 3 of 3

Table 14.2.18.7.1.1.10.14
EORTC QLQ-C30 Dyspnea - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Improvement
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
	P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups	p-value [b]	0.4220	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful improvement is defined as a change from baseline ≤ -10 for EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global quality of life (QoL) domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 1 of 3

Table 14.2.18.7.1.1.11.14
EORTC QLQ-C30 Insomnia - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Improvement
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics		Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Baseline renal status creatinine clearance <60	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25		N	31	8
	Number of subjects with clinically meaningful improvement at Week 25		n	5	2
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful improvement at Week 25 (observed case)		%	5/31 (16.1%)	2/8 (25.0%)
		RR (95% CI)[a]		0.65 (0.15, 2.73)	
		p-value [a]		0.5519	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful improvement is defined as a change from baseline ≤ -10 for EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global quality of life (QoL) domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 2 of 3

Table 14.2.18.7.1.1.11.14
EORTC QLQ-C30 Insomnia - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Improvement
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics		Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Baseline renal status creatinine clearance ≥ 60	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25		N	77	46
	Number of subjects with clinically meaningful improvement at Week 25		n	22	16
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful improvement at Week 25 (observed case)		%	22/77 (28.6%)	16/46 (34.8%)
		RR (95% CI)[a]		0.82 (0.48, 1.40)	
		p-value [a]		0.4673	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful improvement is defined as a change from baseline ≤ -10 for EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global quality of life (QoL) domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 3 of 3

Table 14.2.18.7.1.1.11.14
EORTC QLQ-C30 Insomnia - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Improvement
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
	P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups	p-value [b]	0.7583	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful improvement is defined as a change from baseline ≤ -10 for EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global quality of life (QoL) domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 1 of 3

Table 14.2.18.7.1.1.12.14
EORTC QLQ-C30 Appetite Loss - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Improvement
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics		Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Baseline renal status creatinine clearance <60	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25		N	32	8
	Number of subjects with clinically meaningful improvement at Week 25		n	7	2
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful improvement at Week 25 (observed case)		%	7/32 (21.9%)	2/8 (25.0%)
		RR (95% CI)[a]		0.88 (0.22, 3.43)	
		p-value [a]		0.8482	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful improvement is defined as a change from baseline ≤ -10 for EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global quality of life (QoL) domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 2 of 3

Table 14.2.18.7.1.1.12.14
EORTC QLQ-C30 Appetite Loss - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Improvement
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Baseline renal status creatinine clearance ≥ 60	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25	N	77	45
	Number of subjects with clinically meaningful improvement at Week 25	n	15	7
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful improvement at Week 25 (observed case)	%	15/77 (19.5%)	7/45 (15.6%)
		RR (95% CI)[a]	1.25 (0.55, 2.84)	
		p-value [a]	0.5900	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful improvement is defined as a change from baseline ≤ -10 for EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global quality of life (QoL) domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 3 of 3

Table 14.2.18.7.1.1.12.14
EORTC QLQ-C30 Appetite Loss - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Improvement
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
	P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups	p-value [b]	0.6592	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful improvement is defined as a change from baseline ≤ -10 for EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global quality of life (QoL) domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 1 of 3

Table 14.2.18.7.1.1.13.14
EORTC QLQ-C30 Constipation - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Improvement
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Baseline renal status creatinine clearance <60	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25	N	32	8
	Number of subjects with clinically meaningful improvement at Week 25	n	10	2
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful improvement at Week 25 (observed case)	%	10/32 (31.3%)	2/8 (25.0%)
		RR (95% CI)[a]	1.25 (0.34, 4.61)	
		p-value [a]	0.7376	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful improvement is defined as a change from baseline ≤ -10 for EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global quality of life (QoL) domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 2 of 3

Table 14.2.18.7.1.1.13.14
EORTC QLQ-C30 Constipation - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Improvement
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Baseline renal status creatinine clearance ≥ 60	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25	N	78	45
	Number of subjects with clinically meaningful improvement at Week 25	n	21	11
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful improvement at Week 25 (observed case)	%	21/78 (26.9%)	11/45 (24.4%)
		RR (95% CI)[a]	1.10 (0.59, 2.07)	
		p-value [a]	0.7640	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful improvement is defined as a change from baseline ≤ -10 for EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global quality of life (QoL) domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 3 of 3

Table 14.2.18.7.1.1.13.14
EORTC QLQ-C30 Constipation - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Improvement
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
	P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups	p-value [b]	0.8642	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful improvement is defined as a change from baseline ≤ -10 for EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global quality of life (QoL) domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 1 of 3

Table 14.2.18.7.1.1.14.14
EORTC QLQ-C30 Diarrhea - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Improvement
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics		Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Baseline renal status creatinine clearance <60	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25		N	32	8
	Number of subjects with clinically meaningful improvement at Week 25		n	2	1
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful improvement at Week 25 (observed case)		%	2/32 (6.3%)	1/8 (12.5%)
		RR (95% CI)[a]		0.50 (0.05, 4.85)	
		p-value [a]		0.5499	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful improvement is defined as a change from baseline ≤ -10 for EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global quality of life (QoL) domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 2 of 3

Table 14.2.18.7.1.1.14.14
EORTC QLQ-C30 Diarrhea - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Improvement
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics		Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Baseline renal status creatinine clearance ≥ 60	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25		N	78	45
	Number of subjects with clinically meaningful improvement at Week 25		n	9	5
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful improvement at Week 25 (observed case)		%	9/78 (11.5%)	5/45 (11.1%)
		RR (95% CI)[a]		1.04 (0.37, 2.91)	
		p-value [a]		0.9427	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful improvement is defined as a change from baseline ≤ -10 for EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global quality of life (QoL) domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 3 of 3

Table 14.2.18.7.1.1.14.14
EORTC QLQ-C30 Diarrhea - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Improvement
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
	P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups	p-value [b]	0.5658	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful improvement is defined as a change from baseline ≤ -10 for EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global quality of life (QoL) domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 1 of 3

Table 14.2.18.7.1.1.15.14
EORTC QLQ-C30 Financial Difficulties – Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Improvement
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics		Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Baseline renal status creatinine clearance <60	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25		N	31	8
	Number of subjects with clinically meaningful improvement at Week 25		n	2	3
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful improvement at Week 25 (observed case)		%	2/31 (6.5%)	3/8 (37.5%)
		RR (95% CI)[a]		0.17 (0.03, 0.86)	
		p-value [a]		0.0323	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful improvement is defined as a change from baseline ≤ -10 for EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global quality of life (QoL) domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation Cutoff Date: 26NOV2020
Protocol: ACE-536-MDS-001 Page 2 of 3

Table 14.2.18.7.1.1.15.14
EORTC QLQ-C30 Financial Difficulties - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Improvement
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics		Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Baseline renal status creatinine clearance ≥ 60	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25		N	77	45
	Number of subjects with clinically meaningful improvement at Week 25		n	11	6
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful improvement at Week 25 (observed case)		%	11/77 (14.3%)	6/45 (13.3%)
		RR (95% CI)[a]		1.07 (0.43, 2.70)	
		p-value [a]		0.8837	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful improvement is defined as a change from baseline ≤ -10 for EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global quality of life (QoL) domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30 Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 3 of 3

Table 14.2.18.7.1.1.15.14
EORTC QLQ-C30 Financial Difficulties - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Improvement
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
	P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups	p-value [b]	0.0537	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful improvement is defined as a change from baseline ≤ -10 for EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global quality of life (QoL) domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 1 of 3

Table 14.2.18.7.1.1.2.14
EORTC QLQ-C30 Physical Functioning – Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Improvement
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Baseline renal status creatinine clearance <60	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25	N	32	8
	Number of subjects with clinically meaningful improvement at Week 25	n	11	3
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful improvement at Week 25 (observed case)	%	11/32 (34.4%)	3/8 (37.5%)
		RR (95% CI)[a]	0.92 (0.33, 2.53)	
		p-value [a]	0.8665	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful improvement is defined as a change from baseline ≤ -10 for EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global quality of life (QoL) domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation Cutoff Date: 26NOV2020
Protocol: ACE-536-MDS-001 Page 2 of 3

Table 14.2.18.7.1.1.2.14
EORTC QLQ-C30 Physical Functioning - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Improvement
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Baseline renal status creatinine clearance ≥ 60	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25	N	78	46
	Number of subjects with clinically meaningful improvement at Week 25	n	14	15
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful improvement at Week 25 (observed case)	%	14/78 (17.9%)	15/46 (32.6%)
		RR (95% CI)[a]	0.55 (0.29, 1.03)	
		p-value [a]	0.0635	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful improvement is defined as a change from baseline ≤ -10 for EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global quality of life (QoL) domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30 Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 3 of 3

Table 14.2.18.7.1.1.2.14
EORTC QLQ-C30 Physical Functioning - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Improvement
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
	P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups	p-value [b]	0.4027	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful improvement is defined as a change from baseline ≤ -10 for EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global quality of life (QoL) domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 1 of 3

Table 14.2.18.7.1.1.3.14
EORTC QLQ-C30 Role Functioning - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Improvement
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics		Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Baseline renal status creatinine clearance <60	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25		N	32	8
	Number of subjects with clinically meaningful improvement at Week 25		n	8	2
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful improvement at Week 25 (observed case)		%	8/32 (25.0%)	2/8 (25.0%)
		RR (95% CI)[a]		1.00 (0.26, 3.83)	
		p-value [a]		1.0000	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful improvement is defined as a change from baseline ≤ -10 for EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global quality of life (QoL) domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 2 of 3

Table 14.2.18.7.1.1.3.14
EORTC QLQ-C30 Role Functioning – Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Improvement
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics		Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Baseline renal status creatinine clearance ≥ 60	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25		N	78	46
	Number of subjects with clinically meaningful improvement at Week 25		n	22	16
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful improvement at Week 25 (observed case)		%	22/78 (28.2%)	16/46 (34.8%)
		RR (95% CI)[a]		0.81 (0.48, 1.38)	
		p-value [a]		0.4391	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful improvement is defined as a change from baseline ≤ -10 for EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global quality of life (QoL) domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 3 of 3

Table 14.2.18.7.1.1.3.14
EORTC QLQ-C30 Role Functioning - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Improvement
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
	P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups	p-value [b]	0.7759	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful improvement is defined as a change from baseline ≤ -10 for EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global quality of life (QoL) domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 1 of 3

Table 14.2.18.7.1.1.4.14
EORTC QLQ-C30 Cognitive Functioning - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Improvement
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics		Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Baseline renal status creatinine clearance <60	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25		N	32	8
	Number of subjects with clinically meaningful improvement at Week 25		n	6	1
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful improvement at Week 25 (observed case)		%	6/32 (18.8%)	1/8 (12.5%)
		RR (95% CI)[a]		1.50 (0.21, 10.76)	
		p-value [a]		0.6867	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful improvement is defined as a change from baseline ≤ -10 for EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global quality of life (QoL) domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation Cutoff Date: 26NOV2020
Protocol: ACE-536-MDS-001 Page 2 of 3

Table 14.2.18.7.1.1.4.14
EORTC QLQ-C30 Cognitive Functioning – Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Improvement
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics		Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Baseline renal status creatinine clearance ≥ 60	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25		N	78	45
	Number of subjects with clinically meaningful improvement at Week 25		n	23	13
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful improvement at Week 25 (observed case)		%	23/78 (29.5%)	13/45 (28.9%)
		RR (95% CI)[a]		1.02 (0.58, 1.81)	
		p-value [a]		0.9441	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful improvement is defined as a change from baseline ≤ -10 for EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global quality of life (QoL) domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30 Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 3 of 3

Table 14.2.18.7.1.1.4.14
EORTC QLQ-C30 Cognitive Functioning - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Improvement
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
	P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups	p-value [b]	0.7131	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful improvement is defined as a change from baseline ≤ -10 for EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global quality of life (QoL) domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 1 of 3

Table 14.2.18.7.1.1.5.14
EORTC QLQ-C30 Emotional Functioning - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Improvement
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Baseline renal status creatinine clearance <60	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25	N	32	8
	Number of subjects with clinically meaningful improvement at Week 25	n	2	2
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful improvement at Week 25 (observed case)	%	2/32 (6.3%)	2/8 (25.0%)
		RR (95% CI)[a]	0.25 (0.04, 1.51)	
		p-value [a]	0.1312	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful improvement is defined as a change from baseline ≤ -10 for EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global quality of life (QoL) domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation Cutoff Date: 26NOV2020
Protocol: ACE-536-MDS-001 Page 2 of 3

Table 14.2.18.7.1.1.5.14
EORTC QLQ-C30 Emotional Functioning – Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Improvement
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics		Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Baseline renal status creatinine clearance ≥ 60	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25		N	78	45
	Number of subjects with clinically meaningful improvement at Week 25		n	16	9
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful improvement at Week 25 (observed case)		%	16/78 (20.5%)	9/45 (20.0%)
		RR (95% CI)[a]		1.03 (0.49, 2.13)	
		p-value [a]		0.9458	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful improvement is defined as a change from baseline ≤ -10 for EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global quality of life (QoL) domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30 Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation Cutoff Date: 26NOV2020
Protocol: ACE-536-MDS-001 Page 3 of 3

Table 14.2.18.7.1.1.5.14
EORTC QLQ-C30 Emotional Functioning - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Improvement
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
	P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups	p-value [b]	0.1544	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful improvement is defined as a change from baseline ≤ -10 for EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global quality of life (QoL) domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30 Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 1 of 3

Table 14.2.18.7.1.1.6.14
EORTC QLQ-C30 Social Functioning - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Improvement
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics		Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Baseline renal status creatinine clearance <60	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25		N	32	8
	Number of subjects with clinically meaningful improvement at Week 25		n	7	2
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful improvement at Week 25 (observed case)		%	7/32 (21.9%)	2/8 (25.0%)
		RR (95% CI)[a]		0.88 (0.22, 3.43)	
		p-value [a]		0.8482	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful improvement is defined as a change from baseline ≤ -10 for EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global quality of life (QoL) domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 2 of 3

Table 14.2.18.7.1.1.6.14
EORTC QLQ-C30 Social Functioning - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Improvement
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Baseline renal status creatinine clearance ≥ 60	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25	N	78	45
	Number of subjects with clinically meaningful improvement at Week 25	n	19	14
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful improvement at Week 25 (observed case)	%	19/78 (24.4%)	14/45 (31.1%)
		RR (95% CI)[a]	0.78 (0.44, 1.41)	
		p-value [a]	0.4122	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful improvement is defined as a change from baseline ≤ -10 for EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global quality of life (QoL) domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 3 of 3

Table 14.2.18.7.1.1.6.14
EORTC QLQ-C30 Social Functioning - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Improvement
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
	P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups	p-value [b]	0.8835	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful improvement is defined as a change from baseline ≤ -10 for EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global quality of life (QoL) domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 1 of 3

Table 14.2.18.7.1.1.7.14
EORTC QLQ-C30 Fatigue - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Improvement
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics		Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Baseline renal status creatinine clearance <60	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25		N	32	8
	Number of subjects with clinically meaningful improvement at Week 25		n	10	4
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful improvement at Week 25 (observed case)		%	10/32 (31.3%)	4/8 (50.0%)
		RR (95% CI)[a]		0.63 (0.26, 1.48)	
		p-value [a]		0.2856	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful improvement is defined as a change from baseline ≤ -10 for EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global quality of life (QoL) domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 2 of 3

Table 14.2.18.7.1.1.7.14
EORTC QLQ-C30 Fatigue - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Improvement
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics		Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Baseline renal status creatinine clearance ≥ 60	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25		N	77	46
	Number of subjects with clinically meaningful improvement at Week 25		n	22	20
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful improvement at Week 25 (observed case)		%	22/77 (28.6%)	20/46 (43.5%)
		RR (95% CI)[a]		0.66 (0.41, 1.07)	
		p-value [a]		0.0884	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful improvement is defined as a change from baseline ≤ -10 for EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global quality of life (QoL) domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 3 of 3

Table 14.2.18.7.1.1.7.14
EORTC QLQ-C30 Fatigue - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Improvement
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
	P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups	p-value [b]	0.9208	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful improvement is defined as a change from baseline ≤ -10 for EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global quality of life (QoL) domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 1 of 3

Table 14.2.18.7.1.1.8.14
EORTC QLQ-C30 Nausea Vomiting - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Improvement
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics		Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Baseline renal status creatinine clearance <60	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25		N	32	8
	Number of subjects with clinically meaningful improvement at Week 25		n	7	2
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful improvement at Week 25 (observed case)		%	7/32 (21.9%)	2/8 (25.0%)
		RR (95% CI)[a]		0.88 (0.22, 3.43)	
		p-value [a]		0.8482	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful improvement is defined as a change from baseline ≤ -10 for EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global quality of life (QoL) domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 2 of 3

Table 14.2.18.7.1.1.8.14
EORTC QLQ-C30 Nausea Vomiting - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Improvement
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics		Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Baseline renal status creatinine clearance ≥ 60	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25		N	78	46
	Number of subjects with clinically meaningful improvement at Week 25		n	10	3
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful improvement at Week 25 (observed case)		%	10/78 (12.8%)	3/46 (6.5%)
		RR (95% CI)[a]		1.97 (0.57, 6.78)	
		p-value [a]		0.2845	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful improvement is defined as a change from baseline ≤ -10 for EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global quality of life (QoL) domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 3 of 3

Table 14.2.18.7.1.1.8.14
EORTC QLQ-C30 Nausea Vomiting - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Improvement
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
	P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups	p-value [b]	0.3897	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful improvement is defined as a change from baseline ≤ -10 for EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global quality of life (QoL) domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 1 of 3

Table 14.2.18.7.1.1.9.14
EORTC QLQ-C30 Pain - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Improvement
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Baseline renal status creatinine clearance <60	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25	N	32	8
	Number of subjects with clinically meaningful improvement at Week 25	n	8	3
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful improvement at Week 25 (observed case)	%	8/32 (25.0%)	3/8 (37.5%)
		RR (95% CI)[a]	0.67 (0.23, 1.96)	
		p-value [a]	0.4607	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful improvement is defined as a change from baseline ≤ -10 for EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global quality of life (QoL) domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 2 of 3

Table 14.2.18.7.1.1.9.14
EORTC QLQ-C30 Pain - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Improvement
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics		Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Baseline renal status creatinine clearance ≥ 60	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25		N	77	46
	Number of subjects with clinically meaningful improvement at Week 25		n	17	11
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful improvement at Week 25 (observed case)		%	17/77 (22.1%)	11/46 (23.9%)
		RR (95% CI)[a]		0.92 (0.47, 1.79)	
		p-value [a]		0.8139	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful improvement is defined as a change from baseline ≤ -10 for EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global quality of life (QoL) domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 3 of 3

Table 14.2.18.7.1.1.9.14
EORTC QLQ-C30 Pain - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Improvement
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
	P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups	p-value [b]	0.6141	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful improvement is defined as a change from baseline ≤ -10 for EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global quality of life (QoL) domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 1 of 5

Table 14.2.18.7.1.1.1.15
EORTC QLQ-C30 Global QoL - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Improvement
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Baseline serum EPO < 100 U/L	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25	N	37	23
	Number of subjects with clinically meaningful improvement at Week 25	n	11	5
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful improvement at Week 25 (observed case)	%	11/37 (29.7%)	5/23 (21.7%)
		RR (95% CI)[a]	1.37 (0.54, 3.43)	
		p-value [a]	0.5049	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful improvement is defined as a change from baseline ≤ -10 for EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global quality of life (QoL) domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Table 14.2.18.7.1.1.1.15
EORTC QLQ-C30 Global QoL - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Improvement
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics		Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Baseline serum EPO 100- < 200 U/L	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25		N	26	11
	Number of subjects with clinically meaningful improvement at Week 25		n	7	4
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful improvement at Week 25 (observed case)		%	7/26 (26.9%)	4/11 (36.4%)
		RR (95% CI)[a]		0.74 (0.27, 2.02)	
		p-value [a]		0.5582	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful improvement is defined as a change from baseline ≤ -10 for EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global quality of life (QoL) domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30 Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 3 of 5

Table 14.2.18.7.1.1.1.15
EORTC QLQ-C30 Global QoL - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Improvement
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics		Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Baseline serum EPO 200-500 U/L	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25		N	28	11
	Number of subjects with clinically meaningful improvement at Week 25		n	8	1
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful improvement at Week 25 (observed case)		%	8/28 (28.6%)	1/11 (9.1%)
		RR (95% CI)[a]		3.14 (0.44, 22.28)	
		p-value [a]		0.2518	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful improvement is defined as a change from baseline ≤ -10 for EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global quality of life (QoL) domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 4 of 5

Table 14.2.18.7.1.1.1.15
EORTC QLQ-C30 Global QoL - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Improvement
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Baseline serum EPO > 500 U/L	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25	N	18	8
	Number of subjects with clinically meaningful improvement at Week 25	n	4	2
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful improvement at Week 25 (observed case)	%	4/18 (22.2%)	2/8 (25.0%)
		RR (95% CI)[a]	0.89 (0.20, 3.90)	
		p-value [a]	0.8760	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful improvement is defined as a change from baseline ≤ -10 for EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global quality of life (QoL) domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 5 of 5

Table 14.2.18.7.1.1.1.15
EORTC QLQ-C30 Global QoL - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Improvement
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
	P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups	p-value [b]	0.5742	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful improvement is defined as a change from baseline ≤ -10 for EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global quality of life (QoL) domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 1 of 5

Table 14.2.18.7.1.1.10.15
EORTC QLQ-C30 Dyspnea - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Improvement
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics		Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Baseline serum EPO < 100 U/L	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25		N	37	23
	Number of subjects with clinically meaningful improvement at Week 25		n	10	6
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful improvement at Week 25 (observed case)		%	10/37 (27.0%)	6/23 (26.1%)
		RR (95% CI)[a]		1.04 (0.43, 2.47)	
		p-value [a]		0.9363	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful improvement is defined as a change from baseline ≤ -10 for EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global quality of life (QoL) domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 2 of 5

Table 14.2.18.7.1.1.10.15
EORTC QLQ-C30 Dyspnea - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Improvement
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics		Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Baseline serum EPO 100- < 200 U/L	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25		N	25	12
	Number of subjects with clinically meaningful improvement at Week 25		n	2	5
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful improvement at Week 25 (observed case)		%	2/25 (8.0%)	5/12 (41.7%)
		RR (95% CI)[a]		0.19 (0.04, 0.85)	
		p-value [a]		0.0298	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful improvement is defined as a change from baseline ≤ -10 for EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global quality of life (QoL) domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 3 of 5

Table 14.2.18.7.1.1.10.15
EORTC QLQ-C30 Dyspnea - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Improvement
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics		Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Baseline serum EPO 200-500 U/L	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25		N	26	11
	Number of subjects with clinically meaningful improvement at Week 25		n	8	3
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful improvement at Week 25 (observed case)		%	8/26 (30.8%)	3/11 (27.3%)
		RR (95% CI)[a]		1.13 (0.37, 3.47)	
		p-value [a]		0.8334	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful improvement is defined as a change from baseline ≤ -10 for EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global quality of life (QoL) domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 4 of 5

Table 14.2.18.7.1.1.10.15
EORTC QLQ-C30 Dyspnea - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Improvement
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Baseline serum EPO > 500 U/L	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25	N	17	8
	Number of subjects with clinically meaningful improvement at Week 25	n	3	2
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful improvement at Week 25 (observed case)	%	3/17 (17.6%)	2/8 (25.0%)
		RR (95% CI)[a]	0.71 (0.15, 3.43)	
		p-value [a]	0.6656	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful improvement is defined as a change from baseline ≤ -10 for EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global quality of life (QoL) domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 5 of 5

Table 14.2.18.7.1.1.10.15
EORTC QLQ-C30 Dyspnea - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Improvement
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
	P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups	p-value [b]	0.2359	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful improvement is defined as a change from baseline ≤ -10 for EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global quality of life (QoL) domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 1 of 5

Table 14.2.18.7.1.1.11.15
EORTC QLQ-C30 Insomnia - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Improvement
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics		Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Baseline serum EPO < 100 U/L	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25		N	36	23
	Number of subjects with clinically meaningful improvement at Week 25		n	9	4
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful improvement at Week 25 (observed case)		%	9/36 (25.0%)	4/23 (17.4%)
		RR (95% CI)[a]		1.44 (0.50, 4.13)	
		p-value [a]		0.5003	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful improvement is defined as a change from baseline ≤ -10 for EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global quality of life (QoL) domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 2 of 5

Table 14.2.18.7.1.1.11.15
EORTC QLQ-C30 Insomnia - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Improvement
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics		Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Baseline serum EPO 100- < 200 U/L	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25		N	26	12
	Number of subjects with clinically meaningful improvement at Week 25		n	5	5
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful improvement at Week 25 (observed case)		%	5/26 (19.2%)	5/12 (41.7%)
		RR (95% CI)[a]		0.46 (0.16, 1.30)	
		p-value [a]		0.1427	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful improvement is defined as a change from baseline ≤ -10 for EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global quality of life (QoL) domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 3 of 5

Table 14.2.18.7.1.1.11.15
EORTC QLQ-C30 Insomnia - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Improvement
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics		Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Baseline serum EPO 200-500 U/L	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25		N	27	11
	Number of subjects with clinically meaningful improvement at Week 25		n	7	5
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful improvement at Week 25 (observed case)		%	7/27 (25.9%)	5/11 (45.5%)
		RR (95% CI)[a]		0.57 (0.23, 1.42)	
		p-value [a]		0.2258	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful improvement is defined as a change from baseline ≤ -10 for EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global quality of life (QoL) domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 4 of 5

Table 14.2.18.7.1.1.11.15
EORTC QLQ-C30 Insomnia - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Improvement
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Baseline serum EPO > 500 U/L	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25	N	18	8
	Number of subjects with clinically meaningful improvement at Week 25	n	6	4
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful improvement at Week 25 (observed case)	%	6/18 (33.3%)	4/8 (50.0%)
		RR (95% CI)[a]	0.67 (0.26, 1.73)	
		p-value [a]	0.4040	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful improvement is defined as a change from baseline ≤ -10 for EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global quality of life (QoL) domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 5 of 5

Table 14.2.18.7.1.1.11.15
EORTC QLQ-C30 Insomnia - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Improvement
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
	P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups	p-value [b]	0.4552	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful improvement is defined as a change from baseline ≤ -10 for EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global quality of life (QoL) domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 1 of 5

Table 14.2.18.7.1.1.12.15
EORTC QLQ-C30 Appetite Loss - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Improvement
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics		Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Baseline serum EPO < 100 U/L	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25		N	37	23
	Number of subjects with clinically meaningful improvement at Week 25		n	8	3
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful improvement at Week 25 (observed case)		%	8/37 (21.6%)	3/23 (13.0%)
		RR (95% CI)[a]		1.66 (0.49, 5.62)	
		p-value [a]		0.4170	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful improvement is defined as a change from baseline ≤ -10 for EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global quality of life (QoL) domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Table 14.2.18.7.1.1.12.15
EORTC QLQ-C30 Appetite Loss - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Improvement
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Baseline serum EPO 100- < 200 U/L	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25	N	25	12
	Number of subjects with clinically meaningful improvement at Week 25	n	4	3
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful improvement at Week 25 (observed case)	%	4/25 (16.0%)	3/12 (25.0%)
		RR (95% CI)[a]	0.64 (0.17, 2.42)	
		p-value [a]	0.5105	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful improvement is defined as a change from baseline ≤ -10 for EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global quality of life (QoL) domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30 Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 3 of 5

Table 14.2.18.7.1.1.12.15
EORTC QLQ-C30 Appetite Loss - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Improvement
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics		Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Baseline serum EPO 200-500 U/L	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25		N	28	11
	Number of subjects with clinically meaningful improvement at Week 25		n	6	1
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful improvement at Week 25 (observed case)		%	6/28 (21.4%)	1/11 (9.1%)
		RR (95% CI)[a]		2.36 (0.32, 17.40)	
		p-value [a]		0.4005	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful improvement is defined as a change from baseline ≤ -10 for EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global quality of life (QoL) domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 4 of 5

Table 14.2.18.7.1.1.12.15
EORTC QLQ-C30 Appetite Loss - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Improvement
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Baseline serum EPO > 500 U/L	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25	N	18	7
	Number of subjects with clinically meaningful improvement at Week 25	n	3	2
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful improvement at Week 25 (observed case)	%	3/18 (16.7%)	2/7 (28.6%)
		RR (95% CI)[a]	0.58 (0.12, 2.78)	
		p-value [a]	0.4988	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful improvement is defined as a change from baseline ≤ -10 for EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global quality of life (QoL) domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 5 of 5

Table 14.2.18.7.1.1.12.15
EORTC QLQ-C30 Appetite Loss - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Improvement
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
	P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups	p-value [b]	0.5235	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful improvement is defined as a change from baseline ≤ -10 for EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global quality of life (QoL) domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 1 of 5

Table 14.2.18.7.1.1.13.15
EORTC QLQ-C30 Constipation - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Improvement
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics		Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Baseline serum EPO < 100 U/L	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25		N	37	23
	Number of subjects with clinically meaningful improvement at Week 25		n	7	5
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful improvement at Week 25 (observed case)		%	7/37 (18.9%)	5/23 (21.7%)
		RR (95% CI)[a]		0.87 (0.31, 2.42)	
		p-value [a]		0.7900	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful improvement is defined as a change from baseline ≤ -10 for EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global quality of life (QoL) domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 2 of 5

Table 14.2.18.7.1.1.13.15
EORTC QLQ-C30 Constipation - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Improvement
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Baseline serum EPO 100- < 200 U/L	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25	N	26	11
	Number of subjects with clinically meaningful improvement at Week 25	n	10	2
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful improvement at Week 25 (observed case)	%	10/26 (38.5%)	2/11 (18.2%)
		RR (95% CI)[a]	2.12 (0.55, 8.12)	
		p-value [a]	0.2748	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful improvement is defined as a change from baseline ≤ -10 for EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global quality of life (QoL) domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 3 of 5

Table 14.2.18.7.1.1.13.15
EORTC QLQ-C30 Constipation - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Improvement
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics		Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Baseline serum EPO 200-500 U/L	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25		N	28	11
	Number of subjects with clinically meaningful improvement at Week 25		n	9	6
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful improvement at Week 25 (observed case)		%	9/28 (32.1%)	6/11 (54.5%)
		RR (95% CI)[a]		0.59 (0.28, 1.26)	
		p-value [a]		0.1738	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful improvement is defined as a change from baseline ≤ -10 for EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global quality of life (QoL) domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 4 of 5

Table 14.2.18.7.1.1.13.15
EORTC QLQ-C30 Constipation - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Improvement
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics		Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Baseline serum EPO > 500 U/L	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25		N	18	8
	Number of subjects with clinically meaningful improvement at Week 25		n	4	0
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful improvement at Week 25 (observed case)		%	4/18 (22.2%)	0/8 (0.0%)
		RR (95% CI)[a]		NE (NE, NE)	
		p-value [a]		NE	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful improvement is defined as a change from baseline ≤ -10 for EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global quality of life (QoL) domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 5 of 5

Table 14.2.18.7.1.1.13.15
EORTC QLQ-C30 Constipation - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Improvement
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
	P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups	p-value [b]	0.2667	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful improvement is defined as a change from baseline ≤ -10 for EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global quality of life (QoL) domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 1 of 5

Table 14.2.18.7.1.1.14.15
EORTC QLQ-C30 Diarrhea - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Improvement
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics		Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Baseline serum EPO < 100 U/L	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25		N	37	23
	Number of subjects with clinically meaningful improvement at Week 25		n	4	1
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful improvement at Week 25 (observed case)		%	4/37 (10.8%)	1/23 (4.3%)
		RR (95% CI)[a]		2.49 (0.30, 20.89)	
		p-value [a]		0.4016	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful improvement is defined as a change from baseline ≤ -10 for EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global quality of life (QoL) domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 2 of 5

Table 14.2.18.7.1.1.14.15
EORTC QLQ-C30 Diarrhea - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Improvement
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics		Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Baseline serum EPO 100- < 200 U/L	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25		N	26	11
	Number of subjects with clinically meaningful improvement at Week 25		n	2	3
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful improvement at Week 25 (observed case)		%	2/26 (7.7%)	3/11 (27.3%)
		RR (95% CI)[a]		0.28 (0.05, 1.46)	
		p-value [a]		0.1314	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful improvement is defined as a change from baseline ≤ -10 for EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global quality of life (QoL) domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 3 of 5

Table 14.2.18.7.1.1.14.15
EORTC QLQ-C30 Diarrhea - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Improvement
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics		Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Baseline serum EPO 200-500 U/L	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25		N	28	11
	Number of subjects with clinically meaningful improvement at Week 25		n	4	2
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful improvement at Week 25 (observed case)		%	4/28 (14.3%)	2/11 (18.2%)
		RR (95% CI)[a]		0.79 (0.17, 3.69)	
		p-value [a]		0.7600	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful improvement is defined as a change from baseline ≤ -10 for EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global quality of life (QoL) domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 4 of 5

Table 14.2.18.7.1.1.14.15
EORTC QLQ-C30 Diarrhea - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Improvement
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Baseline serum EPO > 500 U/L	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25	N	18	8
	Number of subjects with clinically meaningful improvement at Week 25	n	1	0
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful improvement at Week 25 (observed case)	%	1/18 (5.6%)	0/8 (0.0%)
		RR (95% CI)[a]	NE (NE, NE)	
		p-value [a]	NE	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful improvement is defined as a change from baseline ≤ -10 for EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global quality of life (QoL) domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 5 of 5

Table 14.2.18.7.1.1.14.15
EORTC QLQ-C30 Diarrhea - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Improvement
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
	P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups	p-value [b]	0.2784	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful improvement is defined as a change from baseline ≤ -10 for EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global quality of life (QoL) domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 1 of 5

Table 14.2.18.7.1.1.15.15
EORTC QLQ-C30 Financial Difficulties – Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Improvement
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics		Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Baseline serum EPO < 100 U/L	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25		N	36	23
	Number of subjects with clinically meaningful improvement at Week 25		n	4	2
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful improvement at Week 25 (observed case)		%	4/36 (11.1%)	2/23 (8.7%)
		RR (95% CI)[a]		1.28 (0.25, 6.42)	
		p-value [a]		0.7661	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful improvement is defined as a change from baseline ≤ -10 for EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global quality of life (QoL) domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 2 of 5

Table 14.2.18.7.1.1.15.15
EORTC QLQ-C30 Financial Difficulties - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Improvement
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Baseline serum EPO 100- < 200 U/L	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25	N	26	11
	Number of subjects with clinically meaningful improvement at Week 25	n	4	5
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful improvement at Week 25 (observed case)	%	4/26 (15.4%)	5/11 (45.5%)
		RR (95% CI)[a]	0.34 (0.11, 1.03)	
		p-value [a]	0.0557	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful improvement is defined as a change from baseline ≤ -10 for EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global quality of life (QoL) domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 3 of 5

Table 14.2.18.7.1.1.15.15
EORTC QLQ-C30 Financial Difficulties - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Improvement
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics		Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Baseline serum EPO 200-500 U/L	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25		N	28	11
	Number of subjects with clinically meaningful improvement at Week 25		n	2	1
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful improvement at Week 25 (observed case)		%	2/28 (7.1%)	1/11 (9.1%)
		RR (95% CI)[a]		0.79 (0.08, 7.81)	
		p-value [a]		0.8370	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful improvement is defined as a change from baseline ≤ -10 for EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global quality of life (QoL) domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 4 of 5

Table 14.2.18.7.1.1.15.15
EORTC QLQ-C30 Financial Difficulties - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Improvement
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Baseline serum EPO > 500 U/L	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25	N	17	8
	Number of subjects with clinically meaningful improvement at Week 25	n	2	1
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful improvement at Week 25 (observed case)	%	2/17 (11.8%)	1/8 (12.5%)
		RR (95% CI)[a]	0.94 (0.10, 8.92)	
		p-value [a]	0.9579	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful improvement is defined as a change from baseline ≤ -10 for EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global quality of life (QoL) domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation Cutoff Date: 26NOV2020
Protocol: ACE-536-MDS-001 Page 5 of 5

Table 14.2.18.7.1.1.15.15
EORTC QLQ-C30 Financial Difficulties - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Improvement
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
	P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups	p-value [b]	0.5584	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful improvement is defined as a change from baseline ≤ -10 for EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global quality of life (QoL) domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30 Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 1 of 5

Table 14.2.18.7.1.1.2.15
EORTC QLQ-C30 Physical Functioning – Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Improvement
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics		Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Baseline serum EPO < 100 U/L	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25		N	37	23
	Number of subjects with clinically meaningful improvement at Week 25		n	9	3
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful improvement at Week 25 (observed case)		%	9/37 (24.3%)	3/23 (13.0%)
		RR (95% CI)[a]		1.86 (0.56, 6.18)	
		p-value [a]		0.3082	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful improvement is defined as a change from baseline ≤ -10 for EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global quality of life (QoL) domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Table 14.2.18.7.1.1.2.15
EORTC QLQ-C30 Physical Functioning - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Improvement
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics		Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Baseline serum EPO 100- < 200 U/L	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25		N	26	12
	Number of subjects with clinically meaningful improvement at Week 25		n	5	7
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful improvement at Week 25 (observed case)		%	5/26 (19.2%)	7/12 (58.3%)
		RR (95% CI)[a]		0.33 (0.13, 0.83)	
		p-value [a]		0.0183	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful improvement is defined as a change from baseline ≤ -10 for EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global quality of life (QoL) domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30 Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 3 of 5

Table 14.2.18.7.1.1.2.15
EORTC QLQ-C30 Physical Functioning - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Improvement
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics		Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Baseline serum EPO 200-500 U/L	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25		N	28	11
	Number of subjects with clinically meaningful improvement at Week 25		n	4	4
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful improvement at Week 25 (observed case)		%	4/28 (14.3%)	4/11 (36.4%)
		RR (95% CI)[a]		0.39 (0.12, 1.30)	
		p-value [a]		0.1263	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful improvement is defined as a change from baseline ≤ -10 for EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global quality of life (QoL) domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 4 of 5

Table 14.2.18.7.1.1.2.15
EORTC QLQ-C30 Physical Functioning - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Improvement
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Baseline serum EPO > 500 U/L	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25	N	18	8
	Number of subjects with clinically meaningful improvement at Week 25	n	6	4
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful improvement at Week 25 (observed case)	%	6/18 (33.3%)	4/8 (50.0%)
		RR (95% CI)[a]	0.67 (0.26, 1.73)	
		p-value [a]	0.4040	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful improvement is defined as a change from baseline ≤ -10 for EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global quality of life (QoL) domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 5 of 5

Table 14.2.18.7.1.1.2.15
EORTC QLQ-C30 Physical Functioning - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Improvement
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
	P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups	p-value [b]	0.1340	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful improvement is defined as a change from baseline ≤ -10 for EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global quality of life (QoL) domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 1 of 5

Table 14.2.18.7.1.1.3.15
EORTC QLQ-C30 Role Functioning - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Improvement
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics		Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Baseline serum EPO < 100 U/L	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25		N	37	23
	Number of subjects with clinically meaningful improvement at Week 25		n	9	5
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful improvement at Week 25 (observed case)		%	9/37 (24.3%)	5/23 (21.7%)
		RR (95% CI)[a]		1.12 (0.43, 2.93)	
		p-value [a]		0.8188	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful improvement is defined as a change from baseline ≤ -10 for EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global quality of life (QoL) domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Table 14.2.18.7.1.1.3.15
EORTC QLQ-C30 Role Functioning – Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Improvement
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Baseline serum EPO 100- < 200 U/L	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25	N	26	12
	Number of subjects with clinically meaningful improvement at Week 25	n	8	8
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful improvement at Week 25 (observed case)	%	8/26 (30.8%)	8/12 (66.7%)
		RR (95% CI)[a]	0.46 (0.23, 0.93)	
		p-value [a]	0.0308	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful improvement is defined as a change from baseline ≤ -10 for EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global quality of life (QoL) domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30 Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 3 of 5

Table 14.2.18.7.1.1.3.15
EORTC QLQ-C30 Role Functioning – Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Improvement
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics		Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Baseline serum EPO 200-500 U/L	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25		N	28	11
	Number of subjects with clinically meaningful improvement at Week 25		n	10	2
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful improvement at Week 25 (observed case)		%	10/28 (35.7%)	2/11 (18.2%)
		RR (95% CI)[a]		1.96 (0.51, 7.57)	
		p-value [a]		0.3265	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful improvement is defined as a change from baseline ≤ -10 for EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global quality of life (QoL) domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Table 14.2.18.7.1.1.3.15
EORTC QLQ-C30 Role Functioning – Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Improvement
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Baseline serum EPO > 500 U/L	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25	N	18	8
	Number of subjects with clinically meaningful improvement at Week 25	n	2	3
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful improvement at Week 25 (observed case)	%	2/18 (11.1%)	3/8 (37.5%)
		RR (95% CI)[a]	0.30 (0.06, 1.44)	
		p-value [a]	0.1322	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful improvement is defined as a change from baseline ≤ -10 for EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global quality of life (QoL) domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30 Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 5 of 5

Table 14.2.18.7.1.1.3.15
EORTC QLQ-C30 Role Functioning - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Improvement
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
	P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups	p-value [b]	0.1307	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful improvement is defined as a change from baseline ≤ -10 for EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global quality of life (QoL) domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 1 of 5

Table 14.2.18.7.1.1.4.15
EORTC QLQ-C30 Cognitive Functioning - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Improvement
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Baseline serum EPO < 100 U/L	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25	N	37	23
	Number of subjects with clinically meaningful improvement at Week 25	n	10	5
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful improvement at Week 25 (observed case)	%	10/37 (27.0%)	5/23 (21.7%)
		RR (95% CI)[a]	1.24 (0.49, 3.18)	
		p-value [a]	0.6495	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful improvement is defined as a change from baseline ≤ -10 for EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global quality of life (QoL) domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation Cutoff Date: 26NOV2020
Protocol: ACE-536-MDS-001 Page 2 of 5

Table 14.2.18.7.1.1.4.15
EORTC QLQ-C30 Cognitive Functioning – Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Improvement
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics		Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Baseline serum EPO 100- < 200 U/L	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25		N	26	11
	Number of subjects with clinically meaningful improvement at Week 25		n	9	5
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful improvement at Week 25 (observed case)		%	9/26 (34.6%)	5/11 (45.5%)
		RR (95% CI)[a]		0.76 (0.33, 1.76)	
		p-value [a]		0.5228	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful improvement is defined as a change from baseline ≤ -10 for EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global quality of life (QoL) domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30 Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation Cutoff Date: 26NOV2020
Protocol: ACE-536-MDS-001 Page 3 of 5

Table 14.2.18.7.1.1.4.15
EORTC QLQ-C30 Cognitive Functioning – Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Improvement
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Baseline serum EPO 200-500 U/L	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25	N	28	11
	Number of subjects with clinically meaningful improvement at Week 25	n	5	3
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful improvement at Week 25 (observed case)	%	5/28 (17.9%)	3/11 (27.3%)
		RR (95% CI)[a]	0.65 (0.19, 2.29)	
		p-value [a]	0.5067	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful improvement is defined as a change from baseline ≤ -10 for EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global quality of life (QoL) domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30 Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation Cutoff Date: 26NOV2020
Protocol: ACE-536-MDS-001 Page 4 of 5

Table 14.2.18.7.1.1.4.15
EORTC QLQ-C30 Cognitive Functioning – Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Improvement
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Baseline serum EPO > 500 U/L	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25	N	18	8
	Number of subjects with clinically meaningful improvement at Week 25	n	4	1
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful improvement at Week 25 (observed case)	%	4/18 (22.2%)	1/8 (12.5%)
		RR (95% CI)[a]	1.78 (0.23, 13.49)	
		p-value [a]	0.5780	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful improvement is defined as a change from baseline ≤ -10 for EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global quality of life (QoL) domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30 Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 5 of 5

Table 14.2.18.7.1.1.4.15
EORTC QLQ-C30 Cognitive Functioning - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Improvement
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
	P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups	p-value [b]	0.7335	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful improvement is defined as a change from baseline ≤ -10 for EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global quality of life (QoL) domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 1 of 5

Table 14.2.18.7.1.1.5.15
EORTC QLQ-C30 Emotional Functioning - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Improvement
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics		Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Baseline serum EPO < 100 U/L	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25		N	37	23
	Number of subjects with clinically meaningful improvement at Week 25		n	8	3
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful improvement at Week 25 (observed case)		%	8/37 (21.6%)	3/23 (13.0%)
		RR (95% CI)[a]		1.66 (0.49, 5.62)	
		p-value [a]		0.4170	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful improvement is defined as a change from baseline ≤ -10 for EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global quality of life (QoL) domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation Cutoff Date: 26NOV2020
Protocol: ACE-536-MDS-001 Page 2 of 5

Table 14.2.18.7.1.1.5.15
EORTC QLQ-C30 Emotional Functioning – Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Improvement
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics		Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Baseline serum EPO 100- < 200 U/L	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25		N	26	11
	Number of subjects with clinically meaningful improvement at Week 25		n	3	5
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful improvement at Week 25 (observed case)		%	3/26 (11.5%)	5/11 (45.5%)
		RR (95% CI)[a]		0.25 (0.07, 0.88)	
		p-value [a]		0.0310	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful improvement is defined as a change from baseline ≤ -10 for EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global quality of life (QoL) domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30 Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 3 of 5

Table 14.2.18.7.1.1.5.15
EORTC QLQ-C30 Emotional Functioning – Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Improvement
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics		Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Baseline serum EPO 200-500 U/L	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25		N	28	11
	Number of subjects with clinically meaningful improvement at Week 25		n	2	1
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful improvement at Week 25 (observed case)		%	2/28 (7.1%)	1/11 (9.1%)
		RR (95% CI)[a]		0.79 (0.08, 7.81)	
		p-value [a]		0.8370	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful improvement is defined as a change from baseline ≤ -10 for EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global quality of life (QoL) domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 4 of 5

Table 14.2.18.7.1.1.5.15
EORTC QLQ-C30 Emotional Functioning – Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Improvement
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Baseline serum EPO > 500 U/L	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25	N	18	8
	Number of subjects with clinically meaningful improvement at Week 25	n	4	2
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful improvement at Week 25 (observed case)	%	4/18 (22.2%)	2/8 (25.0%)
		RR (95% CI)[a]	0.89 (0.20, 3.90)	
		p-value [a]	0.8760	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful improvement is defined as a change from baseline ≤ -10 for EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global quality of life (QoL) domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation Cutoff Date: 26NOV2020
Protocol: ACE-536-MDS-001 Page 5 of 5

Table 14.2.18.7.1.1.5.15
EORTC QLQ-C30 Emotional Functioning - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Improvement
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
	P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups	p-value [b]	0.2064	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful improvement is defined as a change from baseline ≤ -10 for EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global quality of life (QoL) domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30 Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 1 of 5

Table 14.2.18.7.1.1.6.15
EORTC QLQ-C30 Social Functioning - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Improvement
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics		Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Baseline serum EPO < 100 U/L	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25		N	37	23
	Number of subjects with clinically meaningful improvement at Week 25		n	7	4
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful improvement at Week 25 (observed case)		%	7/37 (18.9%)	4/23 (17.4%)
		RR (95% CI)[a]		1.09 (0.36, 3.31)	
		p-value [a]		0.8821	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful improvement is defined as a change from baseline ≤ -10 for EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global quality of life (QoL) domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Table 14.2.18.7.1.1.6.15
EORTC QLQ-C30 Social Functioning - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Improvement
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Baseline serum EPO 100- < 200 U/L	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25	N	26	11
	Number of subjects with clinically meaningful improvement at Week 25	n	7	5
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful improvement at Week 25 (observed case)	%	7/26 (26.9%)	5/11 (45.5%)
		RR (95% CI)[a]	0.59 (0.24, 1.47)	
		p-value [a]	0.2570	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful improvement is defined as a change from baseline ≤ -10 for EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global quality of life (QoL) domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30 Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 3 of 5

Table 14.2.18.7.1.1.6.15
EORTC QLQ-C30 Social Functioning - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Improvement
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics		Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Baseline serum EPO 200-500 U/L	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25		N	28	11
	Number of subjects with clinically meaningful improvement at Week 25		n	8	3
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful improvement at Week 25 (observed case)		%	8/28 (28.6%)	3/11 (27.3%)
		RR (95% CI)[a]		1.05 (0.34, 3.24)	
		p-value [a]		0.9356	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful improvement is defined as a change from baseline ≤ -10 for EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global quality of life (QoL) domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Table 14.2.18.7.1.1.6.15
EORTC QLQ-C30 Social Functioning - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Improvement
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Baseline serum EPO > 500 U/L	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25	N	18	8
	Number of subjects with clinically meaningful improvement at Week 25	n	3	4
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful improvement at Week 25 (observed case)	%	3/18 (16.7%)	4/8 (50.0%)
		RR (95% CI)[a]	0.33 (0.10, 1.16)	
		p-value [a]	0.0834	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful improvement is defined as a change from baseline ≤ -10 for EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global quality of life (QoL) domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30 Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 5 of 5

Table 14.2.18.7.1.1.6.15
EORTC QLQ-C30 Social Functioning - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Improvement
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
	P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups	p-value [b]	0.4592	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful improvement is defined as a change from baseline ≤ -10 for EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global quality of life (QoL) domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 1 of 5

Table 14.2.18.7.1.1.7.15
EORTC QLQ-C30 Fatigue - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Improvement
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics		Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Baseline serum EPO < 100 U/L	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25		N	37	23
	Number of subjects with clinically meaningful improvement at Week 25		n	11	8
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful improvement at Week 25 (observed case)		%	11/37 (29.7%)	8/23 (34.8%)
		RR (95% CI)[a]		0.85 (0.40, 1.80)	
		p-value [a]		0.6806	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful improvement is defined as a change from baseline ≤ -10 for EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global quality of life (QoL) domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 2 of 5

Table 14.2.18.7.1.1.7.15
EORTC QLQ-C30 Fatigue - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Improvement
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics		Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Baseline serum EPO 100- < 200 U/L	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25		N	26	12
	Number of subjects with clinically meaningful improvement at Week 25		n	10	9
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful improvement at Week 25 (observed case)		%	10/26 (38.5%)	9/12 (75.0%)
		RR (95% CI)[a]		0.51 (0.29, 0.92)	
		p-value [a]		0.0254	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful improvement is defined as a change from baseline ≤ -10 for EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global quality of life (QoL) domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 3 of 5

Table 14.2.18.7.1.1.7.15
EORTC QLQ-C30 Fatigue - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Improvement
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics		Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Baseline serum EPO 200-500 U/L	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25		N	27	11
	Number of subjects with clinically meaningful improvement at Week 25		n	7	3
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful improvement at Week 25 (observed case)		%	7/27 (25.9%)	3/11 (27.3%)
		RR (95% CI)[a]		0.95 (0.30, 3.02)	
		p-value [a]		0.9316	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful improvement is defined as a change from baseline ≤ -10 for EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global quality of life (QoL) domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 4 of 5

Table 14.2.18.7.1.1.7.15
EORTC QLQ-C30 Fatigue - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Improvement
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Baseline serum EPO > 500 U/L	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25	N	18	8
	Number of subjects with clinically meaningful improvement at Week 25	n	3	4
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful improvement at Week 25 (observed case)	%	3/18 (16.7%)	4/8 (50.0%)
		RR (95% CI)[a]	0.33 (0.10, 1.16)	
		p-value [a]	0.0834	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful improvement is defined as a change from baseline ≤ -10 for EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global quality of life (QoL) domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 5 of 5

Table 14.2.18.7.1.1.7.15
EORTC QLQ-C30 Fatigue - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Improvement
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
	P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups	p-value [b]	0.4591	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful improvement is defined as a change from baseline ≤ -10 for EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global quality of life (QoL) domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 1 of 5

Table 14.2.18.7.1.1.8.15
EORTC QLQ-C30 Nausea Vomiting - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Improvement
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics		Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Baseline serum EPO < 100 U/L	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25		N	37	23
	Number of subjects with clinically meaningful improvement at Week 25		n	6	2
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful improvement at Week 25 (observed case)		%	6/37 (16.2%)	2/23 (8.7%)
		RR (95% CI)[a]		1.86 (0.41, 8.47)	
		p-value [a]		0.4196	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful improvement is defined as a change from baseline ≤ -10 for EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global quality of life (QoL) domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 2 of 5

Table 14.2.18.7.1.1.8.15
EORTC QLQ-C30 Nausea Vomiting - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Improvement
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Baseline serum EPO 100- < 200 U/L	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25	N	26	12
	Number of subjects with clinically meaningful improvement at Week 25	n	4	1
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful improvement at Week 25 (observed case)	%	4/26 (15.4%)	1/12 (8.3%)
		RR (95% CI)[a]	1.85 (0.23, 14.80)	
		p-value [a]	0.5638	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful improvement is defined as a change from baseline ≤ -10 for EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global quality of life (QoL) domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 3 of 5

Table 14.2.18.7.1.1.8.15
EORTC QLQ-C30 Nausea Vomiting - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Improvement
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics		Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Baseline serum EPO 200-500 U/L	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25		N	28	11
	Number of subjects with clinically meaningful improvement at Week 25		n	4	1
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful improvement at Week 25 (observed case)		%	4/28 (14.3%)	1/11 (9.1%)
		RR (95% CI)[a]		1.57 (0.20, 12.55)	
		p-value [a]		0.6698	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful improvement is defined as a change from baseline ≤ -10 for EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global quality of life (QoL) domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 4 of 5

Table 14.2.18.7.1.1.8.15
EORTC QLQ-C30 Nausea Vomiting - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Improvement
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Baseline serum EPO > 500 U/L	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25	N	18	8
	Number of subjects with clinically meaningful improvement at Week 25	n	2	1
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful improvement at Week 25 (observed case)	%	2/18 (11.1%)	1/8 (12.5%)
		RR (95% CI)[a]	0.89 (0.09, 8.44)	
		p-value [a]	0.9183	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful improvement is defined as a change from baseline ≤ -10 for EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global quality of life (QoL) domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 5 of 5

Table 14.2.18.7.1.1.8.15
EORTC QLQ-C30 Nausea Vomiting - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Improvement
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
	P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups	p-value [b]	0.9566	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful improvement is defined as a change from baseline ≤ -10 for EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global quality of life (QoL) domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 1 of 5

Table 14.2.18.7.1.1.9.15
EORTC QLQ-C30 Pain - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Improvement
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics		Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Baseline serum EPO < 100 U/L	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25		N	37	23
	Number of subjects with clinically meaningful improvement at Week 25		n	6	9
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful improvement at Week 25 (observed case)		%	6/37 (16.2%)	9/23 (39.1%)
		RR (95% CI)[a]		0.41 (0.17, 1.01)	
		p-value [a]		0.0530	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful improvement is defined as a change from baseline ≤ -10 for EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global quality of life (QoL) domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 2 of 5

Table 14.2.18.7.1.1.9.15
EORTC QLQ-C30 Pain - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Improvement
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics		Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Baseline serum EPO 100- < 200 U/L	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25		N	26	12
	Number of subjects with clinically meaningful improvement at Week 25		n	5	2
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful improvement at Week 25 (observed case)		%	5/26 (19.2%)	2/12 (16.7%)
		RR (95% CI)[a]		1.15 (0.26, 5.12)	
		p-value [a]		0.8507	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful improvement is defined as a change from baseline ≤ -10 for EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global quality of life (QoL) domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 3 of 5

Table 14.2.18.7.1.1.9.15
EORTC QLQ-C30 Pain - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Improvement
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics		Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Baseline serum EPO 200-500 U/L	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25		N	27	11
	Number of subjects with clinically meaningful improvement at Week 25		n	10	1
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful improvement at Week 25 (observed case)		%	10/27 (37.0%)	1/11 (9.1%)
		RR (95% CI)[a]		4.07 (0.59, 28.14)	
		p-value [a]		0.1542	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful improvement is defined as a change from baseline ≤ -10 for EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global quality of life (QoL) domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 4 of 5

Table 14.2.18.7.1.1.9.15
EORTC QLQ-C30 Pain - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Improvement
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Baseline serum EPO > 500 U/L	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25	N	18	8
	Number of subjects with clinically meaningful improvement at Week 25	n	3	2
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful improvement at Week 25 (observed case)	%	3/18 (16.7%)	2/8 (25.0%)
		RR (95% CI)[a]	0.67 (0.14, 3.25)	
		p-value [a]	0.6158	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful improvement is defined as a change from baseline ≤ -10 for EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global quality of life (QoL) domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 5 of 5

Table 14.2.18.7.1.1.9.15
EORTC QLQ-C30 Pain – Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Improvement
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
	P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups	p-value [b]	0.1753	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful improvement is defined as a change from baseline ≤ -10 for EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global quality of life (QoL) domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 1 of 3

Table 14.2.18.7.1.1.1.16
EORTC QLQ-C30 Global QoL - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Improvement
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics		Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
SF3B1 mutation status Mutated	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25		N	101	46
	Number of subjects with clinically meaningful improvement at Week 25		n	29	10
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful improvement at Week 25 (observed case)		%	29/101 (28.7%)	10/46 (21.7%)
		RR (95% CI)[a]		1.32 (0.70, 2.48)	
		p-value [a]		0.3856	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful improvement is defined as a change from baseline ≤ -10 for EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global quality of life (QoL) domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Table 14.2.18.7.1.1.1.16
EORTC QLQ-C30 Global QoL - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Improvement
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics		Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
SF3B1 mutation status Non-mutated	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25		N	9	6
	Number of subjects with clinically meaningful improvement at Week 25		n	2	2
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful improvement at Week 25 (observed case)		%	2/9 (22.2%)	2/6 (33.3%)
		RR (95% CI)[a]		0.67 (0.13, 3.53)	
		p-value [a]		0.6333	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful improvement is defined as a change from baseline ≤ -10 for EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global quality of life (QoL) domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30 Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 3 of 3

Table 14.2.18.7.1.1.1.16
EORTC QLQ-C30 Global QoL - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Improvement
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
	P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups	p-value [b]	0.4516	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful improvement is defined as a change from baseline ≤ -10 for EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global quality of life (QoL) domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 1 of 3

Table 14.2.18.7.1.1.10.16
EORTC QLQ-C30 Dyspnea - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Improvement
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics		Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
SF3B1 mutation status Mutated	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25		N	97	47
	Number of subjects with clinically meaningful improvement at Week 25		n	23	14
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful improvement at Week 25 (observed case)		%	23/97 (23.7%)	14/47 (29.8%)
		RR (95% CI)[a]		0.80 (0.45, 1.40)	
		p-value [a]		0.4293	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful improvement is defined as a change from baseline ≤ -10 for EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global quality of life (QoL) domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 2 of 3

Table 14.2.18.7.1.1.10.16
EORTC QLQ-C30 Dyspnea - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Improvement
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
SF3B1 mutation status Non-mutated	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25	N	9	6
	Number of subjects with clinically meaningful improvement at Week 25	n	1	2
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful improvement at Week 25 (observed case)	%	1/9 (11.1%)	2/6 (33.3%)
		RR (95% CI)[a]	0.33 (0.04, 2.91)	
		p-value [a]	0.3204	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful improvement is defined as a change from baseline ≤ -10 for EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global quality of life (QoL) domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 3 of 3

Table 14.2.18.7.1.1.10.16
EORTC QLQ-C30 Dyspnea - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Improvement
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
	P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups	p-value [b]	0.4462	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful improvement is defined as a change from baseline ≤ -10 for EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global quality of life (QoL) domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 1 of 3

Table 14.2.18.7.1.1.11.16
EORTC QLQ-C30 Insomnia - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Improvement
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics		Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
SF3B1 mutation status Mutated	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25		N	99	47
	Number of subjects with clinically meaningful improvement at Week 25		n	25	17
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful improvement at Week 25 (observed case)		%	25/99 (25.3%)	17/47 (36.2%)
		RR (95% CI)[a]		0.70 (0.42, 1.16)	
		p-value [a]		0.1665	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful improvement is defined as a change from baseline ≤ -10 for EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global quality of life (QoL) domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 2 of 3

Table 14.2.18.7.1.1.11.16
EORTC QLQ-C30 Insomnia - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Improvement
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics		Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
SF3B1 mutation status Non-mutated	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25		N	9	6
	Number of subjects with clinically meaningful improvement at Week 25		n	2	1
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful improvement at Week 25 (observed case)		%	2/9 (22.2%)	1/6 (16.7%)
		RR (95% CI)[a]		1.33 (0.15, 11.64)	
		p-value [a]		0.7947	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful improvement is defined as a change from baseline ≤ -10 for EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global quality of life (QoL) domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 3 of 3

Table 14.2.18.7.1.1.11.16
EORTC QLQ-C30 Insomnia - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Improvement
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
	P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups	p-value [b]	0.5689	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful improvement is defined as a change from baseline ≤ -10 for EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global quality of life (QoL) domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 1 of 3

Table 14.2.18.7.1.1.12.16
EORTC QLQ-C30 Appetite Loss - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Improvement
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics		Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
SF3B1 mutation status Mutated	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25		N	101	46
	Number of subjects with clinically meaningful improvement at Week 25		n	18	9
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful improvement at Week 25 (observed case)		%	18/101 (17.8%)	9/46 (19.6%)
		RR (95% CI)[a]		0.91 (0.44, 1.87)	
		p-value [a]		0.7995	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful improvement is defined as a change from baseline ≤ -10 for EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global quality of life (QoL) domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 2 of 3

Table 14.2.18.7.1.1.12.16
EORTC QLQ-C30 Appetite Loss - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Improvement
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics		Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
SF3B1 mutation status Non-mutated	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25		N	8	6
	Number of subjects with clinically meaningful improvement at Week 25		n	4	0
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful improvement at Week 25 (observed case)		%	4/8 (50.0%)	0/6 (0.0%)
		RR (95% CI)[a]		NE (NE, NE)	
		p-value [a]		NE	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful improvement is defined as a change from baseline ≤ -10 for EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global quality of life (QoL) domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 3 of 3

Table 14.2.18.7.1.1.12.16
EORTC QLQ-C30 Appetite Loss - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Improvement
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
	P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups	p-value [b]	NE	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful improvement is defined as a change from baseline ≤ -10 for EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global quality of life (QoL) domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 1 of 3

Table 14.2.18.7.1.1.13.16
EORTC QLQ-C30 Constipation - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Improvement
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics		Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
SF3B1 mutation status Mutated	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25		N	101	46
	Number of subjects with clinically meaningful improvement at Week 25		n	28	12
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful improvement at Week 25 (observed case)		%	28/101 (27.7%)	12/46 (26.1%)
		RR (95% CI)[a]		1.06 (0.60, 1.90)	
		p-value [a]		0.8370	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful improvement is defined as a change from baseline ≤ -10 for EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global quality of life (QoL) domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 2 of 3

Table 14.2.18.7.1.1.13.16
EORTC QLQ-C30 Constipation - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Improvement
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics		Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
SF3B1 mutation status Non-mutated	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25		N	9	6
	Number of subjects with clinically meaningful improvement at Week 25		n	3	1
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful improvement at Week 25 (observed case)		%	3/9 (33.3%)	1/6 (16.7%)
		RR (95% CI)[a]		2.00 (0.27, 14.98)	
		p-value [a]		0.4999	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful improvement is defined as a change from baseline ≤ -10 for EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global quality of life (QoL) domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 3 of 3

Table 14.2.18.7.1.1.13.16
EORTC QLQ-C30 Constipation - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Improvement
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
	P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups	p-value [b]	0.5542	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful improvement is defined as a change from baseline ≤ -10 for EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global quality of life (QoL) domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 1 of 3

Table 14.2.18.7.1.1.14.16
EORTC QLQ-C30 Diarrhea - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Improvement
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics		Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
SF3B1 mutation status Mutated	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25		N	101	46
	Number of subjects with clinically meaningful improvement at Week 25		n	11	5
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful improvement at Week 25 (observed case)		%	11/101 (10.9%)	5/46 (10.9%)
		RR (95% CI)[a]		1.00 (0.37, 2.72)	
		p-value [a]		0.9969	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful improvement is defined as a change from baseline ≤ -10 for EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global quality of life (QoL) domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 2 of 3

Table 14.2.18.7.1.1.14.16
EORTC QLQ-C30 Diarrhea - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Improvement
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
SF3B1 mutation status Non-mutated	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25	N	9	6
	Number of subjects with clinically meaningful improvement at Week 25	n	0	1
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful improvement at Week 25 (observed case)	%	0/9 (0.0%)	1/6 (16.7%)
		RR (95% CI)[a]	0.00 (NE, NE)	
		p-value [a]	NE	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful improvement is defined as a change from baseline ≤ -10 for EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global quality of life (QoL) domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 3 of 3

Table 14.2.18.7.1.1.14.16
EORTC QLQ-C30 Diarrhea - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Improvement
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
	P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups	p-value [b]	NE	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful improvement is defined as a change from baseline ≤ -10 for EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global quality of life (QoL) domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 1 of 3

Table 14.2.18.7.1.1.15.16
EORTC QLQ-C30 Financial Difficulties – Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Improvement
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics		Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
SF3B1 mutation status Mutated	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25		N	99	46
	Number of subjects with clinically meaningful improvement at Week 25		n	11	8
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful improvement at Week 25 (observed case)		%	11/99 (11.1%)	8/46 (17.4%)
		RR (95% CI)[a]		0.64 (0.28, 1.48)	
		p-value [a]		0.2964	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful improvement is defined as a change from baseline ≤ -10 for EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global quality of life (QoL) domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation Cutoff Date: 26NOV2020
Protocol: ACE-536-MDS-001 Page 2 of 3

Table 14.2.18.7.1.1.15.16
EORTC QLQ-C30 Financial Difficulties - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Improvement
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
SF3B1 mutation status Non-mutated	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25	N	9	6
	Number of subjects with clinically meaningful improvement at Week 25	n	2	1
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful improvement at Week 25 (observed case)	%	2/9 (22.2%)	1/6 (16.7%)
		RR (95% CI)[a]	1.33 (0.15, 11.64)	
		p-value [a]	0.7947	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful improvement is defined as a change from baseline ≤ -10 for EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global quality of life (QoL) domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30 Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation Cutoff Date: 26NOV2020
Protocol: ACE-536-MDS-001 Page 3 of 3

Table 14.2.18.7.1.1.15.16
EORTC QLQ-C30 Financial Difficulties - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Improvement
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
	P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups	p-value [b]	0.5350	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful improvement is defined as a change from baseline ≤ -10 for EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global quality of life (QoL) domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30 Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 1 of 3

Table 14.2.18.7.1.1.2.16
EORTC QLQ-C30 Physical Functioning – Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Improvement
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics		Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
SF3B1 mutation status Mutated	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25		N	101	47
	Number of subjects with clinically meaningful improvement at Week 25		n	23	17
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful improvement at Week 25 (observed case)		%	23/101 (22.8%)	17/47 (36.2%)
		RR (95% CI)[a]		0.63 (0.37, 1.06)	
		p-value [a]		0.0828	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful improvement is defined as a change from baseline ≤ -10 for EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global quality of life (QoL) domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 2 of 3

Table 14.2.18.7.1.1.2.16
EORTC QLQ-C30 Physical Functioning - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Improvement
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
SF3B1 mutation status Non-mutated	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25	N	9	6
	Number of subjects with clinically meaningful improvement at Week 25	n	2	1
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful improvement at Week 25 (observed case)	%	2/9 (22.2%)	1/6 (16.7%)
		RR (95% CI)[a]	1.33 (0.15, 11.64)	
		p-value [a]	0.7947	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful improvement is defined as a change from baseline ≤ -10 for EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global quality of life (QoL) domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 3 of 3

Table 14.2.18.7.1.1.2.16
EORTC QLQ-C30 Physical Functioning - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Improvement
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
	P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups	p-value [b]	0.5094	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful improvement is defined as a change from baseline ≤ -10 for EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global quality of life (QoL) domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 1 of 3

Table 14.2.18.7.1.1.3.16
EORTC QLQ-C30 Role Functioning - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Improvement
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics		Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
SF3B1 mutation status Mutated	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25		N	101	47
	Number of subjects with clinically meaningful improvement at Week 25		n	28	18
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful improvement at Week 25 (observed case)		%	28/101 (27.7%)	18/47 (38.3%)
		RR (95% CI)[a]		0.72 (0.45, 1.17)	
		p-value [a]		0.1874	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful improvement is defined as a change from baseline ≤ -10 for EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global quality of life (QoL) domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Table 14.2.18.7.1.1.3.16
EORTC QLQ-C30 Role Functioning – Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Improvement
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics		Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
SF3B1 mutation status Non-mutated	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25		N	9	6
	Number of subjects with clinically meaningful improvement at Week 25		n	2	0
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful improvement at Week 25 (observed case)		%	2/9 (22.2%)	0/6 (0.0%)
		RR (95% CI)[a]		NE (NE, NE)	
		p-value [a]		NE	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful improvement is defined as a change from baseline ≤ -10 for EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global quality of life (QoL) domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30 Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 3 of 3

Table 14.2.18.7.1.1.3.16
EORTC QLQ-C30 Role Functioning - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Improvement
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
	P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups	p-value [b]	NE	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful improvement is defined as a change from baseline ≤ -10 for EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global quality of life (QoL) domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 1 of 3

Table 14.2.18.7.1.1.4.16
EORTC QLQ-C30 Cognitive Functioning - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Improvement
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics		Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
SF3B1 mutation status Mutated	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25		N	101	46
	Number of subjects with clinically meaningful improvement at Week 25		n	29	12
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful improvement at Week 25 (observed case)		%	29/101 (28.7%)	12/46 (26.1%)
		RR (95% CI)[a]		1.10 (0.62, 1.96)	
		p-value [a]		0.7439	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful improvement is defined as a change from baseline ≤ -10 for EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global quality of life (QoL) domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 2 of 3

Table 14.2.18.7.1.1.4.16
EORTC QLQ-C30 Cognitive Functioning – Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Improvement
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
SF3B1 mutation status Non-mutated	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25	N	9	6
	Number of subjects with clinically meaningful improvement at Week 25	n	0	2
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful improvement at Week 25 (observed case)	%	0/9 (0.0%)	2/6 (33.3%)
		RR (95% CI)[a]	0.00 (NE, NE)	
		p-value [a]	NE	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful improvement is defined as a change from baseline ≤ -10 for EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global quality of life (QoL) domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation Cutoff Date: 26NOV2020
Protocol: ACE-536-MDS-001 Page 3 of 3

Table 14.2.18.7.1.1.4.16
EORTC QLQ-C30 Cognitive Functioning - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Improvement
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
	P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups	p-value [b]	NE	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful improvement is defined as a change from baseline ≤ -10 for EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global quality of life (QoL) domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30 Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 1 of 3

Table 14.2.18.7.1.1.5.16
EORTC QLQ-C30 Emotional Functioning - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Improvement
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics		Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
SF3B1 mutation status Mutated	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25		N	101	46
	Number of subjects with clinically meaningful improvement at Week 25		n	15	10
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful improvement at Week 25 (observed case)		%	15/101 (14.9%)	10/46 (21.7%)
		RR (95% CI)[a]		0.68 (0.33, 1.40)	
		p-value [a]		0.2998	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful improvement is defined as a change from baseline ≤ -10 for EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global quality of life (QoL) domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation Cutoff Date: 26NOV2020
Protocol: ACE-536-MDS-001 Page 2 of 3

Table 14.2.18.7.1.1.5.16
EORTC QLQ-C30 Emotional Functioning – Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Improvement
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics		Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
SF3B1 mutation status Non-mutated	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25		N	9	6
	Number of subjects with clinically meaningful improvement at Week 25		n	3	1
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful improvement at Week 25 (observed case)		%	3/9 (33.3%)	1/6 (16.7%)
		RR (95% CI)[a]		2.00 (0.27, 14.98)	
		p-value [a]		0.4999	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful improvement is defined as a change from baseline ≤ -10 for EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global quality of life (QoL) domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30 Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 3 of 3

Table 14.2.18.7.1.1.5.16
EORTC QLQ-C30 Emotional Functioning - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Improvement
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
	P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups	p-value [b]	0.3249	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful improvement is defined as a change from baseline ≤ -10 for EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global quality of life (QoL) domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 1 of 3

Table 14.2.18.7.1.1.6.16
EORTC QLQ-C30 Social Functioning - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Improvement
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics		Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
SF3B1 mutation status Mutated	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25		N	101	46
	Number of subjects with clinically meaningful improvement at Week 25		n	26	14
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful improvement at Week 25 (observed case)		%	26/101 (25.7%)	14/46 (30.4%)
		RR (95% CI)[a]		0.85 (0.49, 1.46)	
		p-value [a]		0.5495	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful improvement is defined as a change from baseline ≤ -10 for EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global quality of life (QoL) domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Table 14.2.18.7.1.1.6.16
EORTC QLQ-C30 Social Functioning - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Improvement
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics		Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
SF3B1 mutation status Non-mutated	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25		N	9	6
	Number of subjects with clinically meaningful improvement at Week 25		n	0	2
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful improvement at Week 25 (observed case)		%	0/9 (0.0%)	2/6 (33.3%)
		RR (95% CI)[a]		0.00 (NE, NE)	
		p-value [a]		NE	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful improvement is defined as a change from baseline ≤ -10 for EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global quality of life (QoL) domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30 Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 3 of 3

Table 14.2.18.7.1.1.6.16
EORTC QLQ-C30 Social Functioning - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Improvement
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
	P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups	p-value [b]	NE	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful improvement is defined as a change from baseline ≤ -10 for EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global quality of life (QoL) domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 1 of 3

Table 14.2.18.7.1.1.7.16
EORTC QLQ-C30 Fatigue - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Improvement
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics		Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
SF3B1 mutation status Mutated	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25		N	100	47
	Number of subjects with clinically meaningful improvement at Week 25		n	31	23
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful improvement at Week 25 (observed case)		%	31/100 (31.0%)	23/47 (48.9%)
		RR (95% CI)[a]		0.63 (0.42, 0.96)	
		p-value [a]		0.0304	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful improvement is defined as a change from baseline ≤ -10 for EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global quality of life (QoL) domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 2 of 3

Table 14.2.18.7.1.1.7.16
EORTC QLQ-C30 Fatigue - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Improvement
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
SF3B1 mutation status Non-mutated	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25	N	9	6
	Number of subjects with clinically meaningful improvement at Week 25	n	1	1
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful improvement at Week 25 (observed case)	%	1/9 (11.1%)	1/6 (16.7%)
		RR (95% CI)[a]	0.67 (0.05, 8.73)	
		p-value [a]	0.7573	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful improvement is defined as a change from baseline ≤ -10 for EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global quality of life (QoL) domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 3 of 3

Table 14.2.18.7.1.1.7.16
EORTC QLQ-C30 Fatigue - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Improvement
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
	P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups	p-value [b]	0.9694	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful improvement is defined as a change from baseline ≤ -10 for EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global quality of life (QoL) domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 1 of 3

Table 14.2.18.7.1.1.8.16
EORTC QLQ-C30 Nausea Vomiting - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Improvement
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics		Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
SF3B1 mutation status Mutated	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25		N	101	47
	Number of subjects with clinically meaningful improvement at Week 25		n	16	5
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful improvement at Week 25 (observed case)		%	16/101 (15.8%)	5/47 (10.6%)
		RR (95% CI)[a]		1.49 (0.58, 3.82)	
		p-value [a]		0.4077	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful improvement is defined as a change from baseline ≤ -10 for EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global quality of life (QoL) domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 2 of 3

Table 14.2.18.7.1.1.8.16
EORTC QLQ-C30 Nausea Vomiting - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Improvement
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics		Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
SF3B1 mutation status Non-mutated	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25		N	9	6
	Number of subjects with clinically meaningful improvement at Week 25		n	1	0
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful improvement at Week 25 (observed case)		%	1/9 (11.1%)	0/6 (0.0%)
		RR (95% CI)[a]		NE (NE, NE)	
		p-value [a]		NE	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful improvement is defined as a change from baseline ≤ -10 for EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global quality of life (QoL) domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 3 of 3

Table 14.2.18.7.1.1.8.16
EORTC QLQ-C30 Nausea Vomiting - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Improvement
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
	P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups	p-value [b]	NE	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful improvement is defined as a change from baseline ≤ -10 for EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global quality of life (QoL) domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 1 of 3

Table 14.2.18.7.1.1.9.16
EORTC QLQ-C30 Pain - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Improvement
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics		Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
SF3B1 mutation status Mutated	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25		N	100	47
	Number of subjects with clinically meaningful improvement at Week 25		n	23	12
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful improvement at Week 25 (observed case)		%	23/100 (23.0%)	12/47 (25.5%)
		RR (95% CI)[a]		0.90 (0.49, 1.65)	
		p-value [a]		0.7355	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful improvement is defined as a change from baseline ≤ -10 for EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global quality of life (QoL) domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 2 of 3

Table 14.2.18.7.1.1.9.16
EORTC QLQ-C30 Pain - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Improvement
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics		Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
SF3B1 mutation status Non-mutated	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25		N	9	6
	Number of subjects with clinically meaningful improvement at Week 25		n	2	2
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful improvement at Week 25 (observed case)		%	2/9 (22.2%)	2/6 (33.3%)
		RR (95% CI)[a]		0.67 (0.13, 3.53)	
		p-value [a]		0.6333	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful improvement is defined as a change from baseline ≤ -10 for EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global quality of life (QoL) domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 3 of 3

Table 14.2.18.7.1.1.9.16
EORTC QLQ-C30 Pain – Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Improvement
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
	P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups	p-value [b]	0.7392	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful improvement is defined as a change from baseline ≤ -10 for EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global quality of life (QoL) domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 1 of 5

Table 14.2.18.7.1.1.1.17
EORTC QLQ-C30 Global QoL - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Improvement
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Longest duration of prior ESA treatment < 6 months	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25	N	38	13
	Number of subjects with clinically meaningful improvement at Week 25	n	10	5
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful improvement at Week 25 (observed case)	%	10/38 (26.3%)	5/13 (38.5%)
		RR (95% CI)[a]	0.68 (0.29, 1.63)	
		p-value [a]	0.3923	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful improvement is defined as a change from baseline ≤ -10 for EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global quality of life (QoL) domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Table 14.2.18.7.1.1.1.17
EORTC QLQ-C30 Global QoL - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Improvement
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics		Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Longest duration of prior ESA treatment 6-12 months	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25		N	24	9
	Number of subjects with clinically meaningful improvement at Week 25		n	3	4
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful improvement at Week 25 (observed case)		%	3/24 (12.5%)	4/9 (44.4%)
		RR (95% CI)[a]		0.28 (0.08, 1.02)	
		p-value [a]		0.0532	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful improvement is defined as a change from baseline ≤ -10 for EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global quality of life (QoL) domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30
Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 3 of 5

Table 14.2.18.7.1.1.1.17
EORTC QLQ-C30 Global QoL - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Improvement
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Longest duration of prior ESA treatment >12-24 months	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25	N	23	15
	Number of subjects with clinically meaningful improvement at Week 25	n	7	0
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful improvement at Week 25 (observed case)	%	7/23 (30.4%)	0/15 (0.0%)
		RR (95% CI)[a]	NE (NE, NE)	
		p-value [a]	NE	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful improvement is defined as a change from baseline ≤ -10 for EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global quality of life (QoL) domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 4 of 5

Table 14.2.18.7.1.1.1.17
EORTC QLQ-C30 Global QoL - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Improvement
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Longest duration of prior ESA treatment > 24 months	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25	N	21	13
	Number of subjects with clinically meaningful improvement at Week 25	n	10	3
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful improvement at Week 25 (observed case)	%	10/21 (47.6%)	3/13 (23.1%)
		RR (95% CI)[a]	2.06 (0.69, 6.13)	
		p-value [a]	0.1924	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful improvement is defined as a change from baseline ≤ -10 for EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global quality of life (QoL) domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 5 of 5

Table 14.2.18.7.1.1.1.17
EORTC QLQ-C30 Global QoL - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Improvement
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
	P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups	p-value [b]	0.0618	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful improvement is defined as a change from baseline ≤ -10 for EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global quality of life (QoL) domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 1 of 5

Table 14.2.18.7.1.1.10.17
EORTC QLQ-C30 Dyspnea - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Improvement
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics		Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Longest duration of prior ESA treatment < 6 months	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25		N	38	14
	Number of subjects with clinically meaningful improvement at Week 25		n	9	6
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful improvement at Week 25 (observed case)		%	9/38 (23.7%)	6/14 (42.9%)
		RR (95% CI)[a]		0.55 (0.24, 1.27)	
		p-value [a]		0.1622	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful improvement is defined as a change from baseline ≤ -10 for EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global quality of life (QoL) domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 2 of 5

Table 14.2.18.7.1.1.10.17
EORTC QLQ-C30 Dyspnea - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Improvement
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics		Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Longest duration of prior ESA treatment 6-12 months	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25		N	23	9
	Number of subjects with clinically meaningful improvement at Week 25		n	2	3
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful improvement at Week 25 (observed case)		%	2/23 (8.7%)	3/9 (33.3%)
		RR (95% CI)[a]		0.26 (0.05, 1.31)	
		p-value [a]		0.1029	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful improvement is defined as a change from baseline ≤ -10 for EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global quality of life (QoL) domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 3 of 5

Table 14.2.18.7.1.1.10.17
EORTC QLQ-C30 Dyspnea - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Improvement
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics		Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Longest duration of prior ESA treatment >12-24 months	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25		N	20	15
	Number of subjects with clinically meaningful improvement at Week 25		n	6	4
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful improvement at Week 25 (observed case)		%	6/20 (30.0%)	4/15 (26.7%)
		RR (95% CI)[a]		1.13 (0.38, 3.29)	
		p-value [a]		0.8297	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful improvement is defined as a change from baseline ≤ -10 for EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global quality of life (QoL) domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 4 of 5

Table 14.2.18.7.1.1.10.17
EORTC QLQ-C30 Dyspnea - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Improvement
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics		Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Longest duration of prior ESA treatment > 24 months	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25		N	21	13
	Number of subjects with clinically meaningful improvement at Week 25		n	7	3
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful improvement at Week 25 (observed case)		%	7/21 (33.3%)	3/13 (23.1%)
		RR (95% CI)[a]		1.44 (0.45, 4.62)	
		p-value [a]		0.5352	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful improvement is defined as a change from baseline ≤ -10 for EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global quality of life (QoL) domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 5 of 5

Table 14.2.18.7.1.1.10.17
EORTC QLQ-C30 Dyspnea - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Improvement
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
	P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups	p-value [b]	0.2691	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful improvement is defined as a change from baseline ≤ -10 for EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global quality of life (QoL) domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 1 of 5

Table 14.2.18.7.1.1.11.17
EORTC QLQ-C30 Insomnia - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Improvement
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Longest duration of prior ESA treatment < 6 months	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25	N	37	14
	Number of subjects with clinically meaningful improvement at Week 25	n	9	4
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful improvement at Week 25 (observed case)	%	9/37 (24.3%)	4/14 (28.6%)
		RR (95% CI)[a]	0.85 (0.31, 2.32)	
		p-value [a]	0.7535	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful improvement is defined as a change from baseline ≤ -10 for EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global quality of life (QoL) domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 2 of 5

Table 14.2.18.7.1.1.11.17
EORTC QLQ-C30 Insomnia - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Improvement
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics		Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Longest duration of prior ESA treatment 6-12 months	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25		N	24	9
	Number of subjects with clinically meaningful improvement at Week 25		n	4	4
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful improvement at Week 25 (observed case)		%	4/24 (16.7%)	4/9 (44.4%)
		RR (95% CI)[a]		0.38 (0.12, 1.19)	
		p-value [a]		0.0960	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful improvement is defined as a change from baseline ≤ -10 for EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global quality of life (QoL) domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 3 of 5

Table 14.2.18.7.1.1.11.17
EORTC QLQ-C30 Insomnia - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Improvement
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics		Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Longest duration of prior ESA treatment >12-24 months	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25		N	22	15
	Number of subjects with clinically meaningful improvement at Week 25		n	8	5
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful improvement at Week 25 (observed case)		%	8/22 (36.4%)	5/15 (33.3%)
		RR (95% CI)[a]		1.09 (0.44, 2.69)	
		p-value [a]		0.8504	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful improvement is defined as a change from baseline ≤ -10 for EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global quality of life (QoL) domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 4 of 5

Table 14.2.18.7.1.1.11.17
EORTC QLQ-C30 Insomnia - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Improvement
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Longest duration of prior ESA treatment > 24 months	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25	N	21	13
	Number of subjects with clinically meaningful improvement at Week 25	n	6	4
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful improvement at Week 25 (observed case)	%	6/21 (28.6%)	4/13 (30.8%)
		RR (95% CI)[a]	0.93 (0.32, 2.68)	
		p-value [a]	0.8909	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful improvement is defined as a change from baseline ≤ -10 for EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global quality of life (QoL) domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 5 of 5

Table 14.2.18.7.1.1.11.17
EORTC QLQ-C30 Insomnia - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Improvement
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
	P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups	p-value [b]	0.5327	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful improvement is defined as a change from baseline ≤ -10 for EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global quality of life (QoL) domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 1 of 5

Table 14.2.18.7.1.1.12.17
EORTC QLQ-C30 Appetite Loss - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Improvement
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics		Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Longest duration of prior ESA treatment < 6 months	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25		N	38	14
	Number of subjects with clinically meaningful improvement at Week 25		n	8	4
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful improvement at Week 25 (observed case)		%	8/38 (21.1%)	4/14 (28.6%)
		RR (95% CI)[a]		0.74 (0.26, 2.07)	
		p-value [a]		0.5619	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful improvement is defined as a change from baseline ≤ -10 for EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global quality of life (QoL) domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Table 14.2.18.7.1.1.12.17
EORTC QLQ-C30 Appetite Loss - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Improvement
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Longest duration of prior ESA treatment 6-12 months	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25	N	23	9
	Number of subjects with clinically meaningful improvement at Week 25	n	5	1
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful improvement at Week 25 (observed case)	%	5/23 (21.7%)	1/9 (11.1%)
		RR (95% CI)[a]	1.96 (0.26, 14.51)	
		p-value [a]	0.5115	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful improvement is defined as a change from baseline ≤ -10 for EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global quality of life (QoL) domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30 Run Date: 29AUG2022

Table 14.2.18.7.1.1.12.17
EORTC QLQ-C30 Appetite Loss - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Improvement
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Longest duration of prior ESA treatment >12-24 months	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25	N	23	15
	Number of subjects with clinically meaningful improvement at Week 25	n	3	3
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful improvement at Week 25 (observed case)	%	3/23 (13.0%)	3/15 (20.0%)
		RR (95% CI)[a]	0.65 (0.15, 2.81)	
		p-value [a]	0.5667	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful improvement is defined as a change from baseline ≤ -10 for EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global quality of life (QoL) domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30 Run Date: 29AUG2022

Table 14.2.18.7.1.1.12.17
EORTC QLQ-C30 Appetite Loss - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Improvement
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Longest duration of prior ESA treatment > 24 months	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25	N	21	13
	Number of subjects with clinically meaningful improvement at Week 25	n	5	1
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful improvement at Week 25 (observed case)	%	5/21 (23.8%)	1/13 (7.7%)
		RR (95% CI)[a]	3.10 (0.41, 23.63)	
		p-value [a]	0.2759	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful improvement is defined as a change from baseline ≤ -10 for EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global quality of life (QoL) domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30 Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 5 of 5

Table 14.2.18.7.1.1.12.17
EORTC QLQ-C30 Appetite Loss - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Improvement
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
	P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups	p-value [b]	0.5167	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful improvement is defined as a change from baseline ≤ -10 for EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global quality of life (QoL) domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 1 of 5

Table 14.2.18.7.1.1.13.17
EORTC QLQ-C30 Constipation – Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Improvement
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics		Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Longest duration of prior ESA treatment < 6 months	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25		N	38	13
	Number of subjects with clinically meaningful improvement at Week 25		n	13	5
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful improvement at Week 25 (observed case)		%	13/38 (34.2%)	5/13 (38.5%)
		RR (95% CI)[a]		0.89 (0.39, 2.01)	
		p-value [a]		0.7787	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful improvement is defined as a change from baseline ≤ -10 for EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global quality of life (QoL) domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Table 14.2.18.7.1.1.13.17
EORTC QLQ-C30 Constipation - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Improvement
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics		Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Longest duration of prior ESA treatment 6-12 months	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25		N	24	9
	Number of subjects with clinically meaningful improvement at Week 25		n	7	3
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful improvement at Week 25 (observed case)		%	7/24 (29.2%)	3/9 (33.3%)
		RR (95% CI)[a]		0.88 (0.29, 2.67)	
		p-value [a]		0.8144	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful improvement is defined as a change from baseline ≤ -10 for EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global quality of life (QoL) domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30
Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 3 of 5

Table 14.2.18.7.1.1.13.17
EORTC QLQ-C30 Constipation - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Improvement
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics		Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Longest duration of prior ESA treatment >12-24 months	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25		N	23	15
	Number of subjects with clinically meaningful improvement at Week 25		n	7	3
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful improvement at Week 25 (observed case)		%	7/23 (30.4%)	3/15 (20.0%)
		RR (95% CI)[a]		1.52 (0.46, 4.98)	
		p-value [a]		0.4877	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful improvement is defined as a change from baseline ≤ -10 for EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global quality of life (QoL) domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 4 of 5

Table 14.2.18.7.1.1.13.17
EORTC QLQ-C30 Constipation - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Improvement
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics		Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Longest duration of prior ESA treatment > 24 months	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25		N	21	13
	Number of subjects with clinically meaningful improvement at Week 25		n	3	2
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful improvement at Week 25 (observed case)		%	3/21 (14.3%)	2/13 (15.4%)
		RR (95% CI)[a]		0.93 (0.18, 4.84)	
		p-value [a]		0.9299	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful improvement is defined as a change from baseline ≤ -10 for EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global quality of life (QoL) domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 5 of 5

Table 14.2.18.7.1.1.13.17
EORTC QLQ-C30 Constipation - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Improvement
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
	P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups	p-value [b]	0.8911	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful improvement is defined as a change from baseline ≤ -10 for EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global quality of life (QoL) domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 1 of 5

Table 14.2.18.7.1.1.14.17
EORTC QLQ-C30 Diarrhea - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Improvement
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics		Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Longest duration of prior ESA treatment < 6 months	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25		N	38	13
	Number of subjects with clinically meaningful improvement at Week 25		n	3	0
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful improvement at Week 25 (observed case)		%	3/38 (7.9%)	0/13 (0.0%)
		RR (95% CI)[a]		NE (NE, NE)	
		p-value [a]		NE	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful improvement is defined as a change from baseline ≤ -10 for EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global quality of life (QoL) domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Table 14.2.18.7.1.1.14.17
EORTC QLQ-C30 Diarrhea - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Improvement
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics		Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Longest duration of prior ESA treatment 6-12 months	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25		N	24	9
	Number of subjects with clinically meaningful improvement at Week 25		n	4	2
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful improvement at Week 25 (observed case)		%	4/24 (16.7%)	2/9 (22.2%)
		RR (95% CI)[a]		0.75 (0.16, 3.41)	
		p-value [a]		0.7097	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful improvement is defined as a change from baseline ≤ -10 for EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global quality of life (QoL) domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30 Run Date: 29AUG2022

Table 14.2.18.7.1.1.14.17
EORTC QLQ-C30 Diarrhea - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Improvement
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics		Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Longest duration of prior ESA treatment >12-24 months	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25		N	23	15
	Number of subjects with clinically meaningful improvement at Week 25		n	2	2
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful improvement at Week 25 (observed case)		%	2/23 (8.7%)	2/15 (13.3%)
		RR (95% CI)[a]		0.65 (0.10, 4.14)	
		p-value [a]		0.6505	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful improvement is defined as a change from baseline ≤ -10 for EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global quality of life (QoL) domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30 Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 4 of 5

Table 14.2.18.7.1.1.14.17
EORTC QLQ-C30 Diarrhea - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Improvement
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics		Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Longest duration of prior ESA treatment > 24 months	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25		N	21	13
	Number of subjects with clinically meaningful improvement at Week 25		n	2	1
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful improvement at Week 25 (observed case)		%	2/21 (9.5%)	1/13 (7.7%)
		RR (95% CI)[a]		1.24 (0.12, 12.33)	
		p-value [a]		0.8555	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful improvement is defined as a change from baseline ≤ -10 for EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global quality of life (QoL) domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 5 of 5

Table 14.2.18.7.1.1.14.17
EORTC QLQ-C30 Diarrhea - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Improvement
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
	P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups	p-value [b]	0.9083	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful improvement is defined as a change from baseline ≤ -10 for EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global quality of life (QoL) domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 1 of 5

Table 14.2.18.7.1.1.15.17
EORTC QLQ-C30 Financial Difficulties – Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Improvement
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics		Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Longest duration of prior ESA treatment < 6 months	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25		N	37	13
	Number of subjects with clinically meaningful improvement at Week 25		n	5	1
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful improvement at Week 25 (observed case)		%	5/37 (13.5%)	1/13 (7.7%)
		RR (95% CI)[a]		1.76 (0.23, 13.67)	
		p-value [a]		0.5904	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful improvement is defined as a change from baseline ≤ -10 for EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global quality of life (QoL) domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Table 14.2.18.7.1.1.15.17
EORTC QLQ-C30 Financial Difficulties - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Improvement
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics		Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Longest duration of prior ESA treatment 6-12 months	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25		N	23	9
	Number of subjects with clinically meaningful improvement at Week 25		n	1	2
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful improvement at Week 25 (observed case)		%	1/23 (4.3%)	2/9 (22.2%)
		RR (95% CI)[a]		0.20 (0.02, 1.90)	
		p-value [a]		0.1596	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful improvement is defined as a change from baseline ≤ -10 for EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global quality of life (QoL) domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30 Run Date: 29AUG2022

Table 14.2.18.7.1.1.15.17
EORTC QLQ-C30 Financial Difficulties - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Improvement
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics		Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Longest duration of prior ESA treatment >12-24 months	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25		N	23	15
	Number of subjects with clinically meaningful improvement at Week 25		n	3	4
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful improvement at Week 25 (observed case)		%	3/23 (13.0%)	4/15 (26.7%)
		RR (95% CI)[a]		0.49 (0.13, 1.88)	
		p-value [a]		0.2985	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful improvement is defined as a change from baseline ≤ -10 for EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global quality of life (QoL) domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30 Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 4 of 5

Table 14.2.18.7.1.1.15.17
EORTC QLQ-C30 Financial Difficulties - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Improvement
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Longest duration of prior ESA treatment > 24 months	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25	N	21	13
	Number of subjects with clinically meaningful improvement at Week 25	n	4	2
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful improvement at Week 25 (observed case)	%	4/21 (19.0%)	2/13 (15.4%)
		RR (95% CI)[a]	1.24 (0.26, 5.83)	
		p-value [a]	0.7871	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful improvement is defined as a change from baseline ≤ -10 for EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global quality of life (QoL) domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 5 of 5

Table 14.2.18.7.1.1.15.17
EORTC QLQ-C30 Financial Difficulties - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Improvement
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
	P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups	p-value [b]	0.4282	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful improvement is defined as a change from baseline ≤ -10 for EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global quality of life (QoL) domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 1 of 5

Table 14.2.18.7.1.1.2.17
EORTC QLQ-C30 Physical Functioning – Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Improvement
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics		Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Longest duration of prior ESA treatment < 6 months	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25		N	38	14
	Number of subjects with clinically meaningful improvement at Week 25		n	10	7
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful improvement at Week 25 (observed case)		%	10/38 (26.3%)	7/14 (50.0%)
		RR (95% CI)[a]		0.53 (0.25, 1.11)	
		p-value [a]		0.0920	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful improvement is defined as a change from baseline ≤ -10 for EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global quality of life (QoL) domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 2 of 5

Table 14.2.18.7.1.1.2.17
EORTC QLQ-C30 Physical Functioning - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Improvement
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Longest duration of prior ESA treatment 6-12 months	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25	N	24	9
	Number of subjects with clinically meaningful improvement at Week 25	n	6	5
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful improvement at Week 25 (observed case)	%	6/24 (25.0%)	5/9 (55.6%)
		RR (95% CI)[a]	0.45 (0.18, 1.11)	
		p-value [a]	0.0842	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful improvement is defined as a change from baseline ≤ -10 for EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global quality of life (QoL) domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 3 of 5

Table 14.2.18.7.1.1.2.17
EORTC QLQ-C30 Physical Functioning - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Improvement
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Longest duration of prior ESA treatment >12-24 months	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25	N	23	15
	Number of subjects with clinically meaningful improvement at Week 25	n	5	2
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful improvement at Week 25 (observed case)	%	5/23 (21.7%)	2/15 (13.3%)
		RR (95% CI)[a]	1.63 (0.36, 7.35)	
		p-value [a]	0.5244	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful improvement is defined as a change from baseline ≤ -10 for EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global quality of life (QoL) domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 4 of 5

Table 14.2.18.7.1.1.2.17
EORTC QLQ-C30 Physical Functioning - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Improvement
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Longest duration of prior ESA treatment > 24 months	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25	N	21	13
	Number of subjects with clinically meaningful improvement at Week 25	n	4	4
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful improvement at Week 25 (observed case)	%	4/21 (19.0%)	4/13 (30.8%)
		RR (95% CI)[a]	0.62 (0.19, 2.06)	
		p-value [a]	0.4338	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful improvement is defined as a change from baseline ≤ -10 for EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global quality of life (QoL) domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 5 of 5

Table 14.2.18.7.1.1.2.17
EORTC QLQ-C30 Physical Functioning - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Improvement
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
	P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups	p-value [b]	0.5343	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful improvement is defined as a change from baseline ≤ -10 for EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global quality of life (QoL) domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 1 of 5

Table 14.2.18.7.1.1.3.17
EORTC QLQ-C30 Role Functioning - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Improvement
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics		Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Longest duration of prior ESA treatment < 6 months	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25		N	38	14
	Number of subjects with clinically meaningful improvement at Week 25		n	9	5
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful improvement at Week 25 (observed case)		%	9/38 (23.7%)	5/14 (35.7%)
		RR (95% CI)[a]		0.66 (0.27, 1.64)	
		p-value [a]		0.3739	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful improvement is defined as a change from baseline ≤ -10 for EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global quality of life (QoL) domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Table 14.2.18.7.1.1.3.17
EORTC QLQ-C30 Role Functioning – Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Improvement
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics		Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Longest duration of prior ESA treatment 6-12 months	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25		N	24	9
	Number of subjects with clinically meaningful improvement at Week 25		n	5	2
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful improvement at Week 25 (observed case)		%	5/24 (20.8%)	2/9 (22.2%)
		RR (95% CI)[a]		0.94 (0.22, 4.00)	
		p-value [a]		0.9305	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful improvement is defined as a change from baseline ≤ -10 for EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global quality of life (QoL) domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30 Run Date: 29AUG2022

Table 14.2.18.7.1.1.3.17
EORTC QLQ-C30 Role Functioning – Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Improvement
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics		Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Longest duration of prior ESA treatment >12-24 months	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25		N	23	15
	Number of subjects with clinically meaningful improvement at Week 25		n	8	6
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful improvement at Week 25 (observed case)		%	8/23 (34.8%)	6/15 (40.0%)
		RR (95% CI)[a]		0.87 (0.38, 2.00)	
		p-value [a]		0.7429	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful improvement is defined as a change from baseline ≤ -10 for EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global quality of life (QoL) domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30 Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 4 of 5

Table 14.2.18.7.1.1.3.17
EORTC QLQ-C30 Role Functioning – Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Improvement
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Longest duration of prior ESA treatment > 24 months	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25	N	21	13
	Number of subjects with clinically meaningful improvement at Week 25	n	7	5
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful improvement at Week 25 (observed case)	%	7/21 (33.3%)	5/13 (38.5%)
		RR (95% CI)[a]	0.87 (0.35, 2.17)	
		p-value [a]	0.7594	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful improvement is defined as a change from baseline ≤ -10 for EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global quality of life (QoL) domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 5 of 5

Table 14.2.18.7.1.1.3.17
EORTC QLQ-C30 Role Functioning - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Improvement
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
	P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups	p-value [b]	0.9646	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful improvement is defined as a change from baseline ≤ -10 for EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global quality of life (QoL) domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 1 of 5

Table 14.2.18.7.1.1.4.17
EORTC QLQ-C30 Cognitive Functioning - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Improvement
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics		Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Longest duration of prior ESA treatment < 6 months	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25		N	38	13
	Number of subjects with clinically meaningful improvement at Week 25		n	7	5
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful improvement at Week 25 (observed case)		%	7/38 (18.4%)	5/13 (38.5%)
		RR (95% CI)[a]		0.48 (0.18, 1.25)	
		p-value [a]		0.1326	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful improvement is defined as a change from baseline ≤ -10 for EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global quality of life (QoL) domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 2 of 5

Table 14.2.18.7.1.1.4.17
EORTC QLQ-C30 Cognitive Functioning – Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Improvement
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Longest duration of prior ESA treatment 6-12 months	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25	N	24	9
	Number of subjects with clinically meaningful improvement at Week 25	n	7	2
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful improvement at Week 25 (observed case)	%	7/24 (29.2%)	2/9 (22.2%)
		RR (95% CI)[a]	1.31 (0.33, 5.18)	
		p-value [a]	0.6977	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful improvement is defined as a change from baseline ≤ -10 for EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global quality of life (QoL) domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation Cutoff Date: 26NOV2020
Protocol: ACE-536-MDS-001 Page 3 of 5

Table 14.2.18.7.1.1.4.17
EORTC QLQ-C30 Cognitive Functioning – Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Improvement
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Longest duration of prior ESA treatment >12-24 months	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25	N	23	15
	Number of subjects with clinically meaningful improvement at Week 25	n	8	4
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful improvement at Week 25 (observed case)	%	8/23 (34.8%)	4/15 (26.7%)
		RR (95% CI)[a]	1.30 (0.48, 3.58)	
		p-value [a]	0.6057	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful improvement is defined as a change from baseline ≤ -10 for EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global quality of life (QoL) domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30 Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 4 of 5

Table 14.2.18.7.1.1.4.17
EORTC QLQ-C30 Cognitive Functioning – Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Improvement
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Longest duration of prior ESA treatment > 24 months	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25	N	21	13
	Number of subjects with clinically meaningful improvement at Week 25	n	7	3
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful improvement at Week 25 (observed case)	%	7/21 (33.3%)	3/13 (23.1%)
		RR (95% CI)[a]	1.44 (0.45, 4.62)	
		p-value [a]	0.5352	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful improvement is defined as a change from baseline ≤ -10 for EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global quality of life (QoL) domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation Cutoff Date: 26NOV2020
Protocol: ACE-536-MDS-001 Page 5 of 5

Table 14.2.18.7.1.1.4.17
EORTC QLQ-C30 Cognitive Functioning - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Improvement
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
	P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups	p-value [b]	0.3845	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful improvement is defined as a change from baseline ≤ -10 for EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global quality of life (QoL) domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30 Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 1 of 5

Table 14.2.18.7.1.1.5.17
EORTC QLQ-C30 Emotional Functioning - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Improvement
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics		Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Longest duration of prior ESA treatment < 6 months	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25		N	38	13
	Number of subjects with clinically meaningful improvement at Week 25		n	4	2
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful improvement at Week 25 (observed case)		%	4/38 (10.5%)	2/13 (15.4%)
		RR (95% CI)[a]		0.68 (0.14, 3.31)	
		p-value [a]		0.6370	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful improvement is defined as a change from baseline ≤ -10 for EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global quality of life (QoL) domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Table 14.2.18.7.1.1.5.17
EORTC QLQ-C30 Emotional Functioning – Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Improvement
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Longest duration of prior ESA treatment 6-12 months	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25	N	24	9
	Number of subjects with clinically meaningful improvement at Week 25	n	5	3
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful improvement at Week 25 (observed case)	%	5/24 (20.8%)	3/9 (33.3%)
		RR (95% CI)[a]	0.63 (0.19, 2.09)	
		p-value [a]	0.4461	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful improvement is defined as a change from baseline ≤ -10 for EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global quality of life (QoL) domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30 Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation Cutoff Date: 26NOV2020
Protocol: ACE-536-MDS-001 Page 3 of 5

Table 14.2.18.7.1.1.5.17
EORTC QLQ-C30 Emotional Functioning – Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Improvement
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Longest duration of prior ESA treatment >12-24 months	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25	N	23	15
	Number of subjects with clinically meaningful improvement at Week 25	n	5	3
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful improvement at Week 25 (observed case)	%	5/23 (21.7%)	3/15 (20.0%)
		RR (95% CI)[a]	1.09 (0.30, 3.89)	
		p-value [a]	0.8980	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful improvement is defined as a change from baseline ≤ -10 for EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global quality of life (QoL) domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30 Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 4 of 5

Table 14.2.18.7.1.1.5.17
EORTC QLQ-C30 Emotional Functioning – Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Improvement
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Longest duration of prior ESA treatment > 24 months	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25	N	21	13
	Number of subjects with clinically meaningful improvement at Week 25	n	4	3
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful improvement at Week 25 (observed case)	%	4/21 (19.0%)	3/13 (23.1%)
		RR (95% CI)[a]	0.83 (0.22, 3.11)	
		p-value [a]	0.7769	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful improvement is defined as a change from baseline ≤ -10 for EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global quality of life (QoL) domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation Cutoff Date: 26NOV2020
Protocol: ACE-536-MDS-001 Page 5 of 5

Table 14.2.18.7.1.1.5.17
EORTC QLQ-C30 Emotional Functioning - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Improvement
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
	P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups	p-value [b]	0.9359	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful improvement is defined as a change from baseline ≤ -10 for EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global quality of life (QoL) domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30 Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 1 of 5

Table 14.2.18.7.1.1.6.17
EORTC QLQ-C30 Social Functioning - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Improvement
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Longest duration of prior ESA treatment < 6 months	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25	N	38	13
	Number of subjects with clinically meaningful improvement at Week 25	n	6	5
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful improvement at Week 25 (observed case)	%	6/38 (15.8%)	5/13 (38.5%)
		RR (95% CI)[a]	0.41 (0.15, 1.12)	
		p-value [a]	0.0828	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful improvement is defined as a change from baseline ≤ -10 for EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global quality of life (QoL) domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Table 14.2.18.7.1.1.6.17
EORTC QLQ-C30 Social Functioning - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Improvement
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics		Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Longest duration of prior ESA treatment 6-12 months	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25		N	24	9
	Number of subjects with clinically meaningful improvement at Week 25		n	6	2
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful improvement at Week 25 (observed case)		%	6/24 (25.0%)	2/9 (22.2%)
		RR (95% CI)[a]		1.13 (0.28, 4.59)	
		p-value [a]		0.8695	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful improvement is defined as a change from baseline ≤ -10 for EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global quality of life (QoL) domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30 Run Date: 29AUG2022

Table 14.2.18.7.1.1.6.17
EORTC QLQ-C30 Social Functioning - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Improvement
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics		Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Longest duration of prior ESA treatment >12-24 months	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25		N	23	15
	Number of subjects with clinically meaningful improvement at Week 25		n	8	7
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful improvement at Week 25 (observed case)		%	8/23 (34.8%)	7/15 (46.7%)
		RR (95% CI)[a]		0.75 (0.34, 1.62)	
		p-value [a]		0.4592	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful improvement is defined as a change from baseline ≤ -10 for EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global quality of life (QoL) domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30 Run Date: 29AUG2022

Table 14.2.18.7.1.1.6.17
EORTC QLQ-C30 Social Functioning - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Improvement
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics		Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Longest duration of prior ESA treatment > 24 months	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25		N	21	13
	Number of subjects with clinically meaningful improvement at Week 25		n	5	2
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful improvement at Week 25 (observed case)		%	5/21 (23.8%)	2/13 (15.4%)
		RR (95% CI)[a]		1.55 (0.35, 6.85)	
		p-value [a]		0.5648	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful improvement is defined as a change from baseline ≤ -10 for EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global quality of life (QoL) domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30 Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 5 of 5

Table 14.2.18.7.1.1.6.17
EORTC QLQ-C30 Social Functioning - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Improvement
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
	P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups	p-value [b]	0.4566	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful improvement is defined as a change from baseline ≤ -10 for EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global quality of life (QoL) domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 1 of 5

Table 14.2.18.7.1.1.7.17
EORTC QLQ-C30 Fatigue – Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Improvement
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics		Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Longest duration of prior ESA treatment < 6 months	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25		N	38	14
	Number of subjects with clinically meaningful improvement at Week 25		n	11	7
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful improvement at Week 25 (observed case)		%	11/38 (28.9%)	7/14 (50.0%)
		RR (95% CI)[a]		0.58 (0.28, 1.19)	
		p-value [a]		0.1384	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful improvement is defined as a change from baseline ≤ -10 for EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global quality of life (QoL) domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Table 14.2.18.7.1.1.7.17
EORTC QLQ-C30 Fatigue - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Improvement
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics		Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Longest duration of prior ESA treatment 6-12 months	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25		N	24	9
	Number of subjects with clinically meaningful improvement at Week 25		n	10	4
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful improvement at Week 25 (observed case)		%	10/24 (41.7%)	4/9 (44.4%)
		RR (95% CI)[a]		0.94 (0.39, 2.24)	
		p-value [a]		0.8845	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful improvement is defined as a change from baseline ≤ -10 for EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global quality of life (QoL) domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30 Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 3 of 5

Table 14.2.18.7.1.1.7.17
EORTC QLQ-C30 Fatigue - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Improvement
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Longest duration of prior ESA treatment >12-24 months	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25	N	22	15
	Number of subjects with clinically meaningful improvement at Week 25	n	8	7
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful improvement at Week 25 (observed case)	%	8/22 (36.4%)	7/15 (46.7%)
		RR (95% CI)[a]	0.78 (0.36, 1.69)	
		p-value [a]	0.5273	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful improvement is defined as a change from baseline ≤ -10 for EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global quality of life (QoL) domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 4 of 5

Table 14.2.18.7.1.1.7.17
EORTC QLQ-C30 Fatigue - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Improvement
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics		Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Longest duration of prior ESA treatment > 24 months	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25		N	21	13
	Number of subjects with clinically meaningful improvement at Week 25		n	3	6
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful improvement at Week 25 (observed case)		%	3/21 (14.3%)	6/13 (46.2%)
		RR (95% CI)[a]		0.31 (0.09, 1.03)	
		p-value [a]		0.0556	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful improvement is defined as a change from baseline ≤ -10 for EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global quality of life (QoL) domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 5 of 5

Table 14.2.18.7.1.1.7.17
EORTC QLQ-C30 Fatigue - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Improvement
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
	P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups	p-value [b]	0.4836	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful improvement is defined as a change from baseline ≤ -10 for EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global quality of life (QoL) domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 1 of 5

Table 14.2.18.7.1.1.8.17
EORTC QLQ-C30 Nausea Vomiting - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Improvement
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics		Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Longest duration of prior ESA treatment < 6 months	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25		N	38	14
	Number of subjects with clinically meaningful improvement at Week 25		n	9	1
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful improvement at Week 25 (observed case)		%	9/38 (23.7%)	1/14 (7.1%)
		RR (95% CI)[a]		3.32 (0.46, 23.85)	
		p-value [a]		0.2337	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful improvement is defined as a change from baseline ≤ -10 for EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global quality of life (QoL) domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Table 14.2.18.7.1.1.8.17
EORTC QLQ-C30 Nausea Vomiting - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Improvement
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Longest duration of prior ESA treatment 6-12 months	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25	N	24	9
	Number of subjects with clinically meaningful improvement at Week 25	n	2	1
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful improvement at Week 25 (observed case)	%	2/24 (8.3%)	1/9 (11.1%)
		RR (95% CI)[a]	0.75 (0.08, 7.30)	
		p-value [a]	0.8042	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful improvement is defined as a change from baseline ≤ -10 for EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global quality of life (QoL) domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30 Run Date: 29AUG2022

Table 14.2.18.7.1.1.8.17
EORTC QLQ-C30 Nausea Vomiting - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Improvement
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Longest duration of prior ESA treatment >12-24 months	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25	N	23	15
	Number of subjects with clinically meaningful improvement at Week 25	n	4	3
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful improvement at Week 25 (observed case)	%	4/23 (17.4%)	3/15 (20.0%)
		RR (95% CI)[a]	0.87 (0.23, 3.35)	
		p-value [a]	0.8390	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful improvement is defined as a change from baseline ≤ -10 for EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global quality of life (QoL) domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30 Run Date: 29AUG2022

Table 14.2.18.7.1.1.8.17
EORTC QLQ-C30 Nausea Vomiting - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Improvement
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Longest duration of prior ESA treatment > 24 months	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25	N	21	13
	Number of subjects with clinically meaningful improvement at Week 25	n	2	0
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful improvement at Week 25 (observed case)	%	2/21 (9.5%)	0/13 (0.0%)
		RR (95% CI)[a]	NE (NE, NE)	
		p-value [a]	NE	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful improvement is defined as a change from baseline ≤ -10 for EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global quality of life (QoL) domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30 Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 5 of 5

Table 14.2.18.7.1.1.8.17
EORTC QLQ-C30 Nausea Vomiting - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Improvement
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
	P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups	p-value [b]	0.4960	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful improvement is defined as a change from baseline ≤ -10 for EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global quality of life (QoL) domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 1 of 5

Table 14.2.18.7.1.1.9.17
EORTC QLQ-C30 Pain - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Improvement
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics		Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Longest duration of prior ESA treatment < 6 months	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25		N	38	14
	Number of subjects with clinically meaningful improvement at Week 25		n	9	3
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful improvement at Week 25 (observed case)		%	9/38 (23.7%)	3/14 (21.4%)
		RR (95% CI)[a]		1.11 (0.35, 3.50)	
		p-value [a]		0.8650	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful improvement is defined as a change from baseline ≤ -10 for EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global quality of life (QoL) domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 2 of 5

Table 14.2.18.7.1.1.9.17
EORTC QLQ-C30 Pain - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Improvement
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics		Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Longest duration of prior ESA treatment 6-12 months	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25		N	24	9
	Number of subjects with clinically meaningful improvement at Week 25		n	4	3
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful improvement at Week 25 (observed case)		%	4/24 (16.7%)	3/9 (33.3%)
		RR (95% CI)[a]		0.50 (0.14, 1.81)	
		p-value [a]		0.2908	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful improvement is defined as a change from baseline ≤ -10 for EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global quality of life (QoL) domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Table 14.2.18.7.1.1.9.17
EORTC QLQ-C30 Pain - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Improvement
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Longest duration of prior ESA treatment >12-24 months	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25	N	22	15
	Number of subjects with clinically meaningful improvement at Week 25	n	5	3
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful improvement at Week 25 (observed case)	%	5/22 (22.7%)	3/15 (20.0%)
		RR (95% CI)[a]	1.14 (0.32, 4.05)	
		p-value [a]	0.8439	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful improvement is defined as a change from baseline ≤ -10 for EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global quality of life (QoL) domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30 Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 4 of 5

Table 14.2.18.7.1.1.9.17
EORTC QLQ-C30 Pain - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Improvement
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics		Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Longest duration of prior ESA treatment > 24 months	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25		N	21	13
	Number of subjects with clinically meaningful improvement at Week 25		n	6	5
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful improvement at Week 25 (observed case)		%	6/21 (28.6%)	5/13 (38.5%)
		RR (95% CI)[a]		0.74 (0.28, 1.95)	
		p-value [a]		0.5458	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful improvement is defined as a change from baseline ≤ -10 for EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global quality of life (QoL) domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 5 of 5

Table 14.2.18.7.1.1.9.17
EORTC QLQ-C30 Pain - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Improvement
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
	P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups	p-value [b]	0.7727	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful improvement is defined as a change from baseline ≤ -10 for EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global quality of life (QoL) domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 1 of 4

Table 14.2.18.7.2.1.1.1
EORTC QLQ-C30 Physical Functioning - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Improvement
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Age ≤ 64	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25	N	25	11
	Number of subjects with clinically meaningful improvement at Week 25	n	5	1
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful improvement at Week 25 (observed case)	%	5/25 (20.0%)	1/11 (9.1%)
		RR (95% CI)[a]	2.20 (0.29, 16.69)	
		p-value [a]	0.4457	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful improvement is defined as a change from baseline ≤ -15 for EORTC QLQ-C30 Fatigue and as a change from baseline ≥ 15 for the EORTC QLQ-C30 Physical functioning. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 2 of 4

Table 14.2.18.7.2.1.1.1
EORTC QLQ-C30 Physical Functioning - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Improvement
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Age 65-74	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25	N	44	22
	Number of subjects with clinically meaningful improvement at Week 25	n	2	6
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful improvement at Week 25 (observed case)	%	2/44 (4.5%)	6/22 (27.3%)
		RR (95% CI)[a]	0.17 (0.04, 0.76)	
		p-value [a]	0.0206	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful improvement is defined as a change from baseline ≤ -15 for EORTC QLQ-C30 Fatigue and as a change from baseline ≥ 15 for the EORTC QLQ-C30 Physical functioning. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 3 of 4

Table 14.2.18.7.2.1.1.1
EORTC QLQ-C30 Physical Functioning - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Improvement
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Age ≥ 75	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25	N	41	21
	Number of subjects with clinically meaningful improvement at Week 25	n	9	5
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful improvement at Week 25 (observed case)	%	9/41 (22.0%)	5/21 (23.8%)
		RR (95% CI)[a]	0.92 (0.35, 2.40)	
		p-value [a]	0.8680	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful improvement is defined as a change from baseline ≤ -15 for EORTC QLQ-C30 Fatigue and as a change from baseline ≥ 15 for the EORTC QLQ-C30 Physical functioning. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 4 of 4

Table 14.2.18.7.2.1.1.1
EORTC QLQ-C30 Physical Functioning - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Improvement
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
	P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups	p-value [b]	0.0829	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful improvement is defined as a change from baseline ≤ -15 for EORTC QLQ-C30 Fatigue and as a change from baseline ≥ 15 for the EORTC QLQ-C30 Physical functioning. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 1 of 4

Table 14.2.18.7.2.1.2.1
EORTC QLQ-C30 Fatigue - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Improvement
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics		Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Age ≤ 64	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25		N	25	11
	Number of subjects with clinically meaningful improvement at Week 25		n	5	2
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful improvement at Week 25 (observed case)		%	5/25 (20.0%)	2/11 (18.2%)
		RR (95% CI)[a]		1.10 (0.25, 4.83)	
		p-value [a]		0.8995	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful improvement is defined as a change from baseline ≤ -15 for EORTC QLQ-C30 Fatigue and as a change from baseline ≥ 15 for the EORTC QLQ-C30 Physical functioning. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 2 of 4

Table 14.2.18.7.2.1.2.1
EORTC QLQ-C30 Fatigue - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Improvement
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Age 65-74	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25	N	43	22
	Number of subjects with clinically meaningful improvement at Week 25	n	5	7
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful improvement at Week 25 (observed case)	%	5/43 (11.6%)	7/22 (31.8%)
		RR (95% CI)[a]	0.37 (0.13, 1.02)	
		p-value [a]	0.0545	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful improvement is defined as a change from baseline ≤ -15 for EORTC QLQ-C30 Fatigue and as a change from baseline ≥ 15 for the EORTC QLQ-C30 Physical functioning. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 3 of 4

Table 14.2.18.7.2.1.2.1
EORTC QLQ-C30 Fatigue - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Improvement
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Age ≥ 75	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25	N	41	21
	Number of subjects with clinically meaningful improvement at Week 25	n	9	7
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful improvement at Week 25 (observed case)	%	9/41 (22.0%)	7/21 (33.3%)
		RR (95% CI)[a]	0.66 (0.29, 1.52)	
		p-value [a]	0.3274	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful improvement is defined as a change from baseline ≤ -15 for EORTC QLQ-C30 Fatigue and as a change from baseline ≥ 15 for the EORTC QLQ-C30 Physical functioning. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 4 of 4

Table 14.2.18.7.2.1.2.1
EORTC QLQ-C30 Fatigue - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Improvement
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
	P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups	p-value [b]	0.4527	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful improvement is defined as a change from baseline ≤ -15 for EORTC QLQ-C30 Fatigue and as a change from baseline ≥ 15 for the EORTC QLQ-C30 Physical functioning. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 1 of 3

Table 14.2.18.7.2.1.1.2
EORTC QLQ-C30 Physical Functioning - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Improvement
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Male	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25	N	66	35
	Number of subjects with clinically meaningful improvement at Week 25	n	8	5
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful improvement at Week 25 (observed case)	%	8/66 (12.1%)	5/35 (14.3%)
		RR (95% CI)[a]	0.85 (0.30, 2.40)	
		p-value [a]	0.7567	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful improvement is defined as a change from baseline ≤ -15 for EORTC QLQ-C30 Fatigue and as a change from baseline ≥ 15 for the EORTC QLQ-C30 Physical functioning. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 2 of 3

Table 14.2.18.7.2.1.1.2
EORTC QLQ-C30 Physical Functioning - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Improvement
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Female	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25	N	44	19
	Number of subjects with clinically meaningful improvement at Week 25	n	8	7
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful improvement at Week 25 (observed case)	%	8/44 (18.2%)	7/19 (36.8%)
		RR (95% CI)[a]	0.49 (0.21, 1.17)	
		p-value [a]	0.1075	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful improvement is defined as a change from baseline ≤ -15 for EORTC QLQ-C30 Fatigue and as a change from baseline ≥ 15 for the EORTC QLQ-C30 Physical functioning. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 3 of 3

Table 14.2.18.7.2.1.1.2
EORTC QLQ-C30 Physical Functioning - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Improvement
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
	P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups	p-value [b]	0.4311	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful improvement is defined as a change from baseline ≤ -15 for EORTC QLQ-C30 Fatigue and as a change from baseline ≥ 15 for the EORTC QLQ-C30 Physical functioning. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 1 of 3

Table 14.2.18.7.2.1.2.2
EORTC QLQ-C30 Fatigue - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Improvement
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics		Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Male	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25		N	65	35
	Number of subjects with clinically meaningful improvement at Week 25		n	10	9
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful improvement at Week 25 (observed case)		%	10/65 (15.4%)	9/35 (25.7%)
		RR (95% CI)[a]		0.60 (0.27, 1.33)	
		p-value [a]		0.2090	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful improvement is defined as a change from baseline ≤ -15 for EORTC QLQ-C30 Fatigue and as a change from baseline ≥ 15 for the EORTC QLQ-C30 Physical functioning. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 2 of 3

Table 14.2.18.7.2.1.2.2
EORTC QLQ-C30 Fatigue - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Improvement
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Female	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25	N	44	19
	Number of subjects with clinically meaningful improvement at Week 25	n	9	7
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful improvement at Week 25 (observed case)	%	9/44 (20.5%)	7/19 (36.8%)
		RR (95% CI)[a]	0.56 (0.24, 1.27)	
		p-value [a]	0.1638	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful improvement is defined as a change from baseline ≤ -15 for EORTC QLQ-C30 Fatigue and as a change from baseline ≥ 15 for the EORTC QLQ-C30 Physical functioning. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 3 of 3

Table 14.2.18.7.2.1.2.2
EORTC QLQ-C30 Fatigue - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Improvement
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
	P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups	p-value [b]	0.8988	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful improvement is defined as a change from baseline ≤ -15 for EORTC QLQ-C30 Fatigue and as a change from baseline ≥ 15 for the EORTC QLQ-C30 Physical functioning. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 1 of 3

Table 14.2.18.7.2.1.1.3
EORTC QLQ-C30 Physical Functioning - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Improvement
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
White	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25	N	81	35
	Number of subjects with clinically meaningful improvement at Week 25	n	11	9
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful improvement at Week 25 (observed case)	%	11/81 (13.6%)	9/35 (25.7%)
		RR (95% CI)[a]	0.53 (0.24, 1.16)	
		p-value [a]	0.1117	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful improvement is defined as a change from baseline ≤ -15 for EORTC QLQ-C30 Fatigue and as a change from baseline ≥ 15 for the EORTC QLQ-C30 Physical functioning. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Table 14.2.18.7.2.1.1.3
EORTC QLQ-C30 Physical Functioning - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Improvement
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Not Collected or Reported	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25	N	28	18
	Number of subjects with clinically meaningful improvement at Week 25	n	5	2
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful improvement at Week 25 (observed case)	%	5/28 (17.9%)	2/18 (11.1%)
		RR (95% CI)[a]	1.61 (0.35, 7.42)	
		p-value [a]	0.5431	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful improvement is defined as a change from baseline ≤ -15 for EORTC QLQ-C30 Fatigue and as a change from baseline ≥ 15 for the EORTC QLQ-C30 Physical functioning. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30 Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 3 of 3

Table 14.2.18.7.2.1.1.3
EORTC QLQ-C30 Physical Functioning - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Improvement
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
	P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups	p-value [b]	0.2047	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful improvement is defined as a change from baseline ≤ -15 for EORTC QLQ-C30 Fatigue and as a change from baseline ≥ 15 for the EORTC QLQ-C30 Physical functioning. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 1 of 3

Table 14.2.18.7.2.1.2.3
EORTC QLQ-C30 Fatigue - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Improvement
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
White	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25	N	80	35
	Number of subjects with clinically meaningful improvement at Week 25	n	12	10
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful improvement at Week 25 (observed case)	%	12/80 (15.0%)	10/35 (28.6%)
		RR (95% CI)[a]	0.53 (0.25, 1.10)	
		p-value [a]	0.0876	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful improvement is defined as a change from baseline ≤ -15 for EORTC QLQ-C30 Fatigue and as a change from baseline ≥ 15 for the EORTC QLQ-C30 Physical functioning. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Table 14.2.18.7.2.1.2.3
EORTC QLQ-C30 Fatigue - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Improvement
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Not Collected or Reported	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25	N	28	18
	Number of subjects with clinically meaningful improvement at Week 25	n	7	6
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful improvement at Week 25 (observed case)	%	7/28 (25.0%)	6/18 (33.3%)
		RR (95% CI)[a]	0.75 (0.30, 1.87)	
		p-value [a]	0.5380	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful improvement is defined as a change from baseline ≤ -15 for EORTC QLQ-C30 Fatigue and as a change from baseline ≥ 15 for the EORTC QLQ-C30 Physical functioning. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30 Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 3 of 3

Table 14.2.18.7.2.1.2.3
EORTC QLQ-C30 Fatigue - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Improvement
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
	P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups	p-value [b]	0.5525	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful improvement is defined as a change from baseline ≤ -15 for EORTC QLQ-C30 Fatigue and as a change from baseline ≥ 15 for the EORTC QLQ-C30 Physical functioning. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 1 of 3

Table 14.2.18.7.2.1.1.4
EORTC QLQ-C30 Physical Functioning - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Improvement
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
North America	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25	N	29	15
	Number of subjects with clinically meaningful improvement at Week 25	n	5	3
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful improvement at Week 25 (observed case)	%	5/29 (17.2%)	3/15 (20.0%)
		RR (95% CI)[a]	0.86 (0.24, 3.13)	
		p-value [a]	0.8214	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful improvement is defined as a change from baseline ≤ -15 for EORTC QLQ-C30 Fatigue and as a change from baseline ≥ 15 for the EORTC QLQ-C30 Physical functioning. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 2 of 3

Table 14.2.18.7.2.1.1.4
EORTC QLQ-C30 Physical Functioning - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Improvement
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics		Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Europe, the Middle East and Africa	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25		N	81	39
	Number of subjects with clinically meaningful improvement at Week 25		n	11	9
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful improvement at Week 25 (observed case)		%	11/81 (13.6%)	9/39 (23.1%)
		RR (95% CI)[a]		0.59 (0.27, 1.30)	
		p-value [a]		0.1905	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful improvement is defined as a change from baseline ≤ -15 for EORTC QLQ-C30 Fatigue and as a change from baseline ≥ 15 for the EORTC QLQ-C30 Physical functioning. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 3 of 3

Table 14.2.18.7.2.1.1.4
EORTC QLQ-C30 Physical Functioning - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Improvement
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
	P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups	p-value [b]	0.6210	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful improvement is defined as a change from baseline ≤ -15 for EORTC QLQ-C30 Fatigue and as a change from baseline ≥ 15 for the EORTC QLQ-C30 Physical functioning. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 1 of 3

Table 14.2.18.7.2.1.2.4
EORTC QLQ-C30 Fatigue – Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Improvement
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics		Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
North America	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25		N	29	15
	Number of subjects with clinically meaningful improvement at Week 25		n	6	4
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful improvement at Week 25 (observed case)		%	6/29 (20.7%)	4/15 (26.7%)
		RR (95% CI)[a]		0.78 (0.26, 2.33)	
		p-value [a]		0.6514	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful improvement is defined as a change from baseline ≤ -15 for EORTC QLQ-C30 Fatigue and as a change from baseline ≥ 15 for the EORTC QLQ-C30 Physical functioning. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 2 of 3

Table 14.2.18.7.2.1.2.4
EORTC QLQ-C30 Fatigue - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Improvement
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics		Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Europe, the Middle East and Africa	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25		N	80	39
	Number of subjects with clinically meaningful improvement at Week 25		n	13	12
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful improvement at Week 25 (observed case)		%	13/80 (16.3%)	12/39 (30.8%)
		RR (95% CI)[a]		0.53 (0.27, 1.05)	
		p-value [a]		0.0677	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful improvement is defined as a change from baseline ≤ -15 for EORTC QLQ-C30 Fatigue and as a change from baseline ≥ 15 for the EORTC QLQ-C30 Physical functioning. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 3 of 3

Table 14.2.18.7.2.1.2.4
EORTC QLQ-C30 Fatigue - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Improvement
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
	P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups	p-value [b]	0.5609	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful improvement is defined as a change from baseline ≤ -15 for EORTC QLQ-C30 Fatigue and as a change from baseline ≥ 15 for the EORTC QLQ-C30 Physical functioning. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 1 of 3

Table 14.2.18.7.2.1.1.5
EORTC QLQ-C30 Physical Functioning - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Improvement
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics		Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
MDS WHO classification at baseline MDS RCMD	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25		N	104	52
	Number of subjects with clinically meaningful improvement at Week 25		n	13	12
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful improvement at Week 25 (observed case)		%	13/104 (12.5%)	12/52 (23.1%)
		RR (95% CI)[a]		0.54 (0.27, 1.10)	
		p-value [a]		0.0908	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful improvement is defined as a change from baseline ≤ -15 for EORTC QLQ-C30 Fatigue and as a change from baseline ≥ 15 for the EORTC QLQ-C30 Physical functioning. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 2 of 3

Table 14.2.18.7.2.1.1.5
EORTC QLQ-C30 Physical Functioning - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Improvement
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
MDS WHO classification at baseline MDS RARS	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25	N	5	2
	Number of subjects with clinically meaningful improvement at Week 25	n	2	0
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful improvement at Week 25 (observed case)	%	2/5 (40.0%)	0/2 (0.0%)
		RR (95% CI)[a]	NE (NE, NE)	
		p-value [a]	NE	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful improvement is defined as a change from baseline ≤ -15 for EORTC QLQ-C30 Fatigue and as a change from baseline ≥ 15 for the EORTC QLQ-C30 Physical functioning. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation Cutoff Date: 26NOV2020
Protocol: ACE-536-MDS-001 Page 3 of 3

Table 14.2.18.7.2.1.1.5
EORTC QLQ-C30 Physical Functioning - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Improvement
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
	P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups	p-value [b]	NE	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful improvement is defined as a change from baseline ≤ -15 for EORTC QLQ-C30 Fatigue and as a change from baseline ≥ 15 for the EORTC QLQ-C30 Physical functioning. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30 Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 1 of 3

Table 14.2.18.7.2.1.2.5
EORTC QLQ-C30 Fatigue – Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Improvement
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics		Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
MDS WHO classification at baseline MDS RCMD	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25		N	103	52
	Number of subjects with clinically meaningful improvement at Week 25		n	16	16
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful improvement at Week 25 (observed case)		%	16/103 (15.5%)	16/52 (30.8%)
		RR (95% CI)[a]		0.50 (0.28, 0.93)	
		p-value [a]		0.0274	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful improvement is defined as a change from baseline ≤ -15 for EORTC QLQ-C30 Fatigue and as a change from baseline ≥ 15 for the EORTC QLQ-C30 Physical functioning. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 2 of 3

Table 14.2.18.7.2.1.2.5
EORTC QLQ-C30 Fatigue - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Improvement
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
MDS WHO classification at baseline MDS RARS	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25	N	5	2
	Number of subjects with clinically meaningful improvement at Week 25	n	2	0
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful improvement at Week 25 (observed case)	%	2/5 (40.0%)	0/2 (0.0%)
		RR (95% CI)[a]	NE (NE, NE)	
		p-value [a]	NE	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful improvement is defined as a change from baseline ≤ -15 for EORTC QLQ-C30 Fatigue and as a change from baseline ≥ 15 for the EORTC QLQ-C30 Physical functioning. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 3 of 3

Table 14.2.18.7.2.1.2.5
EORTC QLQ-C30 Fatigue - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Improvement
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
	P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups	p-value [b]	NE	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful improvement is defined as a change from baseline ≤ -15 for EORTC QLQ-C30 Fatigue and as a change from baseline ≥ 15 for the EORTC QLQ-C30 Physical functioning. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 1 of 4

Table 14.2.18.7.2.1.1.6
EORTC QLQ-C30 Physical Functioning - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Improvement
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Time since initial diagnosis at baseline ≤ 2 years	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25	N	31	12
	Number of subjects with clinically meaningful improvement at Week 25	n	4	3
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful improvement at Week 25 (observed case)	%	4/31 (12.9%)	3/12 (25.0%)
		RR (95% CI)[a]	0.52 (0.14, 1.97)	
		p-value [a]	0.3335	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful improvement is defined as a change from baseline ≤ -15 for EORTC QLQ-C30 Fatigue and as a change from baseline ≥ 15 for the EORTC QLQ-C30 Physical functioning. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 2 of 4

Table 14.2.18.7.2.1.1.6
EORTC QLQ-C30 Physical Functioning - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Improvement
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Time since initial diagnosis at baseline >2 to 5 years	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25	N	45	24
	Number of subjects with clinically meaningful improvement at Week 25	n	9	8
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful improvement at Week 25 (observed case)	%	9/45 (20.0%)	8/24 (33.3%)
		RR (95% CI)[a]	0.60 (0.27, 1.35)	
		p-value [a]	0.2184	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful improvement is defined as a change from baseline ≤ -15 for EORTC QLQ-C30 Fatigue and as a change from baseline ≥ 15 for the EORTC QLQ-C30 Physical functioning. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 3 of 4

Table 14.2.18.7.2.1.1.6
EORTC QLQ-C30 Physical Functioning - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Improvement
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Time since initial diagnosis at baseline > 5 years	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25	N	34	18
	Number of subjects with clinically meaningful improvement at Week 25	n	3	1
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful improvement at Week 25 (observed case)	%	3/34 (8.8%)	1/18 (5.6%)
		RR (95% CI)[a]	1.59 (0.18, 14.19)	
		p-value [a]	0.6788	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful improvement is defined as a change from baseline ≤ -15 for EORTC QLQ-C30 Fatigue and as a change from baseline ≥ 15 for the EORTC QLQ-C30 Physical functioning. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 4 of 4

Table 14.2.18.7.2.1.1.6
EORTC QLQ-C30 Physical Functioning - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Improvement
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
	P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups	p-value [b]	0.6758	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful improvement is defined as a change from baseline ≤ -15 for EORTC QLQ-C30 Fatigue and as a change from baseline ≥ 15 for the EORTC QLQ-C30 Physical functioning. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 1 of 4

Table 14.2.18.7.2.1.2.6
EORTC QLQ-C30 Fatigue - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Improvement
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics		Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Time since initial diagnosis at baseline ≤ 2 years	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25		N	31	12
	Number of subjects with clinically meaningful improvement at Week 25		n	4	3
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful improvement at Week 25 (observed case)		%	4/31 (12.9%)	3/12 (25.0%)
		RR (95% CI)[a]		0.52 (0.14, 1.97)	
		p-value [a]		0.3335	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful improvement is defined as a change from baseline ≤ -15 for EORTC QLQ-C30 Fatigue and as a change from baseline ≥ 15 for the EORTC QLQ-C30 Physical functioning. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 2 of 4

Table 14.2.18.7.2.1.2.6
EORTC QLQ-C30 Fatigue - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Improvement
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Time since initial diagnosis at baseline >2 to 5 years	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25	N	44	24
	Number of subjects with clinically meaningful improvement at Week 25	n	11	8
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful improvement at Week 25 (observed case)	%	11/44 (25.0%)	8/24 (33.3%)
		RR (95% CI)[a]	0.75 (0.35, 1.61)	
		p-value [a]	0.4599	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful improvement is defined as a change from baseline ≤ -15 for EORTC QLQ-C30 Fatigue and as a change from baseline ≥ 15 for the EORTC QLQ-C30 Physical functioning. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 3 of 4

Table 14.2.18.7.2.1.2.6
EORTC QLQ-C30 Fatigue - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Improvement
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Time since initial diagnosis at baseline > 5 years	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25	N	34	18
	Number of subjects with clinically meaningful improvement at Week 25	n	4	5
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful improvement at Week 25 (observed case)	%	4/34 (11.8%)	5/18 (27.8%)
		RR (95% CI)[a]	0.42 (0.13, 1.38)	
		p-value [a]	0.1550	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful improvement is defined as a change from baseline ≤ -15 for EORTC QLQ-C30 Fatigue and as a change from baseline ≥ 15 for the EORTC QLQ-C30 Physical functioning. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 4 of 4

Table 14.2.18.7.2.1.2.6
EORTC QLQ-C30 Fatigue - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Improvement
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
	P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups	p-value [b]	0.7025	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful improvement is defined as a change from baseline ≤ -15 for EORTC QLQ-C30 Fatigue and as a change from baseline ≥ 15 for the EORTC QLQ-C30 Physical functioning. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 1 of 3

Table 14.2.18.7.2.1.1.7
EORTC QLQ-C30 Physical Functioning - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Improvement
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
ECOG at baseline 0-1	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25	N	106	45
	Number of subjects with clinically meaningful improvement at Week 25	n	14	10
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful improvement at Week 25 (observed case)	%	14/106 (13.2%)	10/45 (22.2%)
		RR (95% CI)[a]	0.59 (0.29, 1.24)	
		p-value [a]	0.1640	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful improvement is defined as a change from baseline ≤ -15 for EORTC QLQ-C30 Fatigue and as a change from baseline ≥ 15 for the EORTC QLQ-C30 Physical functioning. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Table 14.2.18.7.2.1.1.7
EORTC QLQ-C30 Physical Functioning - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Improvement
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
ECOG at baseline 2	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25	N	4	9
	Number of subjects with clinically meaningful improvement at Week 25	n	2	2
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful improvement at Week 25 (observed case)	%	2/4 (50.0%)	2/9 (22.2%)
		RR (95% CI)[a]	2.25 (0.47, 10.78)	
		p-value [a]	0.3103	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful improvement is defined as a change from baseline ≤ -15 for EORTC QLQ-C30 Fatigue and as a change from baseline ≥ 15 for the EORTC QLQ-C30 Physical functioning. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30 Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 3 of 3

Table 14.2.18.7.2.1.1.7
EORTC QLQ-C30 Physical Functioning - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Improvement
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
	P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups	p-value [b]	0.1314	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful improvement is defined as a change from baseline ≤ -15 for EORTC QLQ-C30 Fatigue and as a change from baseline ≥ 15 for the EORTC QLQ-C30 Physical functioning. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 1 of 3

Table 14.2.18.7.2.1.2.7
EORTC QLQ-C30 Fatigue - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Improvement
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics		Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
ECOG at baseline 0-1	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25		N	105	45
	Number of subjects with clinically meaningful improvement at Week 25		n	17	12
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful improvement at Week 25 (observed case)		%	17/105 (16.2%)	12/45 (26.7%)
		RR (95% CI)[a]		0.61 (0.32, 1.16)	
		p-value [a]		0.1332	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful improvement is defined as a change from baseline ≤ -15 for EORTC QLQ-C30 Fatigue and as a change from baseline ≥ 15 for the EORTC QLQ-C30 Physical functioning. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 2 of 3

Table 14.2.18.7.2.1.2.7
EORTC QLQ-C30 Fatigue - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Improvement
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
ECOG at baseline 2	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25	N	4	9
	Number of subjects with clinically meaningful improvement at Week 25	n	2	4
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful improvement at Week 25 (observed case)	%	2/4 (50.0%)	4/9 (44.4%)
		RR (95% CI)[a]	1.13 (0.33, 3.82)	
		p-value [a]	0.8502	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful improvement is defined as a change from baseline ≤ -15 for EORTC QLQ-C30 Fatigue and as a change from baseline ≥ 15 for the EORTC QLQ-C30 Physical functioning. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 3 of 3

Table 14.2.18.7.2.1.2.7
EORTC QLQ-C30 Fatigue - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Improvement
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
	P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups	p-value [b]	0.3827	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful improvement is defined as a change from baseline ≤ -15 for EORTC QLQ-C30 Fatigue and as a change from baseline ≥ 15 for the EORTC QLQ-C30 Physical functioning. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 1 of 4

Table 14.2.18.7.2.1.1.9
EORTC QLQ-C30 Physical Functioning - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Improvement
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Baseline transfusion burden < 4 RBC units/8 weeks	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25	N	36	15
	Number of subjects with clinically meaningful improvement at Week 25	n	5	5
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful improvement at Week 25 (observed case)	%	5/36 (13.9%)	5/15 (33.3%)
		RR (95% CI)[a]	0.42 (0.14, 1.23)	
		p-value [a]	0.1132	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful improvement is defined as a change from baseline ≤ -15 for EORTC QLQ-C30 Fatigue and as a change from baseline ≥ 15 for the EORTC QLQ-C30 Physical functioning. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 2 of 4

Table 14.2.18.7.2.1.1.9
EORTC QLQ-C30 Physical Functioning - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Improvement
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Baseline transfusion burden 4-5 RBC units/8 weeks	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25	N	31	16
	Number of subjects with clinically meaningful improvement at Week 25	n	6	4
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful improvement at Week 25 (observed case)	%	6/31 (19.4%)	4/16 (25.0%)
		RR (95% CI)[a]	0.77 (0.25, 2.35)	
		p-value [a]	0.6519	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful improvement is defined as a change from baseline ≤ -15 for EORTC QLQ-C30 Fatigue and as a change from baseline ≥ 15 for the EORTC QLQ-C30 Physical functioning. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 3 of 4

Table 14.2.18.7.2.1.1.9
EORTC QLQ-C30 Physical Functioning - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Improvement
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics		Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Baseline transfusion burden ≥ 6 RBC units/8 weeks	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25		N	43	23
	Number of subjects with clinically meaningful improvement at Week 25		n	5	3
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful improvement at Week 25 (observed case)		%	5/43 (11.6%)	3/23 (13.0%)
		RR (95% CI)[a]		0.89 (0.23, 3.40)	
		p-value [a]		0.8664	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful improvement is defined as a change from baseline ≤ -15 for EORTC QLQ-C30 Fatigue and as a change from baseline ≥ 15 for the EORTC QLQ-C30 Physical functioning. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 4 of 4

Table 14.2.18.7.2.1.1.9
EORTC QLQ-C30 Physical Functioning - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Improvement
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
	P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups	p-value [b]	0.6220	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful improvement is defined as a change from baseline ≤ -15 for EORTC QLQ-C30 Fatigue and as a change from baseline ≥ 15 for the EORTC QLQ-C30 Physical functioning. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 1 of 4

Table 14.2.18.7.2.1.2.9
EORTC QLQ-C30 Fatigue – Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Improvement
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics		Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Baseline transfusion burden < 4 RBC units/8 weeks	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25		N	36	15
	Number of subjects with clinically meaningful improvement at Week 25		n	4	8
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful improvement at Week 25 (observed case)		%	4/36 (11.1%)	8/15 (53.3%)
		RR (95% CI)[a]		0.21 (0.07, 0.59)	
		p-value [a]		0.0031	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful improvement is defined as a change from baseline ≤ -15 for EORTC QLQ-C30 Fatigue and as a change from baseline ≥ 15 for the EORTC QLQ-C30 Physical functioning. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 2 of 4

Table 14.2.18.7.2.1.2.9
EORTC QLQ-C30 Fatigue - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Improvement
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics		Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Baseline transfusion burden 4-5 RBC units/8 weeks	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25		N	31	16
	Number of subjects with clinically meaningful improvement at Week 25		n	6	1
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful improvement at Week 25 (observed case)		%	6/31 (19.4%)	1/16 (6.3%)
		RR (95% CI)[a]		3.10 (0.41, 23.56)	
		p-value [a]		0.2749	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful improvement is defined as a change from baseline ≤ -15 for EORTC QLQ-C30 Fatigue and as a change from baseline ≥ 15 for the EORTC QLQ-C30 Physical functioning. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 3 of 4

Table 14.2.18.7.2.1.2.9
EORTC QLQ-C30 Fatigue - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Improvement
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics		Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Baseline transfusion burden ≥ 6 RBC units/8 weeks	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25		N	42	23
	Number of subjects with clinically meaningful improvement at Week 25		n	9	7
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful improvement at Week 25 (observed case)		%	9/42 (21.4%)	7/23 (30.4%)
		RR (95% CI)[a]		0.70 (0.30, 1.64)	
		p-value [a]		0.4168	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful improvement is defined as a change from baseline ≤ -15 for EORTC QLQ-C30 Fatigue and as a change from baseline ≥ 15 for the EORTC QLQ-C30 Physical functioning. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 4 of 4

Table 14.2.18.7.2.1.2.9
EORTC QLQ-C30 Fatigue - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Improvement
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
	P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups	p-value [b]	0.0399	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful improvement is defined as a change from baseline ≤ -15 for EORTC QLQ-C30 Fatigue and as a change from baseline ≥ 15 for the EORTC QLQ-C30 Physical functioning. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 1 of 4

Table 14.2.18.7.2.1.1.12
EORTC QLQ-C30 Physical Functioning - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Improvement
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Baseline IPSS-R Very Low	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25	N	11	5
	Number of subjects with clinically meaningful improvement at Week 25	n	4	0
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful improvement at Week 25 (observed case)	%	4/11 (36.4%)	0/5 (0.0%)
		RR (95% CI)[a]	NE (NE, NE)	
		p-value [a]	NE	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful improvement is defined as a change from baseline ≤ -15 for EORTC QLQ-C30 Fatigue and as a change from baseline ≥ 15 for the EORTC QLQ-C30 Physical functioning. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Table 14.2.18.7.2.1.1.12
EORTC QLQ-C30 Physical Functioning - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Improvement
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Baseline IPSS-R Low	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25	N	81	38
	Number of subjects with clinically meaningful improvement at Week 25	n	10	8
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful improvement at Week 25 (observed case)	%	10/81 (12.3%)	8/38 (21.1%)
		RR (95% CI)[a]	0.59 (0.25, 1.37)	
		p-value [a]	0.2163	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful improvement is defined as a change from baseline ≤ -15 for EORTC QLQ-C30 Fatigue and as a change from baseline ≥ 15 for the EORTC QLQ-C30 Physical functioning. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30 Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 3 of 4

Table 14.2.18.7.2.1.1.12
EORTC QLQ-C30 Physical Functioning - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Improvement
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Baseline IPSS-R Intermediate	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25	N	18	11
	Number of subjects with clinically meaningful improvement at Week 25	n	2	4
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful improvement at Week 25 (observed case)	%	2/18 (11.1%)	4/11 (36.4%)
		RR (95% CI)[a]	0.31 (0.07, 1.40)	
		p-value [a]	0.1270	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful improvement is defined as a change from baseline ≤ -15 for EORTC QLQ-C30 Fatigue and as a change from baseline ≥ 15 for the EORTC QLQ-C30 Physical functioning. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 4 of 4

Table 14.2.18.7.2.1.1.12
EORTC QLQ-C30 Physical Functioning - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Improvement
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
	P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups	p-value [b]	0.4632	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful improvement is defined as a change from baseline ≤ -15 for EORTC QLQ-C30 Fatigue and as a change from baseline ≥ 15 for the EORTC QLQ-C30 Physical functioning. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 1 of 4

Table 14.2.18.7.2.1.2.12
EORTC QLQ-C30 Fatigue - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Improvement
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Baseline IPSS-R Very Low	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25	N	11	5
	Number of subjects with clinically meaningful improvement at Week 25	n	3	1
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful improvement at Week 25 (observed case)	%	3/11 (27.3%)	1/5 (20.0%)
		RR (95% CI)[a]	1.36 (0.18, 10.09)	
		p-value [a]	0.7613	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful improvement is defined as a change from baseline ≤ -15 for EORTC QLQ-C30 Fatigue and as a change from baseline ≥ 15 for the EORTC QLQ-C30 Physical functioning. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Table 14.2.18.7.2.1.2.12
EORTC QLQ-C30 Fatigue - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Improvement
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Baseline IPSS-R Low	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25	N	80	38
	Number of subjects with clinically meaningful improvement at Week 25	n	14	13
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful improvement at Week 25 (observed case)	%	14/80 (17.5%)	13/38 (34.2%)
		RR (95% CI)[a]	0.51 (0.27, 0.98)	
		p-value [a]	0.0428	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful improvement is defined as a change from baseline ≤ -15 for EORTC QLQ-C30 Fatigue and as a change from baseline ≥ 15 for the EORTC QLQ-C30 Physical functioning. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30 Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 3 of 4

Table 14.2.18.7.2.1.2.12
EORTC QLQ-C30 Fatigue - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Improvement
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Baseline IPSS-R Intermediate	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25	N	18	11
	Number of subjects with clinically meaningful improvement at Week 25	n	2	2
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful improvement at Week 25 (observed case)	%	2/18 (11.1%)	2/11 (18.2%)
		RR (95% CI)[a]	0.61 (0.10, 3.74)	
		p-value [a]	0.5940	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful improvement is defined as a change from baseline ≤ -15 for EORTC QLQ-C30 Fatigue and as a change from baseline ≥ 15 for the EORTC QLQ-C30 Physical functioning. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 4 of 4

Table 14.2.18.7.2.1.2.12
EORTC QLQ-C30 Fatigue - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Improvement
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
	P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups	p-value [b]	0.6564	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful improvement is defined as a change from baseline ≤ -15 for EORTC QLQ-C30 Fatigue and as a change from baseline ≥ 15 for the EORTC QLQ-C30 Physical functioning. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 1 of 4

Table 14.2.18.7.2.1.1.13
EORTC QLQ-C30 Physical Functioning - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Improvement
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Baseline platelet count < 100 x 10^9/L	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25	N	7	5
	Number of subjects with clinically meaningful improvement at Week 25	n	0	1
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful improvement at Week 25 (observed case)	%	0/7 (0.0%)	1/5 (20.0%)
		RR (95% CI)[a]	0.00 (NE, NE)	
		p-value [a]	NE	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful improvement is defined as a change from baseline ≤ -15 for EORTC QLQ-C30 Fatigue and as a change from baseline ≥ 15 for the EORTC QLQ-C30 Physical functioning. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 2 of 4

Table 14.2.18.7.2.1.1.13
EORTC QLQ-C30 Physical Functioning - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Improvement
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics		Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Baseline platelet count 100-400 x 10^9/L	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25		N	90	42
	Number of subjects with clinically meaningful improvement at Week 25		n	12	10
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful improvement at Week 25 (observed case)		%	12/90 (13.3%)	10/42 (23.8%)
		RR (95% CI)[a]		0.56 (0.26, 1.19)	
		p-value [a]		0.1323	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful improvement is defined as a change from baseline ≤ -15 for EORTC QLQ-C30 Fatigue and as a change from baseline ≥ 15 for the EORTC QLQ-C30 Physical functioning. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 3 of 4

Table 14.2.18.7.2.1.1.13
EORTC QLQ-C30 Physical Functioning - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Improvement
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Baseline platelet count > 400 x 10^9/L	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25	N	13	7
	Number of subjects with clinically meaningful improvement at Week 25	n	4	1
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful improvement at Week 25 (observed case)	%	4/13 (30.8%)	1/7 (14.3%)
		RR (95% CI)[a]	2.15 (0.29, 15.75)	
		p-value [a]	0.4497	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful improvement is defined as a change from baseline ≤ -15 for EORTC QLQ-C30 Fatigue and as a change from baseline ≥ 15 for the EORTC QLQ-C30 Physical functioning. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 4 of 4

Table 14.2.18.7.2.1.1.13
EORTC QLQ-C30 Physical Functioning - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Improvement
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
	P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups	p-value [b]	0.2147	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful improvement is defined as a change from baseline ≤ -15 for EORTC QLQ-C30 Fatigue and as a change from baseline ≥ 15 for the EORTC QLQ-C30 Physical functioning. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 1 of 4

Table 14.2.18.7.2.1.2.13
EORTC QLQ-C30 Fatigue - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Improvement
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics		Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Baseline platelet count < 100 x 10^9/L	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25		N	7	5
	Number of subjects with clinically meaningful improvement at Week 25		n	0	3
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful improvement at Week 25 (observed case)		%	0/7 (0.0%)	3/5 (60.0%)
		RR (95% CI)[a]		0.00 (NE, NE)	
		p-value [a]		NE	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful improvement is defined as a change from baseline ≤ -15 for EORTC QLQ-C30 Fatigue and as a change from baseline ≥ 15 for the EORTC QLQ-C30 Physical functioning. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 2 of 4

Table 14.2.18.7.2.1.2.13
EORTC QLQ-C30 Fatigue - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Improvement
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Baseline platelet count 100-400 x 10^9/L	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25	N	89	42
	Number of subjects with clinically meaningful improvement at Week 25	n	16	9
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful improvement at Week 25 (observed case)	%	16/89 (18.0%)	9/42 (21.4%)
		RR (95% CI)[a]	0.84 (0.40, 1.74)	
		p-value [a]	0.6371	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful improvement is defined as a change from baseline ≤ -15 for EORTC QLQ-C30 Fatigue and as a change from baseline ≥ 15 for the EORTC QLQ-C30 Physical functioning. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 3 of 4

Table 14.2.18.7.2.1.2.13
EORTC QLQ-C30 Fatigue - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Improvement
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Baseline platelet count > 400 x 10^9/L	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25	N	13	7
	Number of subjects with clinically meaningful improvement at Week 25	n	3	4
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful improvement at Week 25 (observed case)	%	3/13 (23.1%)	4/7 (57.1%)
		RR (95% CI)[a]	0.40 (0.12, 1.32)	
		p-value [a]	0.1326	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful improvement is defined as a change from baseline ≤ -15 for EORTC QLQ-C30 Fatigue and as a change from baseline ≥ 15 for the EORTC QLQ-C30 Physical functioning. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 4 of 4

Table 14.2.18.7.2.1.2.13
EORTC QLQ-C30 Fatigue - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Improvement
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
	P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups	p-value [b]	0.3022	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful improvement is defined as a change from baseline ≤ -15 for EORTC QLQ-C30 Fatigue and as a change from baseline ≥ 15 for the EORTC QLQ-C30 Physical functioning. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 1 of 3

Table 14.2.18.7.2.1.1.14
EORTC QLQ-C30 Physical Functioning - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Improvement
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics		Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Baseline renal status creatinine clearance <60	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25		N	32	8
	Number of subjects with clinically meaningful improvement at Week 25		n	7	2
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful improvement at Week 25 (observed case)		%	7/32 (21.9%)	2/8 (25.0%)
		RR (95% CI)[a]		0.88 (0.22, 3.43)	
		p-value [a]		0.8482	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful improvement is defined as a change from baseline ≤ -15 for EORTC QLQ-C30 Fatigue and as a change from baseline ≥ 15 for the EORTC QLQ-C30 Physical functioning. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 2 of 3

Table 14.2.18.7.2.1.1.14
EORTC QLQ-C30 Physical Functioning - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Improvement
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Baseline renal status creatinine clearance ≥ 60	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25	N	78	46
	Number of subjects with clinically meaningful improvement at Week 25	n	9	10
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful improvement at Week 25 (observed case)	%	9/78 (11.5%)	10/46 (21.7%)
		RR (95% CI)[a]	0.53 (0.23, 1.21)	
		p-value [a]	0.1317	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful improvement is defined as a change from baseline ≤ -15 for EORTC QLQ-C30 Fatigue and as a change from baseline ≥ 15 for the EORTC QLQ-C30 Physical functioning. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 3 of 3

Table 14.2.18.7.2.1.1.14
EORTC QLQ-C30 Physical Functioning - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Improvement
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
	P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups	p-value [b]	0.5393	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful improvement is defined as a change from baseline ≤ -15 for EORTC QLQ-C30 Fatigue and as a change from baseline ≥ 15 for the EORTC QLQ-C30 Physical functioning. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 1 of 3

Table 14.2.18.7.2.1.2.14
EORTC QLQ-C30 Fatigue – Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Improvement
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics		Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Baseline renal status creatinine clearance <60	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25		N	32	8
	Number of subjects with clinically meaningful improvement at Week 25		n	5	3
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful improvement at Week 25 (observed case)		%	5/32 (15.6%)	3/8 (37.5%)
		RR (95% CI)[a]		0.42 (0.13, 1.39)	
		p-value [a]		0.1540	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful improvement is defined as a change from baseline ≤ -15 for EORTC QLQ-C30 Fatigue and as a change from baseline ≥ 15 for the EORTC QLQ-C30 Physical functioning. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Table 14.2.18.7.2.1.2.14
EORTC QLQ-C30 Fatigue - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Improvement
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Baseline renal status creatinine clearance ≥ 60	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25	N	77	46
	Number of subjects with clinically meaningful improvement at Week 25	n	14	13
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful improvement at Week 25 (observed case)	%	14/77 (18.2%)	13/46 (28.3%)
		RR (95% CI)[a]	0.64 (0.33, 1.25)	
		p-value [a]	0.1907	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful improvement is defined as a change from baseline ≤ -15 for EORTC QLQ-C30 Fatigue and as a change from baseline ≥ 15 for the EORTC QLQ-C30 Physical functioning. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30 Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 3 of 3

Table 14.2.18.7.2.1.2.14
EORTC QLQ-C30 Fatigue - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Improvement
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
	P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups	p-value [b]	0.5352	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful improvement is defined as a change from baseline ≤ -15 for EORTC QLQ-C30 Fatigue and as a change from baseline ≥ 15 for the EORTC QLQ-C30 Physical functioning. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 1 of 5

Table 14.2.18.7.2.1.1.15
EORTC QLQ-C30 Physical Functioning - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Improvement
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Baseline serum EPO < 100 U/L	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25	N	37	23
	Number of subjects with clinically meaningful improvement at Week 25	n	7	3
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful improvement at Week 25 (observed case)	%	7/37 (18.9%)	3/23 (13.0%)
		RR (95% CI)[a]	1.45 (0.42, 5.05)	
		p-value [a]	0.5593	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful improvement is defined as a change from baseline ≤ -15 for EORTC QLQ-C30 Fatigue and as a change from baseline ≥ 15 for the EORTC QLQ-C30 Physical functioning. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 2 of 5

Table 14.2.18.7.2.1.1.15
EORTC QLQ-C30 Physical Functioning - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Improvement
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Baseline serum EPO 100- < 200 U/L	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25	N	26	12
	Number of subjects with clinically meaningful improvement at Week 25	n	2	4
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful improvement at Week 25 (observed case)	%	2/26 (7.7%)	4/12 (33.3%)
		RR (95% CI)[a]	0.23 (0.05, 1.09)	
		p-value [a]	0.0643	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful improvement is defined as a change from baseline ≤ -15 for EORTC QLQ-C30 Fatigue and as a change from baseline ≥ 15 for the EORTC QLQ-C30 Physical functioning. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 3 of 5

Table 14.2.18.7.2.1.1.15
EORTC QLQ-C30 Physical Functioning - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Improvement
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics		Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Baseline serum EPO 200-500 U/L	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25		N	28	11
	Number of subjects with clinically meaningful improvement at Week 25		n	2	1
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful improvement at Week 25 (observed case)		%	2/28 (7.1%)	1/11 (9.1%)
		RR (95% CI)[a]		0.79 (0.08, 7.81)	
		p-value [a]		0.8370	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful improvement is defined as a change from baseline ≤ -15 for EORTC QLQ-C30 Fatigue and as a change from baseline ≥ 15 for the EORTC QLQ-C30 Physical functioning. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 4 of 5

Table 14.2.18.7.2.1.1.15
EORTC QLQ-C30 Physical Functioning - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Improvement
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Baseline serum EPO > 500 U/L	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25	N	18	8
	Number of subjects with clinically meaningful improvement at Week 25	n	4	4
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful improvement at Week 25 (observed case)	%	4/18 (22.2%)	4/8 (50.0%)
		RR (95% CI)[a]	0.44 (0.15, 1.35)	
		p-value [a]	0.1513	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful improvement is defined as a change from baseline ≤ -15 for EORTC QLQ-C30 Fatigue and as a change from baseline ≥ 15 for the EORTC QLQ-C30 Physical functioning. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 5 of 5

Table 14.2.18.7.2.1.1.15
EORTC QLQ-C30 Physical Functioning - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Improvement
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
	P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups	p-value [b]	0.2948	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful improvement is defined as a change from baseline ≤ -15 for EORTC QLQ-C30 Fatigue and as a change from baseline ≥ 15 for the EORTC QLQ-C30 Physical functioning. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 1 of 5

Table 14.2.18.7.2.1.2.15
EORTC QLQ-C30 Fatigue – Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Improvement
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics		Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Baseline serum EPO < 100 U/L	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25		N	37	23
	Number of subjects with clinically meaningful improvement at Week 25		n	6	7
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful improvement at Week 25 (observed case)		%	6/37 (16.2%)	7/23 (30.4%)
		RR (95% CI)[a]		0.53 (0.20, 1.39)	
		p-value [a]		0.1978	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful improvement is defined as a change from baseline ≤ -15 for EORTC QLQ-C30 Fatigue and as a change from baseline ≥ 15 for the EORTC QLQ-C30 Physical functioning. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Table 14.2.18.7.2.1.2.15
EORTC QLQ-C30 Fatigue - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Improvement
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics		Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Baseline serum EPO 100- < 200 U/L	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25		N	26	12
	Number of subjects with clinically meaningful improvement at Week 25		n	7	7
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful improvement at Week 25 (observed case)		%	7/26 (26.9%)	7/12 (58.3%)
		RR (95% CI)[a]		0.46 (0.21, 1.02)	
		p-value [a]		0.0562	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful improvement is defined as a change from baseline ≤ -15 for EORTC QLQ-C30 Fatigue and as a change from baseline ≥ 15 for the EORTC QLQ-C30 Physical functioning. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30 Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 3 of 5

Table 14.2.18.7.2.1.2.15
EORTC QLQ-C30 Fatigue - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Improvement
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics		Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Baseline serum EPO 200-500 U/L	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25		N	27	11
	Number of subjects with clinically meaningful improvement at Week 25		n	3	1
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful improvement at Week 25 (observed case)		%	3/27 (11.1%)	1/11 (9.1%)
		RR (95% CI)[a]		1.22 (0.14, 10.51)	
		p-value [a]		0.8550	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful improvement is defined as a change from baseline ≤ -15 for EORTC QLQ-C30 Fatigue and as a change from baseline ≥ 15 for the EORTC QLQ-C30 Physical functioning. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Table 14.2.18.7.2.1.2.15
EORTC QLQ-C30 Fatigue - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Improvement
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Baseline serum EPO > 500 U/L	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25	N	18	8
	Number of subjects with clinically meaningful improvement at Week 25	n	2	1
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful improvement at Week 25 (observed case)	%	2/18 (11.1%)	1/8 (12.5%)
		RR (95% CI)[a]	0.89 (0.09, 8.44)	
		p-value [a]	0.9183	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful improvement is defined as a change from baseline ≤ -15 for EORTC QLQ-C30 Fatigue and as a change from baseline ≥ 15 for the EORTC QLQ-C30 Physical functioning. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30 Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 5 of 5

Table 14.2.18.7.2.1.2.15
EORTC QLQ-C30 Fatigue - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Improvement
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
	P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups	p-value [b]	0.8272	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful improvement is defined as a change from baseline ≤ -15 for EORTC QLQ-C30 Fatigue and as a change from baseline ≥ 15 for the EORTC QLQ-C30 Physical functioning. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 1 of 3

Table 14.2.18.7.2.1.1.16
EORTC QLQ-C30 Physical Functioning - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Improvement
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
SF3B1 mutation status Mutated	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25	N	101	47
	Number of subjects with clinically meaningful improvement at Week 25	n	16	11
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful improvement at Week 25 (observed case)	%	16/101 (15.8%)	11/47 (23.4%)
		RR (95% CI)[a]	0.68 (0.34, 1.34)	
		p-value [a]	0.2643	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful improvement is defined as a change from baseline ≤ -15 for EORTC QLQ-C30 Fatigue and as a change from baseline ≥ 15 for the EORTC QLQ-C30 Physical functioning. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 2 of 3

Table 14.2.18.7.2.1.1.16
EORTC QLQ-C30 Physical Functioning - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Improvement
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
SF3B1 mutation status Non-mutated	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25	N	9	6
	Number of subjects with clinically meaningful improvement at Week 25	n	0	1
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful improvement at Week 25 (observed case)	%	0/9 (0.0%)	1/6 (16.7%)
		RR (95% CI)[a]	0.00 (NE, NE)	
		p-value [a]	NE	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful improvement is defined as a change from baseline ≤ -15 for EORTC QLQ-C30 Fatigue and as a change from baseline ≥ 15 for the EORTC QLQ-C30 Physical functioning. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation Cutoff Date: 26NOV2020
Protocol: ACE-536-MDS-001 Page 3 of 3

Table 14.2.18.7.2.1.1.16
EORTC QLQ-C30 Physical Functioning - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Improvement
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
	P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups	p-value [b]	NE	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful improvement is defined as a change from baseline ≤ -15 for EORTC QLQ-C30 Fatigue and as a change from baseline ≥ 15 for the EORTC QLQ-C30 Physical functioning. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30 Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 1 of 3

Table 14.2.18.7.2.1.2.16
EORTC QLQ-C30 Fatigue – Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Improvement
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics		Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
SF3B1 mutation status Mutated	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25		N	100	47
	Number of subjects with clinically meaningful improvement at Week 25		n	19	15
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful improvement at Week 25 (observed case)		%	19/100 (19.0%)	15/47 (31.9%)
		RR (95% CI)[a]		0.60 (0.33, 1.06)	
		p-value [a]		0.0804	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful improvement is defined as a change from baseline ≤ -15 for EORTC QLQ-C30 Fatigue and as a change from baseline ≥ 15 for the EORTC QLQ-C30 Physical functioning. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 2 of 3

Table 14.2.18.7.2.1.2.16
EORTC QLQ-C30 Fatigue - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Improvement
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
SF3B1 mutation status Non-mutated	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25	N	9	6
	Number of subjects with clinically meaningful improvement at Week 25	n	0	1
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful improvement at Week 25 (observed case)	%	0/9 (0.0%)	1/6 (16.7%)
		RR (95% CI)[a]	0.00 (NE, NE)	
		p-value [a]	NE	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful improvement is defined as a change from baseline ≤ -15 for EORTC QLQ-C30 Fatigue and as a change from baseline ≥ 15 for the EORTC QLQ-C30 Physical functioning. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 3 of 3

Table 14.2.18.7.2.1.2.16
EORTC QLQ-C30 Fatigue - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Improvement
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
	P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups	p-value [b]	NE	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful improvement is defined as a change from baseline ≤ -15 for EORTC QLQ-C30 Fatigue and as a change from baseline ≥ 15 for the EORTC QLQ-C30 Physical functioning. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 1 of 5

Table 14.2.18.7.2.1.1.17
EORTC QLQ-C30 Physical Functioning - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Improvement
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Longest duration of prior ESA treatment < 6 months	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25	N	38	14
	Number of subjects with clinically meaningful improvement at Week 25	n	5	6
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful improvement at Week 25 (observed case)	%	5/38 (13.2%)	6/14 (42.9%)
		RR (95% CI)[a]	0.31 (0.11, 0.85)	
		p-value [a]	0.0228	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful improvement is defined as a change from baseline ≤ -15 for EORTC QLQ-C30 Fatigue and as a change from baseline ≥ 15 for the EORTC QLQ-C30 Physical functioning. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 2 of 5

Table 14.2.18.7.2.1.1.17
EORTC QLQ-C30 Physical Functioning - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Improvement
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Longest duration of prior ESA treatment 6-12 months	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25	N	24	9
	Number of subjects with clinically meaningful improvement at Week 25	n	3	2
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful improvement at Week 25 (observed case)	%	3/24 (12.5%)	2/9 (22.2%)
		RR (95% CI)[a]	0.56 (0.11, 2.83)	
		p-value [a]	0.4855	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful improvement is defined as a change from baseline ≤ -15 for EORTC QLQ-C30 Fatigue and as a change from baseline ≥ 15 for the EORTC QLQ-C30 Physical functioning. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 3 of 5

Table 14.2.18.7.2.1.1.17
EORTC QLQ-C30 Physical Functioning - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Improvement
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Longest duration of prior ESA treatment >12-24 months	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25	N	23	15
	Number of subjects with clinically meaningful improvement at Week 25	n	5	1
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful improvement at Week 25 (observed case)	%	5/23 (21.7%)	1/15 (6.7%)
		RR (95% CI)[a]	3.26 (0.42, 25.23)	
		p-value [a]	0.2575	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful improvement is defined as a change from baseline ≤ -15 for EORTC QLQ-C30 Fatigue and as a change from baseline ≥ 15 for the EORTC QLQ-C30 Physical functioning. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Table 14.2.18.7.2.1.1.17
EORTC QLQ-C30 Physical Functioning - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Improvement
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Longest duration of prior ESA treatment > 24 months	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25	N	21	13
	Number of subjects with clinically meaningful improvement at Week 25	n	3	3
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful improvement at Week 25 (observed case)	%	3/21 (14.3%)	3/13 (23.1%)
		RR (95% CI)[a]	0.62 (0.15, 2.62)	
		p-value [a]	0.5148	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful improvement is defined as a change from baseline ≤ -15 for EORTC QLQ-C30 Fatigue and as a change from baseline ≥ 15 for the EORTC QLQ-C30 Physical functioning. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30 Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 5 of 5

Table 14.2.18.7.2.1.1.17
EORTC QLQ-C30 Physical Functioning - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Improvement
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
	P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups	p-value [b]	0.2420	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful improvement is defined as a change from baseline ≤ -15 for EORTC QLQ-C30 Fatigue and as a change from baseline ≥ 15 for the EORTC QLQ-C30 Physical functioning. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 1 of 5

Table 14.2.18.7.2.1.2.17
EORTC QLQ-C30 Fatigue – Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Improvement
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics		Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Longest duration of prior ESA treatment < 6 months	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25		N	38	14
	Number of subjects with clinically meaningful improvement at Week 25		n	5	4
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful improvement at Week 25 (observed case)		%	5/38 (13.2%)	4/14 (28.6%)
		RR (95% CI)[a]		0.46 (0.14, 1.47)	
		p-value [a]		0.1914	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful improvement is defined as a change from baseline ≤ -15 for EORTC QLQ-C30 Fatigue and as a change from baseline ≥ 15 for the EORTC QLQ-C30 Physical functioning. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Table 14.2.18.7.2.1.2.17
EORTC QLQ-C30 Fatigue - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Improvement
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Longest duration of prior ESA treatment 6-12 months	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25	N	24	9
	Number of subjects with clinically meaningful improvement at Week 25	n	7	2
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful improvement at Week 25 (observed case)	%	7/24 (29.2%)	2/9 (22.2%)
		RR (95% CI)[a]	1.31 (0.33, 5.18)	
		p-value [a]	0.6977	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful improvement is defined as a change from baseline ≤ -15 for EORTC QLQ-C30 Fatigue and as a change from baseline ≥ 15 for the EORTC QLQ-C30 Physical functioning. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30 Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 3 of 5

Table 14.2.18.7.2.1.2.17
EORTC QLQ-C30 Fatigue - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Improvement
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Longest duration of prior ESA treatment >12-24 months	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25	N	22	15
	Number of subjects with clinically meaningful improvement at Week 25	n	5	5
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful improvement at Week 25 (observed case)	%	5/22 (22.7%)	5/15 (33.3%)
		RR (95% CI)[a]	0.68 (0.24, 1.95)	
		p-value [a]	0.4753	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful improvement is defined as a change from baseline ≤ -15 for EORTC QLQ-C30 Fatigue and as a change from baseline ≥ 15 for the EORTC QLQ-C30 Physical functioning. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Table 14.2.18.7.2.1.2.17
EORTC QLQ-C30 Fatigue - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Improvement
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics		Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Longest duration of prior ESA treatment > 24 months	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25		N	21	13
	Number of subjects with clinically meaningful improvement at Week 25		n	2	5
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful improvement at Week 25 (observed case)		%	2/21 (9.5%)	5/13 (38.5%)
		RR (95% CI)[a]		0.25 (0.06, 1.10)	
		p-value [a]		0.0658	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful improvement is defined as a change from baseline ≤ -15 for EORTC QLQ-C30 Fatigue and as a change from baseline ≥ 15 for the EORTC QLQ-C30 Physical functioning. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30
Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 5 of 5

Table 14.2.18.7.2.1.2.17
EORTC QLQ-C30 Fatigue - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Improvement
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
	P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups	p-value [b]	0.4136	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful improvement is defined as a change from baseline ≤ -15 for EORTC QLQ-C30 Fatigue and as a change from baseline ≥ 15 for the EORTC QLQ-C30 Physical functioning. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 1 of 4

Table 14.2.18.7.3.1.1.1
EORTC QLQ-C30 Global QoL - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Worsening
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Age ≤ 64	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25	N	25	11
	Number of subjects with clinically meaningful worsening at Week 25	n	4	2
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful worsening at Week 25 (observed case)	%	4/25 (16.0%)	2/11 (18.2%)
		RR (95% CI)[a]	0.88 (0.19, 4.11)	
		p-value [a]	0.8709	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful worsening is defined as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≤ -10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global QoL domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 2 of 4

Table 14.2.18.7.3.1.1.1
EORTC QLQ-C30 Global QoL - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Worsening
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Age 65-74	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25	N	44	21
	Number of subjects with clinically meaningful worsening at Week 25	n	15	5
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful worsening at Week 25 (observed case)	%	15/44 (34.1%)	5/21 (23.8%)
		RR (95% CI)[a]	1.43 (0.60, 3.41)	
		p-value [a]	0.4179	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful worsening is defined as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≤ -10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global QoL domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 3 of 4

Table 14.2.18.7.3.1.1.1
EORTC QLQ-C30 Global QoL - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Worsening
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Age ≥ 75	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25	N	41	21
	Number of subjects with clinically meaningful worsening at Week 25	n	14	4
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful worsening at Week 25 (observed case)	%	14/41 (34.1%)	4/21 (19.0%)
		RR (95% CI)[a]	1.79 (0.67, 4.77)	
		p-value [a]	0.2425	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful worsening is defined as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≤ -10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global QoL domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 4 of 4

Table 14.2.18.7.3.1.1.1
EORTC QLQ-C30 Global QoL - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Worsening
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
	P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups	p-value [b]	0.7467	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful worsening is defined as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≤ -10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global QoL domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 1 of 4

Table 14.2.18.7.3.1.10.1
EORTC QLQ-C30 Dyspnea - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Worsening
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics		Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Age ≤ 64	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25		N	25	11
	Number of subjects with clinically meaningful worsening at Week 25		n	8	3
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful worsening at Week 25 (observed case)		%	8/25 (32.0%)	3/11 (27.3%)
		RR (95% CI)[a]		1.17 (0.38, 3.60)	
		p-value [a]		0.7800	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful worsening is defined as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≤ -10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global QoL domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 2 of 4

Table 14.2.18.7.3.1.10.1
EORTC QLQ-C30 Dyspnea - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Worsening
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Age 65-74	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25	N	42	22
	Number of subjects with clinically meaningful worsening at Week 25	n	9	4
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful worsening at Week 25 (observed case)	%	9/42 (21.4%)	4/22 (18.2%)
		RR (95% CI)[a]	1.18 (0.41, 3.40)	
		p-value [a]	0.7610	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful worsening is defined as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≤ -10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global QoL domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 3 of 4

Table 14.2.18.7.3.1.10.1
EORTC QLQ-C30 Dyspnea - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Worsening
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Age ≥ 75	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25	N	39	21
	Number of subjects with clinically meaningful worsening at Week 25	n	13	3
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful worsening at Week 25 (observed case)	%	13/39 (33.3%)	3/21 (14.3%)
		RR (95% CI)[a]	2.33 (0.75, 7.28)	
		p-value [a]	0.1444	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful worsening is defined as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≤ -10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global QoL domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 4 of 4

Table 14.2.18.7.3.1.10.1
EORTC QLQ-C30 Dyspnea - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Worsening
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
	P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups	p-value [b]	0.6202	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful worsening is defined as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≤ -10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global QoL domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 1 of 4

Table 14.2.18.7.3.1.11.1
EORTC QLQ-C30 Insomnia - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Worsening
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Age ≤ 64	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25	N	25	11
	Number of subjects with clinically meaningful worsening at Week 25	n	2	1
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful worsening at Week 25 (observed case)	%	2/25 (8.0%)	1/11 (9.1%)
		RR (95% CI)[a]	0.88 (0.09, 8.72)	
		p-value [a]	0.9130	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful worsening is defined as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≤ -10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global QoL domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 2 of 4

Table 14.2.18.7.3.1.11.1
EORTC QLQ-C30 Insomnia - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Worsening
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Age 65-74	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25	N	43	22
	Number of subjects with clinically meaningful worsening at Week 25	n	12	9
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful worsening at Week 25 (observed case)	%	12/43 (27.9%)	9/22 (40.9%)
		RR (95% CI)[a]	0.68 (0.34, 1.37)	
		p-value [a]	0.2807	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful worsening is defined as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≤ -10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global QoL domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 3 of 4

Table 14.2.18.7.3.1.11.1
EORTC QLQ-C30 Insomnia - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Worsening
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Age ≥ 75	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25	N	40	21
	Number of subjects with clinically meaningful worsening at Week 25	n	5	8
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful worsening at Week 25 (observed case)	%	5/40 (12.5%)	8/21 (38.1%)
		RR (95% CI)[a]	0.33 (0.12, 0.88)	
		p-value [a]	0.0265	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful worsening is defined as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≤ -10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global QoL domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 4 of 4

Table 14.2.18.7.3.1.11.1
EORTC QLQ-C30 Insomnia - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Worsening
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
	P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups	p-value [b]	0.4522	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful worsening is defined as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≤ -10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global QoL domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 1 of 4

Table 14.2.18.7.3.1.12.1
EORTC QLQ-C30 Appetite Loss - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Worsening
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics		Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Age ≤ 64	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25		N	24	10
	Number of subjects with clinically meaningful worsening at Week 25		n	6	3
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful worsening at Week 25 (observed case)		%	6/24 (25.0%)	3/10 (30.0%)
		RR (95% CI)[a]		0.83 (0.26, 2.69)	
		p-value [a]		0.7607	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful worsening is defined as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≤ -10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global QoL domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 2 of 4

Table 14.2.18.7.3.1.12.1
EORTC QLQ-C30 Appetite Loss - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Worsening
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Age 65-74	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25	N	44	22
	Number of subjects with clinically meaningful worsening at Week 25	n	6	4
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful worsening at Week 25 (observed case)	%	6/44 (13.6%)	4/22 (18.2%)
		RR (95% CI)[a]	0.75 (0.24, 2.39)	
		p-value [a]	0.6260	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful worsening is defined as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≤ -10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global QoL domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 3 of 4

Table 14.2.18.7.3.1.12.1
EORTC QLQ-C30 Appetite Loss - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Worsening
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Age ≥ 75	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25	N	41	21
	Number of subjects with clinically meaningful worsening at Week 25	n	10	3
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful worsening at Week 25 (observed case)	%	10/41 (24.4%)	3/21 (14.3%)
		RR (95% CI)[a]	1.71 (0.53, 5.55)	
		p-value [a]	0.3735	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful worsening is defined as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≤ -10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global QoL domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 4 of 4

Table 14.2.18.7.3.1.12.1
EORTC QLQ-C30 Appetite Loss - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Worsening
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
	P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups	p-value [b]	0.5713	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful worsening is defined as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≤ -10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global QoL domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 1 of 4

Table 14.2.18.7.3.1.13.1
EORTC QLQ-C30 Constipation - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Worsening
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Age ≤ 64	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25	N	25	11
	Number of subjects with clinically meaningful worsening at Week 25	n	1	0
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful worsening at Week 25 (observed case)	%	1/25 (4.0%)	0/11 (0.0%)
		RR (95% CI)[a]	NE (NE, NE)	
		p-value [a]	NE	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful worsening is defined as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≤ -10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global QoL domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 2 of 4

Table 14.2.18.7.3.1.13.1
EORTC QLQ-C30 Constipation - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Worsening
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Age 65-74	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25	N	44	21
	Number of subjects with clinically meaningful worsening at Week 25	n	5	3
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful worsening at Week 25 (observed case)	%	5/44 (11.4%)	3/21 (14.3%)
		RR (95% CI)[a]	0.80 (0.21, 3.02)	
		p-value [a]	0.7366	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful worsening is defined as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≤ -10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global QoL domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 3 of 4

Table 14.2.18.7.3.1.13.1
EORTC QLQ-C30 Constipation - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Worsening
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Age ≥ 75	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25	N	41	21
	Number of subjects with clinically meaningful worsening at Week 25	n	9	2
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful worsening at Week 25 (observed case)	%	9/41 (22.0%)	2/21 (9.5%)
		RR (95% CI)[a]	2.30 (0.55, 9.72)	
		p-value [a]	0.2554	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful worsening is defined as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≤ -10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global QoL domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 4 of 4

Table 14.2.18.7.3.1.13.1
EORTC QLQ-C30 Constipation - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Worsening
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
	P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups	p-value [b]	0.2879	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful worsening is defined as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≤ -10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global QoL domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 1 of 4

Table 14.2.18.7.3.1.14.1
EORTC QLQ-C30 Diarrhea - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Worsening
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics		Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Age ≤ 64	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25		N	25	11
	Number of subjects with clinically meaningful worsening at Week 25		n	7	2
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful worsening at Week 25 (observed case)		%	7/25 (28.0%)	2/11 (18.2%)
		RR (95% CI)[a]		1.54 (0.38, 6.26)	
		p-value [a]		0.5462	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful worsening is defined as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≤ -10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global QoL domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 2 of 4

Table 14.2.18.7.3.1.14.1
EORTC QLQ-C30 Diarrhea - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Worsening
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Age 65-74	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25	N	44	21
	Number of subjects with clinically meaningful worsening at Week 25	n	6	2
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful worsening at Week 25 (observed case)	%	6/44 (13.6%)	2/21 (9.5%)
		RR (95% CI)[a]	1.43 (0.32, 6.50)	
		p-value [a]	0.6421	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful worsening is defined as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≤ -10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global QoL domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 3 of 4

Table 14.2.18.7.3.1.14.1
EORTC QLQ-C30 Diarrhea - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Worsening
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Age ≥ 75	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25	N	41	21
	Number of subjects with clinically meaningful worsening at Week 25	n	3	1
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful worsening at Week 25 (observed case)	%	3/41 (7.3%)	1/21 (4.8%)
		RR (95% CI)[a]	1.54 (0.17, 13.88)	
		p-value [a]	0.7021	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful worsening is defined as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≤ -10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global QoL domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 4 of 4

Table 14.2.18.7.3.1.14.1
EORTC QLQ-C30 Diarrhea - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Worsening
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
	P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups	p-value [b]	0.9973	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful worsening is defined as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≤ -10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global QoL domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 1 of 4

Table 14.2.18.7.3.1.15.1
EORTC QLQ-C30 Financial Difficulties - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Worsening
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics		Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Age ≤ 64	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25		N	25	11
	Number of subjects with clinically meaningful worsening at Week 25		n	4	2
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful worsening at Week 25 (observed case)		%	4/25 (16.0%)	2/11 (18.2%)
		RR (95% CI)[a]		0.88 (0.19, 4.11)	
		p-value [a]		0.8709	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful worsening is defined as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≤ -10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global QoL domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 2 of 4

Table 14.2.18.7.3.1.15.1
EORTC QLQ-C30 Financial Difficulties - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Worsening
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Age 65-74	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25	N	43	21
	Number of subjects with clinically meaningful worsening at Week 25	n	4	3
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful worsening at Week 25 (observed case)	%	4/43 (9.3%)	3/21 (14.3%)
		RR (95% CI)[a]	0.65 (0.16, 2.65)	
		p-value [a]	0.5490	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful worsening is defined as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≤ -10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global QoL domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 3 of 4

Table 14.2.18.7.3.1.15.1
EORTC QLQ-C30 Financial Difficulties – Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Worsening
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Age ≥ 75	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25	N	40	21
	Number of subjects with clinically meaningful worsening at Week 25	n	2	1
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful worsening at Week 25 (observed case)	%	2/40 (5.0%)	1/21 (4.8%)
		RR (95% CI)[a]	1.05 (0.10, 10.92)	
		p-value [a]	0.9674	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful worsening is defined as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≤ -10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global QoL domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 4 of 4

Table 14.2.18.7.3.1.15.1
EORTC QLQ-C30 Financial Difficulties - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Worsening
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
	P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups	p-value [b]	0.9285	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful worsening is defined as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≤ -10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global QoL domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 1 of 4

Table 14.2.18.7.3.1.2.1
EORTC QLQ-C30 Physical Functioning – Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Worsening
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Age ≤ 64	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25	N	25	11
	Number of subjects with clinically meaningful worsening at Week 25	n	7	2
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful worsening at Week 25 (observed case)	%	7/25 (28.0%)	2/11 (18.2%)
		RR (95% CI)[a]	1.54 (0.38, 6.26)	
		p-value [a]	0.5462	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful worsening is defined as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≤ -10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global QoL domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 2 of 4

Table 14.2.18.7.3.1.2.1
EORTC QLQ-C30 Physical Functioning - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Worsening
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Age 65-74	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25	N	44	22
	Number of subjects with clinically meaningful worsening at Week 25	n	13	3
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful worsening at Week 25 (observed case)	%	13/44 (29.5%)	3/22 (13.6%)
		RR (95% CI)[a]	2.17 (0.69, 6.82)	
		p-value [a]	0.1862	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful worsening is defined as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≤ -10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global QoL domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 3 of 4

Table 14.2.18.7.3.1.2.1
EORTC QLQ-C30 Physical Functioning - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Worsening
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Age ≥ 75	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25	N	41	21
	Number of subjects with clinically meaningful worsening at Week 25	n	14	2
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful worsening at Week 25 (observed case)	%	14/41 (34.1%)	2/21 (9.5%)
		RR (95% CI)[a]	3.59 (0.90, 14.32)	
		p-value [a]	0.0708	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful worsening is defined as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≤ -10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global QoL domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 4 of 4

Table 14.2.18.7.3.1.2.1
EORTC QLQ-C30 Physical Functioning - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Worsening
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
	P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups	p-value [b]	0.6981	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful worsening is defined as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≤ -10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global QoL domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 1 of 4

Table 14.2.18.7.3.1.3.1
EORTC QLQ-C30 Role Functioning - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Worsening
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Age ≤ 64	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25	N	25	11
	Number of subjects with clinically meaningful worsening at Week 25	n	5	4
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful worsening at Week 25 (observed case)	%	5/25 (20.0%)	4/11 (36.4%)
		RR (95% CI)[a]	0.55 (0.18, 1.66)	
		p-value [a]	0.2899	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful worsening is defined as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≤ -10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global QoL domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 2 of 4

Table 14.2.18.7.3.1.3.1
EORTC QLQ-C30 Role Functioning - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Worsening
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Age 65-74	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25	N	44	22
	Number of subjects with clinically meaningful worsening at Week 25	n	16	7
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful worsening at Week 25 (observed case)	%	16/44 (36.4%)	7/22 (31.8%)
		RR (95% CI)[a]	1.14 (0.55, 2.36)	
		p-value [a]	0.7184	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful worsening is defined as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≤ -10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global QoL domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 3 of 4

Table 14.2.18.7.3.1.3.1
EORTC QLQ-C30 Role Functioning - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Worsening
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Age ≥ 75	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25	N	41	21
	Number of subjects with clinically meaningful worsening at Week 25	n	14	8
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful worsening at Week 25 (observed case)	%	14/41 (34.1%)	8/21 (38.1%)
		RR (95% CI)[a]	0.90 (0.45, 1.79)	
		p-value [a]	0.7564	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful worsening is defined as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≤ -10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global QoL domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 4 of 4

Table 14.2.18.7.3.1.3.1
EORTC QLQ-C30 Role Functioning - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Worsening
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
	P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups	p-value [b]	0.5558	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful worsening is defined as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≤ -10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global QoL domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 1 of 4

Table 14.2.18.7.3.1.4.1
EORTC QLQ-C30 Cognitive Functioning - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Worsening
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Age ≤ 64	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25	N	25	11
	Number of subjects with clinically meaningful worsening at Week 25	n	3	3
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful worsening at Week 25 (observed case)	%	3/25 (12.0%)	3/11 (27.3%)
		RR (95% CI)[a]	0.44 (0.10, 1.85)	
		p-value [a]	0.2620	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful worsening is defined as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≤ -10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global QoL domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 2 of 4

Table 14.2.18.7.3.1.4.1
EORTC QLQ-C30 Cognitive Functioning - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Worsening
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Age 65-74	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25	N	44	21
	Number of subjects with clinically meaningful worsening at Week 25	n	16	8
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful worsening at Week 25 (observed case)	%	16/44 (36.4%)	8/21 (38.1%)
		RR (95% CI)[a]	0.95 (0.49, 1.87)	
		p-value [a]	0.8919	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful worsening is defined as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≤ -10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global QoL domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 3 of 4

Table 14.2.18.7.3.1.4.1
EORTC QLQ-C30 Cognitive Functioning - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Worsening
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Age ≥ 75	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25	N	41	21
	Number of subjects with clinically meaningful worsening at Week 25	n	10	6
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful worsening at Week 25 (observed case)	%	10/41 (24.4%)	6/21 (28.6%)
		RR (95% CI)[a]	0.85 (0.36, 2.03)	
		p-value [a]	0.7199	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful worsening is defined as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≤ -10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global QoL domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 4 of 4

Table 14.2.18.7.3.1.4.1
EORTC QLQ-C30 Cognitive Functioning - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Worsening
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
	P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups	p-value [b]	0.6309	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful worsening is defined as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≤ -10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global QoL domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 1 of 4

Table 14.2.18.7.3.1.5.1
EORTC QLQ-C30 Emotional Functioning - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Worsening
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Age ≤ 64	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25	N	25	11
	Number of subjects with clinically meaningful worsening at Week 25	n	5	5
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful worsening at Week 25 (observed case)	%	5/25 (20.0%)	5/11 (45.5%)
		RR (95% CI)[a]	0.44 (0.16, 1.22)	
		p-value [a]	0.1135	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful worsening is defined as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≤ -10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global QoL domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 2 of 4

Table 14.2.18.7.3.1.5.1
EORTC QLQ-C30 Emotional Functioning - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Worsening
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Age 65-74	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25	N	44	21
	Number of subjects with clinically meaningful worsening at Week 25	n	10	8
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful worsening at Week 25 (observed case)	%	10/44 (22.7%)	8/21 (38.1%)
		RR (95% CI)[a]	0.60 (0.28, 1.29)	
		p-value [a]	0.1890	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful worsening is defined as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≤ -10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global QoL domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 3 of 4

Table 14.2.18.7.3.1.5.1
EORTC QLQ-C30 Emotional Functioning - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Worsening
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Age ≥ 75	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25	N	41	21
	Number of subjects with clinically meaningful worsening at Week 25	n	13	1
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful worsening at Week 25 (observed case)	%	13/41 (31.7%)	1/21 (4.8%)
		RR (95% CI)[a]	6.66 (0.93, 47.50)	
		p-value [a]	0.0586	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful worsening is defined as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≤ -10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global QoL domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation Cutoff Date: 26NOV2020
Protocol: ACE-536-MDS-001 Page 4 of 4

Table 14.2.18.7.3.1.5.1
EORTC QLQ-C30 Emotional Functioning - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Worsening
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
	P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups	p-value [b]	0.0500	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful worsening is defined as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≤ -10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global QoL domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30 Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 1 of 4

Table 14.2.18.7.3.1.6.1
EORTC QLQ-C30 Social Functioning - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Worsening
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Age ≤ 64	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25	N	25	11
	Number of subjects with clinically meaningful worsening at Week 25	n	6	5
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful worsening at Week 25 (observed case)	%	6/25 (24.0%)	5/11 (45.5%)
		RR (95% CI)[a]	0.53 (0.20, 1.37)	
		p-value [a]	0.1884	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful worsening is defined as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≤ -10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global QoL domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Table 14.2.18.7.3.1.6.1
EORTC QLQ-C30 Social Functioning - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Worsening
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Age 65-74	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25	N	44	21
	Number of subjects with clinically meaningful worsening at Week 25	n	18	7
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful worsening at Week 25 (observed case)	%	18/44 (40.9%)	7/21 (33.3%)
		RR (95% CI)[a]	1.23 (0.61, 2.47)	
		p-value [a]	0.5671	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful worsening is defined as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≤ -10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global QoL domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30 Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 3 of 4

Table 14.2.18.7.3.1.6.1
EORTC QLQ-C30 Social Functioning - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Worsening
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Age ≥ 75	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25	N	41	21
	Number of subjects with clinically meaningful worsening at Week 25	n	12	4
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful worsening at Week 25 (observed case)	%	12/41 (29.3%)	4/21 (19.0%)
		RR (95% CI)[a]	1.54 (0.56, 4.18)	
		p-value [a]	0.4007	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful worsening is defined as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≤ -10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global QoL domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 4 of 4

Table 14.2.18.7.3.1.6.1
EORTC QLQ-C30 Social Functioning - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Worsening
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
	P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups	p-value [b]	0.2534	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful worsening is defined as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≤ -10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global QoL domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 1 of 4

Table 14.2.18.7.3.1.7.1
EORTC QLQ-C30 Fatigue - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Worsening
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics		Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Age ≤ 64	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25		N	25	11
	Number of subjects with clinically meaningful worsening at Week 25		n	8	3
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful worsening at Week 25 (observed case)		%	8/25 (32.0%)	3/11 (27.3%)
		RR (95% CI)[a]		1.17 (0.38, 3.60)	
		p-value [a]		0.7800	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful worsening is defined as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≤ -10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global QoL domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 2 of 4

Table 14.2.18.7.3.1.7.1
EORTC QLQ-C30 Fatigue - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Worsening
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Age 65-74	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25	N	43	22
	Number of subjects with clinically meaningful worsening at Week 25	n	21	6
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful worsening at Week 25 (observed case)	%	21/43 (48.8%)	6/22 (27.3%)
		RR (95% CI)[a]	1.79 (0.85, 3.78)	
		p-value [a]	0.1268	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful worsening is defined as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≤ -10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global QoL domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 3 of 4

Table 14.2.18.7.3.1.7.1
EORTC QLQ-C30 Fatigue - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Worsening
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Age ≥ 75	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25	N	41	21
	Number of subjects with clinically meaningful worsening at Week 25	n	21	5
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful worsening at Week 25 (observed case)	%	21/41 (51.2%)	5/21 (23.8%)
		RR (95% CI)[a]	2.15 (0.95, 4.89)	
		p-value [a]	0.0676	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful worsening is defined as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≤ -10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global QoL domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 4 of 4

Table 14.2.18.7.3.1.7.1
EORTC QLQ-C30 Fatigue - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Worsening
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
	P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups	p-value [b]	0.6930	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful worsening is defined as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≤ -10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global QoL domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 1 of 4

Table 14.2.18.7.3.1.8.1
EORTC QLQ-C30 Nausea Vomiting - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Worsening
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Age ≤ 64	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25	N	25	11
	Number of subjects with clinically meaningful worsening at Week 25	n	4	2
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful worsening at Week 25 (observed case)	%	4/25 (16.0%)	2/11 (18.2%)
		RR (95% CI)[a]	0.88 (0.19, 4.11)	
		p-value [a]	0.8709	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful worsening is defined as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≤ -10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global QoL domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Table 14.2.18.7.3.1.8.1
EORTC QLQ-C30 Nausea Vomiting - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Worsening
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Age 65-74	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25	N	44	22
	Number of subjects with clinically meaningful worsening at Week 25	n	9	4
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful worsening at Week 25 (observed case)	%	9/44 (20.5%)	4/22 (18.2%)
		RR (95% CI)[a]	1.13 (0.39, 3.25)	
		p-value [a]	0.8277	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful worsening is defined as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≤ -10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global QoL domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30 Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 3 of 4

Table 14.2.18.7.3.1.8.1
EORTC QLQ-C30 Nausea Vomiting - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Worsening
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Age ≥ 75	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25	N	41	21
	Number of subjects with clinically meaningful worsening at Week 25	n	4	1
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful worsening at Week 25 (observed case)	%	4/41 (9.8%)	1/21 (4.8%)
		RR (95% CI)[a]	2.05 (0.24, 17.19)	
		p-value [a]	0.5087	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful worsening is defined as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≤ -10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global QoL domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 4 of 4

Table 14.2.18.7.3.1.8.1
EORTC QLQ-C30 Nausea Vomiting - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Worsening
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
	P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups	p-value [b]	0.8186	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful worsening is defined as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≤ -10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global QoL domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 1 of 4

Table 14.2.18.7.3.1.9.1
EORTC QLQ-C30 Pain - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Worsening
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics		Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Age ≤ 64	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25		N	25	11
	Number of subjects with clinically meaningful worsening at Week 25		n	6	3
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful worsening at Week 25 (observed case)		%	6/25 (24.0%)	3/11 (27.3%)
		RR (95% CI)[a]		0.88 (0.27, 2.89)	
		p-value [a]		0.8333	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful worsening is defined as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≤ -10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global QoL domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 2 of 4

Table 14.2.18.7.3.1.9.1
EORTC QLQ-C30 Pain - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Worsening
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Age 65-74	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25	N	44	22
	Number of subjects with clinically meaningful worsening at Week 25	n	14	8
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful worsening at Week 25 (observed case)	%	14/44 (31.8%)	8/22 (36.4%)
		RR (95% CI)[a]	0.88 (0.43, 1.77)	
		p-value [a]	0.7092	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful worsening is defined as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≤ -10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global QoL domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 3 of 4

Table 14.2.18.7.3.1.9.1
EORTC QLQ-C30 Pain - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Worsening
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Age ≥ 75	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25	N	40	21
	Number of subjects with clinically meaningful worsening at Week 25	n	7	3
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful worsening at Week 25 (observed case)	%	7/40 (17.5%)	3/21 (14.3%)
		RR (95% CI)[a]	1.23 (0.35, 4.25)	
		p-value [a]	0.7494	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful worsening is defined as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≤ -10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global QoL domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 4 of 4

Table 14.2.18.7.3.1.9.1
EORTC QLQ-C30 Pain - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Worsening
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
	P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups	p-value [b]	0.8936	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful worsening is defined as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≤ -10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global QoL domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 1 of 3

Table 14.2.18.7.3.1.1.2
EORTC QLQ-C30 Global QoL - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Worsening
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Male	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25	N	66	34
	Number of subjects with clinically meaningful worsening at Week 25	n	19	7
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful worsening at Week 25 (observed case)	%	19/66 (28.8%)	7/34 (20.6%)
		RR (95% CI)[a]	1.40 (0.65, 2.99)	
		p-value [a]	0.3882	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful worsening is defined as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≤ -10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global QoL domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 2 of 3

Table 14.2.18.7.3.1.1.2
EORTC QLQ-C30 Global QoL - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Worsening
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Female	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25	N	44	19
	Number of subjects with clinically meaningful worsening at Week 25	n	14	4
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful worsening at Week 25 (observed case)	%	14/44 (31.8%)	4/19 (21.1%)
		RR (95% CI)[a]	1.51 (0.57, 4.00)	
		p-value [a]	0.4051	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful worsening is defined as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≤ -10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global QoL domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 3 of 3

Table 14.2.18.7.3.1.1.2
EORTC QLQ-C30 Global QoL - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Worsening
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
	P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups	p-value [b]	0.9018	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful worsening is defined as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≤ -10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global QoL domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 1 of 3

Table 14.2.18.7.3.1.10.2
EORTC QLQ-C30 Dyspnea - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Worsening
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics		Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Male	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25		N	62	35
	Number of subjects with clinically meaningful worsening at Week 25		n	20	7
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful worsening at Week 25 (observed case)		%	20/62 (32.3%)	7/35 (20.0%)
		RR (95% CI)[a]		1.61 (0.76, 3.43)	
		p-value [a]		0.2143	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful worsening is defined as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≤ -10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global QoL domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 2 of 3

Table 14.2.18.7.3.1.10.2
EORTC QLQ-C30 Dyspnea - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Worsening
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Female	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25	N	44	19
	Number of subjects with clinically meaningful worsening at Week 25	n	10	3
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful worsening at Week 25 (observed case)	%	10/44 (22.7%)	3/19 (15.8%)
		RR (95% CI)[a]	1.44 (0.45, 4.65)	
		p-value [a]	0.5427	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful worsening is defined as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≤ -10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global QoL domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 3 of 3

Table 14.2.18.7.3.1.10.2
EORTC QLQ-C30 Dyspnea - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Worsening
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
	P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups	p-value [b]	0.8729	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful worsening is defined as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≤ -10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global QoL domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 1 of 3

Table 14.2.18.7.3.1.11.2
EORTC QLQ-C30 Insomnia - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Worsening
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Male	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25	N	65	35
	Number of subjects with clinically meaningful worsening at Week 25	n	13	10
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful worsening at Week 25 (observed case)	%	13/65 (20.0%)	10/35 (28.6%)
		RR (95% CI)[a]	0.70 (0.34, 1.43)	
		p-value [a]	0.3280	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful worsening is defined as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≤ -10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global QoL domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 2 of 3

Table 14.2.18.7.3.1.11.2
EORTC QLQ-C30 Insomnia - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Worsening
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Female	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25	N	43	19
	Number of subjects with clinically meaningful worsening at Week 25	n	6	8
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful worsening at Week 25 (observed case)	%	6/43 (14.0%)	8/19 (42.1%)
		RR (95% CI)[a]	0.33 (0.13, 0.82)	
		p-value [a]	0.0174	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful worsening is defined as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≤ -10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global QoL domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 3 of 3

Table 14.2.18.7.3.1.11.2
EORTC QLQ-C30 Insomnia - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Worsening
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
	P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups	p-value [b]	0.2054	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful worsening is defined as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≤ -10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global QoL domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 1 of 3

Table 14.2.18.7.3.1.12.2
EORTC QLQ-C30 Appetite Loss - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Worsening
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics		Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Male	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25		N	66	35
	Number of subjects with clinically meaningful worsening at Week 25		n	15	4
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful worsening at Week 25 (observed case)		%	15/66 (22.7%)	4/35 (11.4%)
		RR (95% CI)[a]		1.99 (0.71, 5.54)	
		p-value [a]		0.1882	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful worsening is defined as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≤ -10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global QoL domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 2 of 3

Table 14.2.18.7.3.1.12.2
EORTC QLQ-C30 Appetite Loss - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Worsening
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Female	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25	N	43	18
	Number of subjects with clinically meaningful worsening at Week 25	n	7	6
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful worsening at Week 25 (observed case)	%	7/43 (16.3%)	6/18 (33.3%)
		RR (95% CI)[a]	0.49 (0.19, 1.25)	
		p-value [a]	0.1357	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful worsening is defined as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≤ -10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global QoL domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 3 of 3

Table 14.2.18.7.3.1.12.2
EORTC QLQ-C30 Appetite Loss - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Worsening
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
	P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups	p-value [b]	0.0479	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful worsening is defined as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≤ -10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global QoL domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 1 of 3

Table 14.2.18.7.3.1.13.2
EORTC QLQ-C30 Constipation - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Worsening
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics		Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Male	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25		N	66	34
	Number of subjects with clinically meaningful worsening at Week 25		n	8	3
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful worsening at Week 25 (observed case)		%	8/66 (12.1%)	3/34 (8.8%)
		RR (95% CI)[a]		1.37 (0.39, 4.85)	
		p-value [a]		0.6216	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful worsening is defined as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≤ -10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global QoL domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 2 of 3

Table 14.2.18.7.3.1.13.2
EORTC QLQ-C30 Constipation - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Worsening
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Female	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25	N	44	19
	Number of subjects with clinically meaningful worsening at Week 25	n	7	2
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful worsening at Week 25 (observed case)	%	7/44 (15.9%)	2/19 (10.5%)
		RR (95% CI)[a]	1.51 (0.35, 6.62)	
		p-value [a]	0.5835	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful worsening is defined as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≤ -10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global QoL domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 3 of 3

Table 14.2.18.7.3.1.13.2
EORTC QLQ-C30 Constipation - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Worsening
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
	P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups	p-value [b]	0.9232	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful worsening is defined as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≤ -10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global QoL domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 1 of 3

Table 14.2.18.7.3.1.14.2
EORTC QLQ-C30 Diarrhea - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Worsening
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics		Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Male	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25		N	66	34
	Number of subjects with clinically meaningful worsening at Week 25		n	11	2
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful worsening at Week 25 (observed case)		%	11/66 (16.7%)	2/34 (5.9%)
		RR (95% CI)[a]		2.83 (0.67, 12.06)	
		p-value [a]		0.1588	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful worsening is defined as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≤ -10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global QoL domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 2 of 3

Table 14.2.18.7.3.1.14.2
EORTC QLQ-C30 Diarrhea - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Worsening
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Female	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25	N	44	19
	Number of subjects with clinically meaningful worsening at Week 25	n	5	3
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful worsening at Week 25 (observed case)	%	5/44 (11.4%)	3/19 (15.8%)
		RR (95% CI)[a]	0.72 (0.19, 2.71)	
		p-value [a]	0.6269	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful worsening is defined as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≤ -10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global QoL domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 3 of 3

Table 14.2.18.7.3.1.14.2
EORTC QLQ-C30 Diarrhea - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Worsening
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
	P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups	p-value [b]	0.1715	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful worsening is defined as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≤ -10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global QoL domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 1 of 3

Table 14.2.18.7.3.1.15.2
EORTC QLQ-C30 Financial Difficulties - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Worsening
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics		Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Male	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25		N	66	34
	Number of subjects with clinically meaningful worsening at Week 25		n	6	1
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful worsening at Week 25 (observed case)		%	6/66 (9.1%)	1/34 (2.9%)
		RR (95% CI)[a]		3.09 (0.39, 24.65)	
		p-value [a]		0.2867	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful worsening is defined as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≤ -10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global QoL domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 2 of 3

Table 14.2.18.7.3.1.15.2
EORTC QLQ-C30 Financial Difficulties – Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Worsening
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Female	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25	N	42	19
	Number of subjects with clinically meaningful worsening at Week 25	n	4	5
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful worsening at Week 25 (observed case)	%	4/42 (9.5%)	5/19 (26.3%)
		RR (95% CI)[a]	0.36 (0.11, 1.20)	
		p-value [a]	0.0963	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful worsening is defined as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≤ -10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global QoL domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 3 of 3

Table 14.2.18.7.3.1.15.2
EORTC QLQ-C30 Financial Difficulties - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Worsening
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
	P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups	p-value [b]	0.0795	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful worsening is defined as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≤ -10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global QoL domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 1 of 3

Table 14.2.18.7.3.1.2.2
EORTC QLQ-C30 Physical Functioning - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Worsening
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Male	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25	N	66	35
	Number of subjects with clinically meaningful worsening at Week 25	n	20	5
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful worsening at Week 25 (observed case)	%	20/66 (30.3%)	5/35 (14.3%)
		RR (95% CI)[a]	2.12 (0.87, 5.17)	
		p-value [a]	0.0978	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful worsening is defined as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≤ -10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global QoL domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 2 of 3

Table 14.2.18.7.3.1.2.2
EORTC QLQ-C30 Physical Functioning - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Worsening
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Female	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25	N	44	19
	Number of subjects with clinically meaningful worsening at Week 25	n	14	2
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful worsening at Week 25 (observed case)	%	14/44 (31.8%)	2/19 (10.5%)
		RR (95% CI)[a]	3.02 (0.76, 12.02)	
		p-value [a]	0.1163	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful worsening is defined as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≤ -10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global QoL domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 3 of 3

Table 14.2.18.7.3.1.2.2
EORTC QLQ-C30 Physical Functioning - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Worsening
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
	P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups	p-value [b]	0.6726	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful worsening is defined as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≤ -10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global QoL domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 1 of 3

Table 14.2.18.7.3.1.3.2
EORTC QLQ-C30 Role Functioning - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Worsening
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics		Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Male	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25		N	66	35
	Number of subjects with clinically meaningful worsening at Week 25		n	22	11
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful worsening at Week 25 (observed case)		%	22/66 (33.3%)	11/35 (31.4%)
		RR (95% CI)[a]		1.06 (0.58, 1.93)	
		p-value [a]		0.8467	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful worsening is defined as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≤ -10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global QoL domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 2 of 3

Table 14.2.18.7.3.1.3.2
EORTC QLQ-C30 Role Functioning - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Worsening
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Female	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25	N	44	19
	Number of subjects with clinically meaningful worsening at Week 25	n	13	8
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful worsening at Week 25 (observed case)	%	13/44 (29.5%)	8/19 (42.1%)
		RR (95% CI)[a]	0.70 (0.35, 1.41)	
		p-value [a]	0.3194	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful worsening is defined as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≤ -10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global QoL domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 3 of 3

Table 14.2.18.7.3.1.3.2
EORTC QLQ-C30 Role Functioning - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Worsening
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
	P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups	p-value [b]	0.3776	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful worsening is defined as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≤ -10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global QoL domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 1 of 3

Table 14.2.18.7.3.1.4.2
EORTC QLQ-C30 Cognitive Functioning - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Worsening
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Male	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25	N	66	34
	Number of subjects with clinically meaningful worsening at Week 25	n	18	10
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful worsening at Week 25 (observed case)	%	18/66 (27.3%)	10/34 (29.4%)
		RR (95% CI)[a]	0.93 (0.48, 1.78)	
		p-value [a]	0.8207	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful worsening is defined as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≤ -10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global QoL domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 2 of 3

Table 14.2.18.7.3.1.4.2
EORTC QLQ-C30 Cognitive Functioning - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Worsening
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Female	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25	N	44	19
	Number of subjects with clinically meaningful worsening at Week 25	n	11	7
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful worsening at Week 25 (observed case)	%	11/44 (25.0%)	7/19 (36.8%)
		RR (95% CI)[a]	0.68 (0.31, 1.48)	
		p-value [a]	0.3299	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful worsening is defined as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≤ -10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global QoL domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 3 of 3

Table 14.2.18.7.3.1.4.2
EORTC QLQ-C30 Cognitive Functioning - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Worsening
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
	P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups	p-value [b]	0.5474	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful worsening is defined as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≤ -10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global QoL domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 1 of 3

Table 14.2.18.7.3.1.5.2
EORTC QLQ-C30 Emotional Functioning - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Worsening
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Male	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25	N	66	34
	Number of subjects with clinically meaningful worsening at Week 25	n	20	8
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful worsening at Week 25 (observed case)	%	20/66 (30.3%)	8/34 (23.5%)
		RR (95% CI)[a]	1.29 (0.63, 2.61)	
		p-value [a]	0.4836	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful worsening is defined as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≤ -10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global QoL domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 2 of 3

Table 14.2.18.7.3.1.5.2
EORTC QLQ-C30 Emotional Functioning - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Worsening
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Female	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25	N	44	19
	Number of subjects with clinically meaningful worsening at Week 25	n	8	6
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful worsening at Week 25 (observed case)	%	8/44 (18.2%)	6/19 (31.6%)
		RR (95% CI)[a]	0.58 (0.23, 1.43)	
		p-value [a]	0.2352	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful worsening is defined as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≤ -10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global QoL domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 3 of 3

Table 14.2.18.7.3.1.5.2
EORTC QLQ-C30 Emotional Functioning - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Worsening
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
	P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups	p-value [b]	0.1716	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful worsening is defined as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≤ -10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global QoL domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 1 of 3

Table 14.2.18.7.3.1.6.2
EORTC QLQ-C30 Social Functioning - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Worsening
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Male	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25	N	66	34
	Number of subjects with clinically meaningful worsening at Week 25	n	26	9
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful worsening at Week 25 (observed case)	%	26/66 (39.4%)	9/34 (26.5%)
		RR (95% CI)[a]	1.49 (0.79, 2.81)	
		p-value [a]	0.2199	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful worsening is defined as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≤ -10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global QoL domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 2 of 3

Table 14.2.18.7.3.1.6.2
EORTC QLQ-C30 Social Functioning - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Worsening
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Female	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25	N	44	19
	Number of subjects with clinically meaningful worsening at Week 25	n	10	7
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful worsening at Week 25 (observed case)	%	10/44 (22.7%)	7/19 (36.8%)
		RR (95% CI)[a]	0.62 (0.28, 1.38)	
		p-value [a]	0.2379	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful worsening is defined as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≤ -10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global QoL domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 3 of 3

Table 14.2.18.7.3.1.6.2
EORTC QLQ-C30 Social Functioning - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Worsening
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
	P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups	p-value [b]	0.0916	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful worsening is defined as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≤ -10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global QoL domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 1 of 3

Table 14.2.18.7.3.1.7.2
EORTC QLQ-C30 Fatigue - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Worsening
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics		Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Male	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25		N	65	35
	Number of subjects with clinically meaningful worsening at Week 25		n	33	9
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful worsening at Week 25 (observed case)		%	33/65 (50.8%)	9/35 (25.7%)
		RR (95% CI)[a]		1.97 (1.07, 3.64)	
		p-value [a]		0.0293	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful worsening is defined as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≤ -10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global QoL domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 2 of 3

Table 14.2.18.7.3.1.7.2
EORTC QLQ-C30 Fatigue - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Worsening
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Female	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25	N	44	19
	Number of subjects with clinically meaningful worsening at Week 25	n	17	5
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful worsening at Week 25 (observed case)	%	17/44 (38.6%)	5/19 (26.3%)
		RR (95% CI)[a]	1.47 (0.63, 3.40)	
		p-value [a]	0.3699	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful worsening is defined as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≤ -10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global QoL domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 3 of 3

Table 14.2.18.7.3.1.7.2
EORTC QLQ-C30 Fatigue - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Worsening
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
	P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups	p-value [b]	0.5762	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful worsening is defined as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≤ -10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global QoL domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 1 of 3

Table 14.2.18.7.3.1.8.2
EORTC QLQ-C30 Nausea Vomiting - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Worsening
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Male	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25	N	66	35
	Number of subjects with clinically meaningful worsening at Week 25	n	10	5
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful worsening at Week 25 (observed case)	%	10/66 (15.2%)	5/35 (14.3%)
		RR (95% CI)[a]	1.06 (0.39, 2.86)	
		p-value [a]	0.9075	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful worsening is defined as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≤ -10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global QoL domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 2 of 3

Table 14.2.18.7.3.1.8.2
EORTC QLQ-C30 Nausea Vomiting - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Worsening
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Female	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25	N	44	19
	Number of subjects with clinically meaningful worsening at Week 25	n	7	2
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful worsening at Week 25 (observed case)	%	7/44 (15.9%)	2/19 (10.5%)
		RR (95% CI)[a]	1.51 (0.35, 6.62)	
		p-value [a]	0.5835	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful worsening is defined as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≤ -10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global QoL domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 3 of 3

Table 14.2.18.7.3.1.8.2
EORTC QLQ-C30 Nausea Vomiting - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Worsening
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
	P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups	p-value [b]	0.6964	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful worsening is defined as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≤ -10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global QoL domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 1 of 3

Table 14.2.18.7.3.1.9.2
EORTC QLQ-C30 Pain - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Worsening
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Male	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25	N	65	35
	Number of subjects with clinically meaningful worsening at Week 25	n	13	9
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful worsening at Week 25 (observed case)	%	13/65 (20.0%)	9/35 (25.7%)
		RR (95% CI)[a]	0.78 (0.37, 1.64)	
		p-value [a]	0.5079	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful worsening is defined as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≤ -10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global QoL domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 2 of 3

Table 14.2.18.7.3.1.9.2
EORTC QLQ-C30 Pain - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Worsening
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Female	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25	N	44	19
	Number of subjects with clinically meaningful worsening at Week 25	n	14	5
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful worsening at Week 25 (observed case)	%	14/44 (31.8%)	5/19 (26.3%)
		RR (95% CI)[a]	1.21 (0.51, 2.88)	
		p-value [a]	0.6681	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful worsening is defined as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≤ -10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global QoL domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 3 of 3

Table 14.2.18.7.3.1.9.2
EORTC QLQ-C30 Pain - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Worsening
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
	P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups	p-value [b]	0.4494	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful worsening is defined as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≤ -10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global QoL domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 1 of 3

Table 14.2.18.7.3.1.1.3
EORTC QLQ-C30 Global QoL - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Worsening
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
White	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25	N	81	35
	Number of subjects with clinically meaningful worsening at Week 25	n	22	8
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful worsening at Week 25 (observed case)	%	22/81 (27.2%)	8/35 (22.9%)
		RR (95% CI)[a]	1.19 (0.59, 2.41)	
		p-value [a]	0.6317	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful worsening is defined as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≤ -10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global QoL domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 2 of 3

Table 14.2.18.7.3.1.1.3
EORTC QLQ-C30 Global QoL - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Worsening
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Not Collected or Reported	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25	N	28	17
	Number of subjects with clinically meaningful worsening at Week 25	n	11	3
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful worsening at Week 25 (observed case)	%	11/28 (39.3%)	3/17 (17.6%)
		RR (95% CI)[a]	2.23 (0.72, 6.86)	
		p-value [a]	0.1634	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful worsening is defined as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≤ -10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global QoL domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 3 of 3

Table 14.2.18.7.3.1.1.3
EORTC QLQ-C30 Global QoL - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Worsening
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
	P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups	p-value [b]	0.3542	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful worsening is defined as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≤ -10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global QoL domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 1 of 3

Table 14.2.18.7.3.1.10.3
EORTC QLQ-C30 Dyspnea - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Worsening
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics		Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
White	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25		N	77	35
	Number of subjects with clinically meaningful worsening at Week 25		n	18	7
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful worsening at Week 25 (observed case)		%	18/77 (23.4%)	7/35 (20.0%)
		RR (95% CI)[a]		1.17 (0.54, 2.54)	
		p-value [a]		0.6937	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful worsening is defined as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≤ -10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global QoL domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 2 of 3

Table 14.2.18.7.3.1.10.3
EORTC QLQ-C30 Dyspnea - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Worsening
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics		Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Not Collected or Reported	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25		N	28	18
	Number of subjects with clinically meaningful worsening at Week 25		n	12	3
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful worsening at Week 25 (observed case)		%	12/28 (42.9%)	3/18 (16.7%)
		RR (95% CI)[a]		2.57 (0.84, 7.87)	
		p-value [a]		0.0978	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful worsening is defined as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≤ -10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global QoL domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 3 of 3

Table 14.2.18.7.3.1.10.3
EORTC QLQ-C30 Dyspnea - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Worsening
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
	P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups	p-value [b]	0.2562	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful worsening is defined as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≤ -10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global QoL domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 1 of 3

Table 14.2.18.7.3.1.11.3
EORTC QLQ-C30 Insomnia - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Worsening
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
White	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25	N	80	35
	Number of subjects with clinically meaningful worsening at Week 25	n	11	12
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful worsening at Week 25 (observed case)	%	11/80 (13.8%)	12/35 (34.3%)
		RR (95% CI)[a]	0.40 (0.20, 0.82)	
		p-value [a]	0.0123	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful worsening is defined as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≤ -10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global QoL domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 2 of 3

Table 14.2.18.7.3.1.11.3
EORTC QLQ-C30 Insomnia - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Worsening
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Not Collected or Reported	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25	N	27	18
	Number of subjects with clinically meaningful worsening at Week 25	n	7	6
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful worsening at Week 25 (observed case)	%	7/27 (25.9%)	6/18 (33.3%)
		RR (95% CI)[a]	0.78 (0.31, 1.94)	
		p-value [a]	0.5895	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful worsening is defined as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≤ -10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global QoL domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 3 of 3

Table 14.2.18.7.3.1.11.3
EORTC QLQ-C30 Insomnia - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Worsening
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
	P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups	p-value [b]	0.2629	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful worsening is defined as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≤ -10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global QoL domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 1 of 3

Table 14.2.18.7.3.1.12.3
EORTC QLQ-C30 Appetite Loss - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Worsening
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics		Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
White	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25		N	80	34
	Number of subjects with clinically meaningful worsening at Week 25		n	19	4
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful worsening at Week 25 (observed case)		%	19/80 (23.8%)	4/34 (11.8%)
		RR (95% CI)[a]		2.02 (0.74, 5.49)	
		p-value [a]		0.1689	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful worsening is defined as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≤ -10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global QoL domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 2 of 3

Table 14.2.18.7.3.1.12.3
EORTC QLQ-C30 Appetite Loss - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Worsening
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics		Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Not Collected or Reported	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25		N	28	18
	Number of subjects with clinically meaningful worsening at Week 25		n	3	6
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful worsening at Week 25 (observed case)		%	3/28 (10.7%)	6/18 (33.3%)
		RR (95% CI)[a]		0.32 (0.09, 1.13)	
		p-value [a]		0.0758	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful worsening is defined as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≤ -10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global QoL domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 3 of 3

Table 14.2.18.7.3.1.12.3
EORTC QLQ-C30 Appetite Loss - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Worsening
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
	P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups	p-value [b]	0.0247	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful worsening is defined as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≤ -10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global QoL domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 1 of 3

Table 14.2.18.7.3.1.13.3
EORTC QLQ-C30 Constipation - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Worsening
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
White	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25	N	81	35
	Number of subjects with clinically meaningful worsening at Week 25	n	10	3
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful worsening at Week 25 (observed case)	%	10/81 (12.3%)	3/35 (8.6%)
		RR (95% CI)[a]	1.44 (0.42, 4.92)	
		p-value [a]	0.5603	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful worsening is defined as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≤ -10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global QoL domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 2 of 3

Table 14.2.18.7.3.1.13.3
EORTC QLQ-C30 Constipation - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Worsening
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics		Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Not Collected or Reported	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25		N	28	17
	Number of subjects with clinically meaningful worsening at Week 25		n	5	2
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful worsening at Week 25 (observed case)		%	5/28 (17.9%)	2/17 (11.8%)
		RR (95% CI)[a]		1.52 (0.33, 6.98)	
		p-value [a]		0.5918	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful worsening is defined as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≤ -10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global QoL domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 3 of 3

Table 14.2.18.7.3.1.13.3
EORTC QLQ-C30 Constipation - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Worsening
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
	P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups	p-value [b]	0.9581	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful worsening is defined as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≤ -10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global QoL domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 1 of 3

Table 14.2.18.7.3.1.14.3
EORTC QLQ-C30 Diarrhea - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Worsening
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
White	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25	N	81	35
	Number of subjects with clinically meaningful worsening at Week 25	n	11	3
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful worsening at Week 25 (observed case)	%	11/81 (13.6%)	3/35 (8.6%)
		RR (95% CI)[a]	1.58 (0.47, 5.33)	
		p-value [a]	0.4573	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful worsening is defined as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≤ -10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global QoL domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 2 of 3

Table 14.2.18.7.3.1.14.3
EORTC QLQ-C30 Diarrhea - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Worsening
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics		Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Not Collected or Reported	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25		N	28	17
	Number of subjects with clinically meaningful worsening at Week 25		n	5	2
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful worsening at Week 25 (observed case)		%	5/28 (17.9%)	2/17 (11.8%)
		RR (95% CI)[a]		1.52 (0.33, 6.98)	
		p-value [a]		0.5918	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful worsening is defined as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≤ -10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global QoL domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 3 of 3

Table 14.2.18.7.3.1.14.3
EORTC QLQ-C30 Diarrhea - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Worsening
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
	P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups	p-value [b]	0.9656	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful worsening is defined as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≤ -10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global QoL domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 1 of 3

Table 14.2.18.7.3.1.15.3
EORTC QLQ-C30 Financial Difficulties - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Worsening
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics		Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
White	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25		N	81	35
	Number of subjects with clinically meaningful worsening at Week 25		n	7	5
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful worsening at Week 25 (observed case)		%	7/81 (8.6%)	5/35 (14.3%)
		RR (95% CI)[a]		0.60 (0.21, 1.78)	
		p-value [a]		0.3603	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful worsening is defined as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≤ -10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global QoL domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 2 of 3

Table 14.2.18.7.3.1.15.3
EORTC QLQ-C30 Financial Difficulties - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Worsening
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics		Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Not Collected or Reported	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25		N	26	17
	Number of subjects with clinically meaningful worsening at Week 25		n	3	1
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful worsening at Week 25 (observed case)		%	3/26 (11.5%)	1/17 (5.9%)
		RR (95% CI)[a]		1.96 (0.22, 17.34)	
		p-value [a]		0.5445	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful worsening is defined as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≤ -10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global QoL domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 3 of 3

Table 14.2.18.7.3.1.15.3
EORTC QLQ-C30 Financial Difficulties - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Worsening
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
	P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups	p-value [b]	0.3428	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful worsening is defined as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≤ -10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global QoL domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 1 of 3

Table 14.2.18.7.3.1.2.3
EORTC QLQ-C30 Physical Functioning – Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Worsening
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
White	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25	N	81	35
	Number of subjects with clinically meaningful worsening at Week 25	n	23	5
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful worsening at Week 25 (observed case)	%	23/81 (28.4%)	5/35 (14.3%)
		RR (95% CI)[a]	1.99 (0.82, 4.80)	
		p-value [a]	0.1269	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful worsening is defined as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≤ -10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global QoL domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 2 of 3

Table 14.2.18.7.3.1.2.3
EORTC QLQ-C30 Physical Functioning - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Worsening
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Not Collected or Reported	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25	N	28	18
	Number of subjects with clinically meaningful worsening at Week 25	n	11	2
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful worsening at Week 25 (observed case)	%	11/28 (39.3%)	2/18 (11.1%)
		RR (95% CI)[a]	3.54 (0.88, 14.13)	
		p-value [a]	0.0740	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful worsening is defined as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≤ -10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global QoL domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 3 of 3

Table 14.2.18.7.3.1.2.3
EORTC QLQ-C30 Physical Functioning - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Worsening
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
	P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups	p-value [b]	0.4919	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful worsening is defined as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≤ -10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global QoL domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 1 of 3

Table 14.2.18.7.3.1.3.3
EORTC QLQ-C30 Role Functioning - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Worsening
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
White	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25	N	81	35
	Number of subjects with clinically meaningful worsening at Week 25	n	24	13
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful worsening at Week 25 (observed case)	%	24/81 (29.6%)	13/35 (37.1%)
		RR (95% CI)[a]	0.80 (0.46, 1.38)	
		p-value [a]	0.4174	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful worsening is defined as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≤ -10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global QoL domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 2 of 3

Table 14.2.18.7.3.1.3.3
EORTC QLQ-C30 Role Functioning - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Worsening
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Not Collected or Reported	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25	N	28	18
	Number of subjects with clinically meaningful worsening at Week 25	n	11	5
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful worsening at Week 25 (observed case)	%	11/28 (39.3%)	5/18 (27.8%)
		RR (95% CI)[a]	1.41 (0.59, 3.40)	
		p-value [a]	0.4379	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful worsening is defined as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≤ -10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global QoL domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 3 of 3

Table 14.2.18.7.3.1.3.3
EORTC QLQ-C30 Role Functioning - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Worsening
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
	P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups	p-value [b]	0.2769	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful worsening is defined as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≤ -10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global QoL domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 1 of 3

Table 14.2.18.7.3.1.4.3
EORTC QLQ-C30 Cognitive Functioning - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Worsening
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
White	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25	N	81	35
	Number of subjects with clinically meaningful worsening at Week 25	n	21	12
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful worsening at Week 25 (observed case)	%	21/81 (25.9%)	12/35 (34.3%)
		RR (95% CI)[a]	0.76 (0.42, 1.36)	
		p-value [a]	0.3516	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful worsening is defined as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≤ -10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global QoL domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 2 of 3

Table 14.2.18.7.3.1.4.3
EORTC QLQ-C30 Cognitive Functioning - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Worsening
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Not Collected or Reported	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25	N	28	17
	Number of subjects with clinically meaningful worsening at Week 25	n	8	5
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful worsening at Week 25 (observed case)	%	8/28 (28.6%)	5/17 (29.4%)
		RR (95% CI)[a]	0.97 (0.38, 2.49)	
		p-value [a]	0.9519	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful worsening is defined as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≤ -10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global QoL domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 3 of 3

Table 14.2.18.7.3.1.4.3
EORTC QLQ-C30 Cognitive Functioning - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Worsening
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
	P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups	p-value [b]	0.6581	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful worsening is defined as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≤ -10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global QoL domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 1 of 3

Table 14.2.18.7.3.1.5.3
EORTC QLQ-C30 Emotional Functioning - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Worsening
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
White	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25	N	81	35
	Number of subjects with clinically meaningful worsening at Week 25	n	23	10
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful worsening at Week 25 (observed case)	%	23/81 (28.4%)	10/35 (28.6%)
		RR (95% CI)[a]	0.99 (0.53, 1.86)	
		p-value [a]	0.9846	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful worsening is defined as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≤ -10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global QoL domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Table 14.2.18.7.3.1.5.3
EORTC QLQ-C30 Emotional Functioning - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Worsening
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Not Collected or Reported	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25	N	28	17
	Number of subjects with clinically meaningful worsening at Week 25	n	5	4
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful worsening at Week 25 (observed case)	%	5/28 (17.9%)	4/17 (23.5%)
		RR (95% CI)[a]	0.76 (0.24, 2.44)	
		p-value [a]	0.6436	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful worsening is defined as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≤ -10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global QoL domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30 Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 3 of 3

Table 14.2.18.7.3.1.5.3
EORTC QLQ-C30 Emotional Functioning - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Worsening
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
	P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups	p-value [b]	0.6903	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful worsening is defined as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≤ -10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global QoL domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 1 of 3

Table 14.2.18.7.3.1.6.3
EORTC QLQ-C30 Social Functioning - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Worsening
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
White	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25	N	81	35
	Number of subjects with clinically meaningful worsening at Week 25	n	29	9
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful worsening at Week 25 (observed case)	%	29/81 (35.8%)	9/35 (25.7%)
		RR (95% CI)[a]	1.39 (0.74, 2.63)	
		p-value [a]	0.3063	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful worsening is defined as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≤ -10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global QoL domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 2 of 3

Table 14.2.18.7.3.1.6.3
EORTC QLQ-C30 Social Functioning - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Worsening
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Not Collected or Reported	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25	N	28	17
	Number of subjects with clinically meaningful worsening at Week 25	n	7	6
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful worsening at Week 25 (observed case)	%	7/28 (25.0%)	6/17 (35.3%)
		RR (95% CI)[a]	0.71 (0.29, 1.76)	
		p-value [a]	0.4570	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful worsening is defined as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≤ -10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global QoL domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 3 of 3

Table 14.2.18.7.3.1.6.3
EORTC QLQ-C30 Social Functioning - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Worsening
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
	P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups	p-value [b]	0.2320	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful worsening is defined as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≤ -10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global QoL domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 1 of 3

Table 14.2.18.7.3.1.7.3
EORTC QLQ-C30 Fatigue - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Worsening
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
White	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25	N	80	35
	Number of subjects with clinically meaningful worsening at Week 25	n	38	12
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful worsening at Week 25 (observed case)	%	38/80 (47.5%)	12/35 (34.3%)
		RR (95% CI)[a]	1.39 (0.83, 2.31)	
		p-value [a]	0.2132	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful worsening is defined as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≤ -10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global QoL domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 2 of 3

Table 14.2.18.7.3.1.7.3
EORTC QLQ-C30 Fatigue - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Worsening
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics		Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Not Collected or Reported	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25		N	28	18
	Number of subjects with clinically meaningful worsening at Week 25		n	11	1
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful worsening at Week 25 (observed case)		%	11/28 (39.3%)	1/18 (5.6%)
		RR (95% CI)[a]		7.07 (1.00, 50.18)	
		p-value [a]		0.0504	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful worsening is defined as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≤ -10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global QoL domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 3 of 3

Table 14.2.18.7.3.1.7.3
EORTC QLQ-C30 Fatigue - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Worsening
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
	P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups	p-value [b]	0.1148	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful worsening is defined as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≤ -10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global QoL domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 1 of 3

Table 14.2.18.7.3.1.8.3
EORTC QLQ-C30 Nausea Vomiting - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Worsening
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
White	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25	N	81	35
	Number of subjects with clinically meaningful worsening at Week 25	n	11	5
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful worsening at Week 25 (observed case)	%	11/81 (13.6%)	5/35 (14.3%)
		RR (95% CI)[a]	0.95 (0.36, 2.53)	
		p-value [a]	0.9193	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful worsening is defined as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≤ -10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global QoL domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 2 of 3

Table 14.2.18.7.3.1.8.3
EORTC QLQ-C30 Nausea Vomiting - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Worsening
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics		Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Not Collected or Reported	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25		N	28	18
	Number of subjects with clinically meaningful worsening at Week 25		n	5	2
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful worsening at Week 25 (observed case)		%	5/28 (17.9%)	2/18 (11.1%)
		RR (95% CI)[a]		1.61 (0.35, 7.42)	
		p-value [a]		0.5431	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful worsening is defined as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≤ -10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global QoL domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 3 of 3

Table 14.2.18.7.3.1.8.3
EORTC QLQ-C30 Nausea Vomiting - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Worsening
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
	P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups	p-value [b]	0.5710	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful worsening is defined as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≤ -10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global QoL domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 1 of 3

Table 14.2.18.7.3.1.9.3
EORTC QLQ-C30 Pain - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Worsening
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
White	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25	N	80	35
	Number of subjects with clinically meaningful worsening at Week 25	n	16	10
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful worsening at Week 25 (observed case)	%	16/80 (20.0%)	10/35 (28.6%)
		RR (95% CI)[a]	0.70 (0.35, 1.39)	
		p-value [a]	0.3060	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful worsening is defined as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≤ -10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global QoL domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 2 of 3

Table 14.2.18.7.3.1.9.3
EORTC QLQ-C30 Pain - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Worsening
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Not Collected or Reported	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25	N	28	18
	Number of subjects with clinically meaningful worsening at Week 25	n	11	4
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful worsening at Week 25 (observed case)	%	11/28 (39.3%)	4/18 (22.2%)
		RR (95% CI)[a]	1.77 (0.66, 4.71)	
		p-value [a]	0.2541	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful worsening is defined as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≤ -10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global QoL domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 3 of 3

Table 14.2.18.7.3.1.9.3
EORTC QLQ-C30 Pain - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Worsening
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
	P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups	p-value [b]	0.1283	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful worsening is defined as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≤ -10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global QoL domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 1 of 3

Table 14.2.18.7.3.1.1.4
EORTC QLQ-C30 Global QoL - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Worsening
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
North America	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25	N	29	15
	Number of subjects with clinically meaningful worsening at Week 25	n	10	4
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful worsening at Week 25 (observed case)	%	10/29 (34.5%)	4/15 (26.7%)
		RR (95% CI)[a]	1.29 (0.49, 3.44)	
		p-value [a]	0.6064	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful worsening is defined as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≤ -10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global QoL domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 2 of 3

Table 14.2.18.7.3.1.1.4
EORTC QLQ-C30 Global QoL - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Worsening
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics		Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Europe, the Middle East and Africa	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25		N	81	38
	Number of subjects with clinically meaningful worsening at Week 25		n	23	7
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful worsening at Week 25 (observed case)		%	23/81 (28.4%)	7/38 (18.4%)
		RR (95% CI)[a]		1.54 (0.73, 3.27)	
		p-value [a]		0.2601	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful worsening is defined as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≤ -10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global QoL domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 3 of 3

Table 14.2.18.7.3.1.1.4
EORTC QLQ-C30 Global QoL - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Worsening
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
	P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups	p-value [b]	0.7803	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful worsening is defined as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≤ -10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global QoL domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 1 of 3

Table 14.2.18.7.3.1.10.4
EORTC QLQ-C30 Dyspnea - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Worsening
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
North America	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25	N	29	15
	Number of subjects with clinically meaningful worsening at Week 25	n	5	4
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful worsening at Week 25 (observed case)	%	5/29 (17.2%)	4/15 (26.7%)
		RR (95% CI)[a]	0.65 (0.20, 2.06)	
		p-value [a]	0.4603	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful worsening is defined as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≤ -10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global QoL domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 2 of 3

Table 14.2.18.7.3.1.10.4
EORTC QLQ-C30 Dyspnea - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Worsening
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Europe, the Middle East and Africa	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25	N	77	39
	Number of subjects with clinically meaningful worsening at Week 25	n	25	6
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful worsening at Week 25 (observed case)	%	25/77 (32.5%)	6/39 (15.4%)
		RR (95% CI)[a]	2.11 (0.95, 4.71)	
		p-value [a]	0.0685	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful worsening is defined as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≤ -10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global QoL domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 3 of 3

Table 14.2.18.7.3.1.10.4
EORTC QLQ-C30 Dyspnea - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Worsening
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
	P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups	p-value [b]	0.0999	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful worsening is defined as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≤ -10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global QoL domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 1 of 3

Table 14.2.18.7.3.1.11.4
EORTC QLQ-C30 Insomnia - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Worsening
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
North America	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25	N	29	15
	Number of subjects with clinically meaningful worsening at Week 25	n	5	4
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful worsening at Week 25 (observed case)	%	5/29 (17.2%)	4/15 (26.7%)
		RR (95% CI)[a]	0.65 (0.20, 2.06)	
		p-value [a]	0.4603	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful worsening is defined as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≤ -10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global QoL domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 2 of 3

Table 14.2.18.7.3.1.11.4
EORTC QLQ-C30 Insomnia - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Worsening
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics		Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Europe, the Middle East and Africa	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25		N	79	39
	Number of subjects with clinically meaningful worsening at Week 25		n	14	14
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful worsening at Week 25 (observed case)		%	14/79 (17.7%)	14/39 (35.9%)
		RR (95% CI)[a]		0.49 (0.26, 0.93)	
		p-value [a]		0.0290	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful worsening is defined as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≤ -10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global QoL domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 3 of 3

Table 14.2.18.7.3.1.11.4
EORTC QLQ-C30 Insomnia - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Worsening
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
	P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups	p-value [b]	0.6887	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful worsening is defined as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≤ -10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global QoL domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 1 of 3

Table 14.2.18.7.3.1.12.4
EORTC QLQ-C30 Appetite Loss - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Worsening
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics		Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
North America	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25		N	29	14
	Number of subjects with clinically meaningful worsening at Week 25		n	6	2
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful worsening at Week 25 (observed case)		%	6/29 (20.7%)	2/14 (14.3%)
		RR (95% CI)[a]		1.45 (0.33, 6.28)	
		p-value [a]		0.6209	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful worsening is defined as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≤ -10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global QoL domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 2 of 3

Table 14.2.18.7.3.1.12.4
EORTC QLQ-C30 Appetite Loss - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Worsening
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics		Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Europe, the Middle East and Africa	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25		N	80	39
	Number of subjects with clinically meaningful worsening at Week 25		n	16	8
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful worsening at Week 25 (observed case)		%	16/80 (20.0%)	8/39 (20.5%)
		RR (95% CI)[a]		0.98 (0.46, 2.08)	
		p-value [a]		0.9478	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful worsening is defined as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≤ -10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global QoL domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 3 of 3

Table 14.2.18.7.3.1.12.4
EORTC QLQ-C30 Appetite Loss - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Worsening
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
	P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups	p-value [b]	0.6387	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful worsening is defined as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≤ -10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global QoL domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 1 of 3

Table 14.2.18.7.3.1.13.4
EORTC QLQ-C30 Constipation - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Worsening
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics		Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
North America	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25		N	29	15
	Number of subjects with clinically meaningful worsening at Week 25		n	3	1
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful worsening at Week 25 (observed case)		%	3/29 (10.3%)	1/15 (6.7%)
		RR (95% CI)[a]		1.55 (0.18, 13.67)	
		p-value [a]		0.6922	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful worsening is defined as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≤ -10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global QoL domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 2 of 3

Table 14.2.18.7.3.1.13.4
EORTC QLQ-C30 Constipation - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Worsening
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics		Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Europe, the Middle East and Africa	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25		N	81	38
	Number of subjects with clinically meaningful worsening at Week 25		n	12	4
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful worsening at Week 25 (observed case)		%	12/81 (14.8%)	4/38 (10.5%)
		RR (95% CI)[a]		1.41 (0.49, 4.08)	
		p-value [a]		0.5290	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful worsening is defined as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≤ -10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global QoL domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 3 of 3

Table 14.2.18.7.3.1.13.4
EORTC QLQ-C30 Constipation - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Worsening
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
	P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups	p-value [b]	0.9370	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful worsening is defined as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≤ -10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global QoL domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 1 of 3

Table 14.2.18.7.3.1.14.4
EORTC QLQ-C30 Diarrhea - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Worsening
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics		Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
North America	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25		N	29	15
	Number of subjects with clinically meaningful worsening at Week 25		n	5	2
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful worsening at Week 25 (observed case)		%	5/29 (17.2%)	2/15 (13.3%)
		RR (95% CI)[a]		1.29 (0.28, 5.89)	
		p-value [a]		0.7398	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful worsening is defined as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≤ -10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global QoL domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 2 of 3

Table 14.2.18.7.3.1.14.4
EORTC QLQ-C30 Diarrhea - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Worsening
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics		Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Europe, the Middle East and Africa	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25		N	81	38
	Number of subjects with clinically meaningful worsening at Week 25		n	11	3
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful worsening at Week 25 (observed case)		%	11/81 (13.6%)	3/38 (7.9%)
		RR (95% CI)[a]		1.72 (0.51, 5.81)	
		p-value [a]		0.3824	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful worsening is defined as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≤ -10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global QoL domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 3 of 3

Table 14.2.18.7.3.1.14.4
EORTC QLQ-C30 Diarrhea - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Worsening
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
	P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups	p-value [b]	0.7736	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful worsening is defined as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≤ -10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global QoL domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 1 of 3

Table 14.2.18.7.3.1.15.4
EORTC QLQ-C30 Financial Difficulties - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Worsening
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics		Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
North America	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25		N	29	15
	Number of subjects with clinically meaningful worsening at Week 25		n	2	3
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful worsening at Week 25 (observed case)		%	2/29 (6.9%)	3/15 (20.0%)
		RR (95% CI)[a]		0.34 (0.06, 1.84)	
		p-value [a]		0.2134	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful worsening is defined as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≤ -10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global QoL domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 2 of 3

Table 14.2.18.7.3.1.15.4
EORTC QLQ-C30 Financial Difficulties – Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Worsening
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Europe, the Middle East and Africa	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25	N	79	38
	Number of subjects with clinically meaningful worsening at Week 25	n	8	3
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful worsening at Week 25 (observed case)	%	8/79 (10.1%)	3/38 (7.9%)
		RR (95% CI)[a]	1.28 (0.36, 4.56)	
		p-value [a]	0.7006	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful worsening is defined as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≤ -10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global QoL domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 3 of 3

Table 14.2.18.7.3.1.15.4
EORTC QLQ-C30 Financial Difficulties - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Worsening
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
	P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups	p-value [b]	0.2209	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful worsening is defined as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≤ -10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global QoL domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 1 of 3

Table 14.2.18.7.3.1.2.4
EORTC QLQ-C30 Physical Functioning – Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Worsening
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
North America	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25	N	29	15
	Number of subjects with clinically meaningful worsening at Week 25	n	9	1
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful worsening at Week 25 (observed case)	%	9/29 (31.0%)	1/15 (6.7%)
		RR (95% CI)[a]	4.66 (0.65, 33.37)	
		p-value [a]	0.1259	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful worsening is defined as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≤ -10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global QoL domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 2 of 3

Table 14.2.18.7.3.1.2.4
EORTC QLQ-C30 Physical Functioning - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Worsening
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Europe, the Middle East and Africa	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25	N	81	39
	Number of subjects with clinically meaningful worsening at Week 25	n	25	6
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful worsening at Week 25 (observed case)	%	25/81 (30.9%)	6/39 (15.4%)
		RR (95% CI)[a]	2.01 (0.90, 4.49)	
		p-value [a]	0.0900	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful worsening is defined as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≤ -10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global QoL domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 3 of 3

Table 14.2.18.7.3.1.2.4
EORTC QLQ-C30 Physical Functioning - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Worsening
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
	P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups	p-value [b]	0.4381	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful worsening is defined as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≤ -10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global QoL domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 1 of 3

Table 14.2.18.7.3.1.3.4
EORTC QLQ-C30 Role Functioning - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Worsening
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics		Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
North America	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25		N	29	15
	Number of subjects with clinically meaningful worsening at Week 25		n	4	6
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful worsening at Week 25 (observed case)		%	4/29 (13.8%)	6/15 (40.0%)
		RR (95% CI)[a]		0.34 (0.11, 1.04)	
		p-value [a]		0.0580	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful worsening is defined as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≤ -10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global QoL domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 2 of 3

Table 14.2.18.7.3.1.3.4
EORTC QLQ-C30 Role Functioning - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Worsening
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics		Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Europe, the Middle East and Africa	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25		N	81	39
	Number of subjects with clinically meaningful worsening at Week 25		n	31	13
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful worsening at Week 25 (observed case)		%	31/81 (38.3%)	13/39 (33.3%)
		RR (95% CI)[a]		1.15 (0.68, 1.94)	
		p-value [a]		0.6046	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful worsening is defined as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≤ -10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global QoL domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 3 of 3

Table 14.2.18.7.3.1.3.4
EORTC QLQ-C30 Role Functioning - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Worsening
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
	P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups	p-value [b]	0.0531	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful worsening is defined as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≤ -10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global QoL domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 1 of 3

Table 14.2.18.7.3.1.4.4
EORTC QLQ-C30 Cognitive Functioning - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Worsening
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
North America	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25	N	29	15
	Number of subjects with clinically meaningful worsening at Week 25	n	6	3
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful worsening at Week 25 (observed case)	%	6/29 (20.7%)	3/15 (20.0%)
		RR (95% CI)[a]	1.03 (0.30, 3.57)	
		p-value [a]	0.9572	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful worsening is defined as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≤ -10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global QoL domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 2 of 3

Table 14.2.18.7.3.1.4.4
EORTC QLQ-C30 Cognitive Functioning - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Worsening
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics		Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Europe, the Middle East and Africa	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25		N	81	38
	Number of subjects with clinically meaningful worsening at Week 25		n	23	14
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful worsening at Week 25 (observed case)		%	23/81 (28.4%)	14/38 (36.8%)
		RR (95% CI)[a]		0.77 (0.45, 1.32)	
		p-value [a]		0.3456	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful worsening is defined as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≤ -10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global QoL domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 3 of 3

Table 14.2.18.7.3.1.4.4
EORTC QLQ-C30 Cognitive Functioning - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Worsening
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
	P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups	p-value [b]	0.6694	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful worsening is defined as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≤ -10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global QoL domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 1 of 3

Table 14.2.18.7.3.1.5.4
EORTC QLQ-C30 Emotional Functioning - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Worsening
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
North America	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25	N	29	15
	Number of subjects with clinically meaningful worsening at Week 25	n	8	3
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful worsening at Week 25 (observed case)	%	8/29 (27.6%)	3/15 (20.0%)
		RR (95% CI)[a]	1.38 (0.43, 4.45)	
		p-value [a]	0.5905	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful worsening is defined as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≤ -10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global QoL domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Table 14.2.18.7.3.1.5.4
EORTC QLQ-C30 Emotional Functioning - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Worsening
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Europe, the Middle East and Africa	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25	N	81	38
	Number of subjects with clinically meaningful worsening at Week 25	n	20	11
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful worsening at Week 25 (observed case)	%	20/81 (24.7%)	11/38 (28.9%)
		RR (95% CI)[a]	0.85 (0.46, 1.60)	
		p-value [a]	0.6190	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful worsening is defined as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≤ -10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global QoL domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30 Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 3 of 3

Table 14.2.18.7.3.1.5.4
EORTC QLQ-C30 Emotional Functioning - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Worsening
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
	P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups	p-value [b]	0.4783	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful worsening is defined as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≤ -10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global QoL domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 1 of 3

Table 14.2.18.7.3.1.6.4
EORTC QLQ-C30 Social Functioning – Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Worsening
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
North America	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25	N	29	15
	Number of subjects with clinically meaningful worsening at Week 25	n	7	3
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful worsening at Week 25 (observed case)	%	7/29 (24.1%)	3/15 (20.0%)
		RR (95% CI)[a]	1.21 (0.36, 4.01)	
		p-value [a]	0.7588	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful worsening is defined as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≤ -10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global QoL domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 2 of 3

Table 14.2.18.7.3.1.6.4
EORTC QLQ-C30 Social Functioning - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Worsening
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics		Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Europe, the Middle East and Africa	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25		N	81	38
	Number of subjects with clinically meaningful worsening at Week 25		n	29	13
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful worsening at Week 25 (observed case)		%	29/81 (35.8%)	13/38 (34.2%)
		RR (95% CI)[a]		1.05 (0.62, 1.78)	
		p-value [a]		0.8661	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful worsening is defined as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≤ -10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global QoL domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 3 of 3

Table 14.2.18.7.3.1.6.4
EORTC QLQ-C30 Social Functioning - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Worsening
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
	P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups	p-value [b]	0.8313	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful worsening is defined as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≤ -10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global QoL domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 1 of 3

Table 14.2.18.7.3.1.7.4
EORTC QLQ-C30 Fatigue - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Worsening
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
North America	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25	N	29	15
	Number of subjects with clinically meaningful worsening at Week 25	n	16	5
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful worsening at Week 25 (observed case)	%	16/29 (55.2%)	5/15 (33.3%)
		RR (95% CI)[a]	1.66 (0.75, 3.64)	
		p-value [a]	0.2097	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful worsening is defined as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≤ -10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global QoL domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 2 of 3

Table 14.2.18.7.3.1.7.4
EORTC QLQ-C30 Fatigue - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Worsening
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics		Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Europe, the Middle East and Africa	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25		N	80	39
	Number of subjects with clinically meaningful worsening at Week 25		n	34	9
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful worsening at Week 25 (observed case)		%	34/80 (42.5%)	9/39 (23.1%)
		RR (95% CI)[a]		1.84 (0.98, 3.45)	
		p-value [a]		0.0563	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful worsening is defined as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≤ -10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global QoL domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 3 of 3

Table 14.2.18.7.3.1.7.4
EORTC QLQ-C30 Fatigue - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Worsening
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
	P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups	p-value [b]	0.8353	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful worsening is defined as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≤ -10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global QoL domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 1 of 3

Table 14.2.18.7.3.1.8.4
EORTC QLQ-C30 Nausea Vomiting - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Worsening
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
North America	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25	N	29	15
	Number of subjects with clinically meaningful worsening at Week 25	n	4	2
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful worsening at Week 25 (observed case)	%	4/29 (13.8%)	2/15 (13.3%)
		RR (95% CI)[a]	1.03 (0.21, 5.02)	
		p-value [a]	0.9664	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful worsening is defined as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≤ -10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global QoL domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 2 of 3

Table 14.2.18.7.3.1.8.4
EORTC QLQ-C30 Nausea Vomiting - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Worsening
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Europe, the Middle East and Africa	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25	N	81	39
	Number of subjects with clinically meaningful worsening at Week 25	n	13	5
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful worsening at Week 25 (observed case)	%	13/81 (16.0%)	5/39 (12.8%)
		RR (95% CI)[a]	1.25 (0.48, 3.26)	
		p-value [a]	0.6459	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful worsening is defined as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≤ -10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global QoL domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 3 of 3

Table 14.2.18.7.3.1.8.4
EORTC QLQ-C30 Nausea Vomiting - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Worsening
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
	P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups	p-value [b]	0.8396	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful worsening is defined as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≤ -10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global QoL domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 1 of 3

Table 14.2.18.7.3.1.9.4
EORTC QLQ-C30 Pain - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Worsening
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
North America	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25	N	29	15
	Number of subjects with clinically meaningful worsening at Week 25	n	5	3
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful worsening at Week 25 (observed case)	%	5/29 (17.2%)	3/15 (20.0%)
		RR (95% CI)[a]	0.86 (0.24, 3.13)	
		p-value [a]	0.8214	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful worsening is defined as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≤ -10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global QoL domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 2 of 3

Table 14.2.18.7.3.1.9.4
EORTC QLQ-C30 Pain – Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Worsening
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Europe, the Middle East and Africa	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25	N	80	39
	Number of subjects with clinically meaningful worsening at Week 25	n	22	11
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful worsening at Week 25 (observed case)	%	22/80 (27.5%)	11/39 (28.2%)
		RR (95% CI)[a]	0.98 (0.53, 1.80)	
		p-value [a]	0.9356	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful worsening is defined as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≤ -10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global QoL domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 3 of 3

Table 14.2.18.7.3.1.9.4
EORTC QLQ-C30 Pain - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Worsening
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
	P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups	p-value [b]	0.8658	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful worsening is defined as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≤ -10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global QoL domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 1 of 3

Table 14.2.18.7.3.1.1.5
EORTC QLQ-C30 Global QoL - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Worsening
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics		Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
MDS WHO classification at baseline MDS RCMD	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25		N	104	51
	Number of subjects with clinically meaningful worsening at Week 25		n	33	11
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful worsening at Week 25 (observed case)		%	33/104 (31.7%)	11/51 (21.6%)
		RR (95% CI)[a]		1.47 (0.81, 2.67)	
		p-value [a]		0.2031	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful worsening is defined as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≤ -10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global QoL domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 2 of 3

Table 14.2.18.7.3.1.1.5
EORTC QLQ-C30 Global QoL - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Worsening
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
MDS WHO classification at baseline MDS RARS	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25	N	5	2
	Number of subjects with clinically meaningful worsening at Week 25		0	0
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful worsening at Week 25 (observed case)	%	0/5 (0.0%)	0/2 (0.0%)
		RR (95% CI)[a]	NE (NE, NE)	
		p-value [a]	NE	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful worsening is defined as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≤ -10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global QoL domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 3 of 3

Table 14.2.18.7.3.1.1.5
EORTC QLQ-C30 Global QoL – Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Worsening
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
	P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups	p-value [b]	NE	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful worsening is defined as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≤ -10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global QoL domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 1 of 3

Table 14.2.18.7.3.1.10.5
EORTC QLQ-C30 Dyspnea - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Worsening
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics		Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
MDS WHO classification at baseline MDS RCMD	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25		N	100	52
	Number of subjects with clinically meaningful worsening at Week 25		n	28	9
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful worsening at Week 25 (observed case)		%	28/100 (28.0%)	9/52 (17.3%)
		RR (95% CI)[a]		1.62 (0.83, 3.17)	
		p-value [a]		0.1607	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful worsening is defined as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≤ -10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global QoL domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 2 of 3

Table 14.2.18.7.3.1.10.5
EORTC QLQ-C30 Dyspnea - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Worsening
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
MDS WHO classification at baseline MDS RARS	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25	N	5	2
	Number of subjects with clinically meaningful worsening at Week 25	n	2	1
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful worsening at Week 25 (observed case)	%	2/5 (40.0%)	1/2 (50.0%)
		RR (95% CI)[a]	0.80 (0.14, 4.62)	
		p-value [a]	0.8030	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful worsening is defined as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≤ -10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global QoL domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 3 of 3

Table 14.2.18.7.3.1.10.5
EORTC QLQ-C30 Dyspnea - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Worsening
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
	P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups	p-value [b]	0.4623	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful worsening is defined as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≤ -10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global QoL domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 1 of 3

Table 14.2.18.7.3.1.11.5
EORTC QLQ-C30 Insomnia - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Worsening
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
MDS WHO classification at baseline MDS RCMD	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25	N	102	52
	Number of subjects with clinically meaningful worsening at Week 25	n	17	18
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful worsening at Week 25 (observed case)	%	17/102 (16.7%)	18/52 (34.6%)
		RR (95% CI)[a]	0.48 (0.27, 0.85)	
		p-value [a]	0.0124	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful worsening is defined as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≤ -10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global QoL domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 2 of 3

Table 14.2.18.7.3.1.11.5
EORTC QLQ-C30 Insomnia - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Worsening
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
MDS WHO classification at baseline MDS RARS	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25	N	5	2
	Number of subjects with clinically meaningful worsening at Week 25	n	2	0
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful worsening at Week 25 (observed case)	%	2/5 (40.0%)	0/2 (0.0%)
		RR (95% CI)[a]	NE (NE, NE)	
		p-value [a]	NE	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful worsening is defined as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≤ -10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global QoL domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 3 of 3

Table 14.2.18.7.3.1.11.5
EORTC QLQ-C30 Insomnia - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Worsening
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
	P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups	p-value [b]	NE	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful worsening is defined as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≤ -10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global QoL domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 1 of 3

Table 14.2.18.7.3.1.12.5
EORTC QLQ-C30 Appetite Loss - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Worsening
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics		Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
MDS WHO classification at baseline MDS RCMD	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25		N	103	52
	Number of subjects with clinically meaningful worsening at Week 25		n	21	10
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful worsening at Week 25 (observed case)		%	21/103 (20.4%)	10/52 (19.2%)
		RR (95% CI)[a]		1.06 (0.54, 2.08)	
		p-value [a]		0.8653	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful worsening is defined as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≤ -10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global QoL domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 2 of 3

Table 14.2.18.7.3.1.12.5
EORTC QLQ-C30 Appetite Loss - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Worsening
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
MDS WHO classification at baseline MDS RARS	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25	N	5	1
	Number of subjects with clinically meaningful worsening at Week 25		0	0
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful worsening at Week 25 (observed case)	%	0/5 (0.0%)	0/1 (0.0%)
		RR (95% CI)[a]	NE (NE, NE)	
		p-value [a]	NE	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful worsening is defined as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≤ -10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global QoL domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 3 of 3

Table 14.2.18.7.3.1.12.5
EORTC QLQ-C30 Appetite Loss - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Worsening
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
	P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups	p-value [b]	NE	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful worsening is defined as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≤ -10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global QoL domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 1 of 3

Table 14.2.18.7.3.1.13.5
EORTC QLQ-C30 Constipation - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Worsening
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics		Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
MDS WHO classification at baseline MDS RCMD	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25		N	104	51
	Number of subjects with clinically meaningful worsening at Week 25		n	14	5
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful worsening at Week 25 (observed case)		%	14/104 (13.5%)	5/51 (9.8%)
		RR (95% CI)[a]		1.37 (0.52, 3.60)	
		p-value [a]		0.5194	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful worsening is defined as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≤ -10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global QoL domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 2 of 3

Table 14.2.18.7.3.1.13.5
EORTC QLQ-C30 Constipation - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Worsening
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
MDS WHO classification at baseline MDS RARS	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25	N	5	2
	Number of subjects with clinically meaningful worsening at Week 25	n	1	0
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful worsening at Week 25 (observed case)	%	1/5 (20.0%)	0/2 (0.0%)
		RR (95% CI)[a]	NE (NE, NE)	
		p-value [a]	NE	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful worsening is defined as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≤ -10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global QoL domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 3 of 3

Table 14.2.18.7.3.1.13.5
EORTC QLQ-C30 Constipation - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Worsening
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
	P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups	p-value [b]	NE	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful worsening is defined as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≤ -10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global QoL domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 1 of 3

Table 14.2.18.7.3.1.14.5
EORTC QLQ-C30 Diarrhea - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Worsening
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics		Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
MDS WHO classification at baseline MDS RCMD	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25		N	104	51
	Number of subjects with clinically meaningful worsening at Week 25		n	16	4
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful worsening at Week 25 (observed case)		%	16/104 (15.4%)	4/51 (7.8%)
		RR (95% CI)[a]		1.96 (0.69, 5.57)	
		p-value [a]		0.2056	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful worsening is defined as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≤ -10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global QoL domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 2 of 3

Table 14.2.18.7.3.1.14.5
EORTC QLQ-C30 Diarrhea - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Worsening
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
MDS WHO classification at baseline MDS RARS	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25	N	5	2
	Number of subjects with clinically meaningful worsening at Week 25	n	0	1
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful worsening at Week 25 (observed case)	%	0/5 (0.0%)	1/2 (50.0%)
		RR (95% CI)[a]	0.00 (NE, NE)	
		p-value [a]	NE	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful worsening is defined as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≤ -10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global QoL domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 3 of 3

Table 14.2.18.7.3.1.14.5
EORTC QLQ-C30 Diarrhea - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Worsening
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
	P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups	p-value [b]	NE	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful worsening is defined as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≤ -10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global QoL domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 1 of 3

Table 14.2.18.7.3.1.15.5
EORTC QLQ-C30 Financial Difficulties - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Worsening
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics		Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
MDS WHO classification at baseline MDS RCMD	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25		N	102	51
	Number of subjects with clinically meaningful worsening at Week 25		n	9	5
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful worsening at Week 25 (observed case)		%	9/102 (8.8%)	5/51 (9.8%)
		RR (95% CI)[a]		0.90 (0.32, 2.55)	
		p-value [a]		0.8426	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful worsening is defined as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≤ -10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global QoL domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 2 of 3

Table 14.2.18.7.3.1.15.5
EORTC QLQ-C30 Financial Difficulties – Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Worsening
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
MDS WHO classification at baseline MDS RARS	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25	N	5	2
	Number of subjects with clinically meaningful worsening at Week 25	n	1	1
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful worsening at Week 25 (observed case)	%	1/5 (20.0%)	1/2 (50.0%)
		RR (95% CI)[a]	0.40 (0.04, 3.74)	
		p-value [a]	0.4216	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful worsening is defined as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≤ -10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global QoL domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 3 of 3

Table 14.2.18.7.3.1.15.5
EORTC QLQ-C30 Financial Difficulties - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Worsening
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
	P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups	p-value [b]	0.5191	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful worsening is defined as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≤ -10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global QoL domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 1 of 3

Table 14.2.18.7.3.1.2.5
EORTC QLQ-C30 Physical Functioning – Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Worsening
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics		Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
MDS WHO classification at baseline MDS RCMD	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25		N	104	52
	Number of subjects with clinically meaningful worsening at Week 25		n	33	7
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful worsening at Week 25 (observed case)		%	33/104 (31.7%)	7/52 (13.5%)
		RR (95% CI)[a]		2.36 (1.12, 4.96)	
		p-value [a]		0.0240	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful worsening is defined as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≤ -10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global QoL domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Table 14.2.18.7.3.1.2.5
EORTC QLQ-C30 Physical Functioning - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Worsening
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
MDS WHO classification at baseline MDS RARS	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25	N	5	2
	Number of subjects with clinically meaningful worsening at Week 25	n	1	0
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful worsening at Week 25 (observed case)	%	1/5 (20.0%)	0/2 (0.0%)
		RR (95% CI)[a]	NE (NE, NE)	
		p-value [a]	NE	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful worsening is defined as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≤ -10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global QoL domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30 Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 3 of 3

Table 14.2.18.7.3.1.2.5
EORTC QLQ-C30 Physical Functioning - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Worsening
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
	P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups	p-value [b]	NE	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful worsening is defined as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≤ -10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global QoL domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 1 of 3

Table 14.2.18.7.3.1.3.5
EORTC QLQ-C30 Role Functioning - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Worsening
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
MDS WHO classification at baseline MDS RCMD	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25	N	104	52
	Number of subjects with clinically meaningful worsening at Week 25	n	35	17
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful worsening at Week 25 (observed case)	%	35/104 (33.7%)	17/52 (32.7%)
		RR (95% CI)[a]	1.03 (0.64, 1.65)	
		p-value [a]	0.9046	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful worsening is defined as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≤ -10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global QoL domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 2 of 3

Table 14.2.18.7.3.1.3.5
EORTC QLQ-C30 Role Functioning - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Worsening
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics		Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
MDS WHO classification at baseline MDS RARS	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25		N	5	2
	Number of subjects with clinically meaningful worsening at Week 25		n	0	2
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful worsening at Week 25 (observed case)		%	0/5 (0.0%)	2/2 (100.0%)
		RR (95% CI)[a]		0.00 (NE, NE)	
		p-value [a]		NE	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful worsening is defined as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≤ -10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global QoL domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 3 of 3

Table 14.2.18.7.3.1.3.5
EORTC QLQ-C30 Role Functioning - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Worsening
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
	P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups	p-value [b]	NE	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful worsening is defined as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≤ -10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global QoL domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 1 of 3

Table 14.2.18.7.3.1.4.5
EORTC QLQ-C30 Cognitive Functioning - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Worsening
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
MDS WHO classification at baseline MDS RCMD	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25	N	104	51
	Number of subjects with clinically meaningful worsening at Week 25	n	28	17
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful worsening at Week 25 (observed case)	%	28/104 (26.9%)	17/51 (33.3%)
		RR (95% CI)[a]	0.81 (0.49, 1.33)	
		p-value [a]	0.4033	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful worsening is defined as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≤ -10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global QoL domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Table 14.2.18.7.3.1.4.5
EORTC QLQ-C30 Cognitive Functioning - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Worsening
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
MDS WHO classification at baseline MDS RARS	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25	N	5	2
	Number of subjects with clinically meaningful worsening at Week 25	n	1	0
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful worsening at Week 25 (observed case)	%	1/5 (20.0%)	0/2 (0.0%)
		RR (95% CI)[a]	NE (NE, NE)	
		p-value [a]	NE	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful worsening is defined as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≤ -10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global QoL domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30 Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 3 of 3

Table 14.2.18.7.3.1.4.5
EORTC QLQ-C30 Cognitive Functioning - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Worsening
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
	P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups	p-value [b]	NE	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful worsening is defined as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≤ -10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global QoL domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 1 of 3

Table 14.2.18.7.3.1.5.5
EORTC QLQ-C30 Emotional Functioning - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Worsening
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics		Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
MDS WHO classification at baseline MDS RCMD	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25		N	104	51
	Number of subjects with clinically meaningful worsening at Week 25		n	26	13
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful worsening at Week 25 (observed case)		%	26/104 (25.0%)	13/51 (25.5%)
		RR (95% CI)[a]		0.98 (0.55, 1.74)	
		p-value [a]		0.9473	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful worsening is defined as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≤ -10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global QoL domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 2 of 3

Table 14.2.18.7.3.1.5.5
EORTC QLQ-C30 Emotional Functioning - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Worsening
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
MDS WHO classification at baseline MDS RARS	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25	N	5	2
	Number of subjects with clinically meaningful worsening at Week 25	n	2	1
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful worsening at Week 25 (observed case)	%	2/5 (40.0%)	1/2 (50.0%)
		RR (95% CI)[a]	0.80 (0.14, 4.62)	
		p-value [a]	0.8030	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful worsening is defined as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≤ -10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global QoL domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 3 of 3

Table 14.2.18.7.3.1.5.5
EORTC QLQ-C30 Emotional Functioning - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Worsening
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
	P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups	p-value [b]	0.8287	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful worsening is defined as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≤ -10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global QoL domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 1 of 3

Table 14.2.18.7.3.1.6.5
EORTC QLQ-C30 Social Functioning - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Worsening
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
MDS WHO classification at baseline MDS RCMD	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25	N	104	51
	Number of subjects with clinically meaningful worsening at Week 25	n	36	16
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful worsening at Week 25 (observed case)	%	36/104 (34.6%)	16/51 (31.4%)
		RR (95% CI)[a]	1.10 (0.68, 1.79)	
		p-value [a]	0.6906	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful worsening is defined as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≤ -10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global QoL domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 2 of 3

Table 14.2.18.7.3.1.6.5
EORTC QLQ-C30 Social Functioning - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Worsening
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
MDS WHO classification at baseline MDS RARS	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25	N	5	2
	Number of subjects with clinically meaningful worsening at Week 25		0	0
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful worsening at Week 25 (observed case)	%	0/5 (0.0%)	0/2 (0.0%)
		RR (95% CI)[a]	NE (NE, NE)	
		p-value [a]	NE	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful worsening is defined as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≤ -10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global QoL domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 3 of 3

Table 14.2.18.7.3.1.6.5
EORTC QLQ-C30 Social Functioning - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Worsening
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
	P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups	p-value [b]	NE	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful worsening is defined as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≤ -10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global QoL domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 1 of 3

Table 14.2.18.7.3.1.7.5
EORTC QLQ-C30 Fatigue - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Worsening
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics		Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
MDS WHO classification at baseline MDS RCMD	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25		N	103	52
	Number of subjects with clinically meaningful worsening at Week 25		n	48	13
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful worsening at Week 25 (observed case)		%	48/103 (46.6%)	13/52 (25.0%)
		RR (95% CI)[a]		1.86 (1.11, 3.12)	
		p-value [a]		0.0176	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful worsening is defined as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≤ -10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global QoL domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 2 of 3

Table 14.2.18.7.3.1.7.5
EORTC QLQ-C30 Fatigue - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Worsening
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
MDS WHO classification at baseline MDS RARS	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25	N	5	2
	Number of subjects with clinically meaningful worsening at Week 25	n	2	1
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful worsening at Week 25 (observed case)	%	2/5 (40.0%)	1/2 (50.0%)
		RR (95% CI)[a]	0.80 (0.14, 4.62)	
		p-value [a]	0.8030	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful worsening is defined as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≤ -10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global QoL domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 3 of 3

Table 14.2.18.7.3.1.7.5
EORTC QLQ-C30 Fatigue - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Worsening
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
	P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups	p-value [b]	0.3641	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful worsening is defined as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≤ -10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global QoL domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 1 of 3

Table 14.2.18.7.3.1.8.5
EORTC QLQ-C30 Nausea Vomiting - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Worsening
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics		Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
MDS WHO classification at baseline MDS RCMD	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25		N	104	52
	Number of subjects with clinically meaningful worsening at Week 25		n	17	6
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful worsening at Week 25 (observed case)		%	17/104 (16.3%)	6/52 (11.5%)
		RR (95% CI)[a]		1.42 (0.59, 3.38)	
		p-value [a]		0.4322	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful worsening is defined as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≤ -10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global QoL domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 2 of 3

Table 14.2.18.7.3.1.8.5
EORTC QLQ-C30 Nausea Vomiting - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Worsening
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics		Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
MDS WHO classification at baseline MDS RARS	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25		N	5	2
	Number of subjects with clinically meaningful worsening at Week 25		n	0	1
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful worsening at Week 25 (observed case)		%	0/5 (0.0%)	1/2 (50.0%)
		RR (95% CI)[a]		0.00 (NE, NE)	
		p-value [a]		NE	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful worsening is defined as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≤ -10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global QoL domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 3 of 3

Table 14.2.18.7.3.1.8.5
EORTC QLQ-C30 Nausea Vomiting - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Worsening
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
	P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups	p-value [b]	NE	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful worsening is defined as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≤ -10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global QoL domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 1 of 3

Table 14.2.18.7.3.1.9.5
EORTC QLQ-C30 Pain - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Worsening
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics		Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
MDS WHO classification at baseline MDS RCMD	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25		N	103	52
	Number of subjects with clinically meaningful worsening at Week 25		n	27	13
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful worsening at Week 25 (observed case)		%	27/103 (26.2%)	13/52 (25.0%)
		RR (95% CI)[a]		1.05 (0.59, 1.86)	
		p-value [a]		0.8709	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful worsening is defined as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≤ -10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global QoL domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 2 of 3

Table 14.2.18.7.3.1.9.5
EORTC QLQ-C30 Pain - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Worsening
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
MDS WHO classification at baseline MDS RARS	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25	N	5	2
	Number of subjects with clinically meaningful worsening at Week 25	n	0	1
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful worsening at Week 25 (observed case)	%	0/5 (0.0%)	1/2 (50.0%)
		RR (95% CI)[a]	0.00 (NE, NE)	
		p-value [a]	NE	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful worsening is defined as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≤ -10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global QoL domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 3 of 3

Table 14.2.18.7.3.1.9.5
EORTC QLQ-C30 Pain - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Worsening
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
	P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups	p-value [b]	NE	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful worsening is defined as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≤ -10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global QoL domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 1 of 4

Table 14.2.18.7.3.1.1.6
EORTC QLQ-C30 Global QoL - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Worsening
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics		Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Time since initial diagnosis at baseline ≤ 2 years	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25		N	31	12
	Number of subjects with clinically meaningful worsening at Week 25		n	12	2
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful worsening at Week 25 (observed case)		%	12/31 (38.7%)	2/12 (16.7%)
		RR (95% CI)[a]		2.32 (0.61, 8.87)	
		p-value [a]		0.2179	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful worsening is defined as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≤ -10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global QoL domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 2 of 4

Table 14.2.18.7.3.1.1.6
EORTC QLQ-C30 Global QoL - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Worsening
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics		Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Time since initial diagnosis at baseline >2 to 5 years	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25		N	45	23
	Number of subjects with clinically meaningful worsening at Week 25		n	9	4
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful worsening at Week 25 (observed case)		%	9/45 (20.0%)	4/23 (17.4%)
		RR (95% CI)[a]		1.15 (0.40, 3.34)	
		p-value [a]		0.7971	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful worsening is defined as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≤ -10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global QoL domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 3 of 4

Table 14.2.18.7.3.1.1.6
EORTC QLQ-C30 Global QoL - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Worsening
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics		Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Time since initial diagnosis at baseline > 5 years	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25		N	34	18
	Number of subjects with clinically meaningful worsening at Week 25		n	12	5
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful worsening at Week 25 (observed case)		%	12/34 (35.3%)	5/18 (27.8%)
		RR (95% CI)[a]		1.27 (0.53, 3.04)	
		p-value [a]		0.5908	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful worsening is defined as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≤ -10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global QoL domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 4 of 4

Table 14.2.18.7.3.1.1.6
EORTC QLQ-C30 Global QoL – Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Worsening
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
	P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups	p-value [b]	0.6957	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful worsening is defined as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≤ -10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global QoL domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 1 of 4

Table 14.2.18.7.3.1.10.6
EORTC QLQ-C30 Dyspnea - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Worsening
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics		Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Time since initial diagnosis at baseline ≤ 2 years	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25		N	31	12
	Number of subjects with clinically meaningful worsening at Week 25		n	9	3
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful worsening at Week 25 (observed case)		%	9/31 (29.0%)	3/12 (25.0%)
		RR (95% CI)[a]		1.16 (0.38, 3.57)	
		p-value [a]		0.7943	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful worsening is defined as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≤ -10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global QoL domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 2 of 4

Table 14.2.18.7.3.1.10.6
EORTC QLQ-C30 Dyspnea - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Worsening
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Time since initial diagnosis at baseline >2 to 5 years	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25	N	42	24
	Number of subjects with clinically meaningful worsening at Week 25	n	5	3
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful worsening at Week 25 (observed case)	%	5/42 (11.9%)	3/24 (12.5%)
		RR (95% CI)[a]	0.95 (0.25, 3.64)	
		p-value [a]	0.9431	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful worsening is defined as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≤ -10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global QoL domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 3 of 4

Table 14.2.18.7.3.1.10.6
EORTC QLQ-C30 Dyspnea - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Worsening
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Time since initial diagnosis at baseline > 5 years	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25	N	33	18
	Number of subjects with clinically meaningful worsening at Week 25	n	16	4
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful worsening at Week 25 (observed case)	%	16/33 (48.5%)	4/18 (22.2%)
		RR (95% CI)[a]	2.18 (0.86, 5.55)	
		p-value [a]	0.1013	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful worsening is defined as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≤ -10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global QoL domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 4 of 4

Table 14.2.18.7.3.1.10.6
EORTC QLQ-C30 Dyspnea - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Worsening
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
	P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups	p-value [b]	0.5329	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful worsening is defined as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≤ -10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global QoL domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 1 of 4

Table 14.2.18.7.3.1.11.6
EORTC QLQ-C30 Insomnia - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Worsening
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics		Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Time since initial diagnosis at baseline ≤ 2 years	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25		N	30	12
	Number of subjects with clinically meaningful worsening at Week 25		n	5	4
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful worsening at Week 25 (observed case)		%	5/30 (16.7%)	4/12 (33.3%)
		RR (95% CI)[a]		0.50 (0.16, 1.55)	
		p-value [a]		0.2299	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful worsening is defined as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≤ -10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global QoL domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 2 of 4

Table 14.2.18.7.3.1.11.6
EORTC QLQ-C30 Insomnia - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Worsening
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Time since initial diagnosis at baseline >2 to 5 years	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25	N	44	24
	Number of subjects with clinically meaningful worsening at Week 25	n	9	7
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful worsening at Week 25 (observed case)	%	9/44 (20.5%)	7/24 (29.2%)
		RR (95% CI)[a]	0.70 (0.30, 1.65)	
		p-value [a]	0.4151	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful worsening is defined as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≤ -10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global QoL domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 3 of 4

Table 14.2.18.7.3.1.11.6
EORTC QLQ-C30 Insomnia - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Worsening
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Time since initial diagnosis at baseline > 5 years	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25	N	34	18
	Number of subjects with clinically meaningful worsening at Week 25	n	5	7
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful worsening at Week 25 (observed case)	%	5/34 (14.7%)	7/18 (38.9%)
		RR (95% CI)[a]	0.38 (0.14, 1.02)	
		p-value [a]	0.0555	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful worsening is defined as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≤ -10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global QoL domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 4 of 4

Table 14.2.18.7.3.1.11.6
EORTC QLQ-C30 Insomnia - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Worsening
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
	P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups	p-value [b]	0.6486	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful worsening is defined as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≤ -10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global QoL domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 1 of 4

Table 14.2.18.7.3.1.12.6
EORTC QLQ-C30 Appetite Loss - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Worsening
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics		Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Time since initial diagnosis at baseline ≤ 2 years	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25		N	31	11
	Number of subjects with clinically meaningful worsening at Week 25		n	8	2
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful worsening at Week 25 (observed case)		%	8/31 (25.8%)	2/11 (18.2%)
		RR (95% CI)[a]		1.42 (0.35, 5.69)	
		p-value [a]		0.6211	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful worsening is defined as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≤ -10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global QoL domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Table 14.2.18.7.3.1.12.6
EORTC QLQ-C30 Appetite Loss - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Worsening
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Time since initial diagnosis at baseline >2 to 5 years	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25	N	45	24
	Number of subjects with clinically meaningful worsening at Week 25	n	7	3
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful worsening at Week 25 (observed case)	%	7/45 (15.6%)	3/24 (12.5%)
		RR (95% CI)[a]	1.24 (0.35, 4.38)	
		p-value [a]	0.7334	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful worsening is defined as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≤ -10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global QoL domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30 Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 3 of 4

Table 14.2.18.7.3.1.12.6
EORTC QLQ-C30 Appetite Loss - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Worsening
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics		Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Time since initial diagnosis at baseline > 5 years	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25		N	33	18
	Number of subjects with clinically meaningful worsening at Week 25		n	7	5
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful worsening at Week 25 (observed case)		%	7/33 (21.2%)	5/18 (27.8%)
		RR (95% CI)[a]		0.76 (0.28, 2.06)	
		p-value [a]		0.5948	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful worsening is defined as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≤ -10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global QoL domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 4 of 4

Table 14.2.18.7.3.1.12.6
EORTC QLQ-C30 Appetite Loss - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Worsening
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
	P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups	p-value [b]	0.7263	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful worsening is defined as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≤ -10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global QoL domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 1 of 4

Table 14.2.18.7.3.1.13.6
EORTC QLQ-C30 Constipation - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Worsening
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics		Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Time since initial diagnosis at baseline ≤ 2 years	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25		N	31	12
	Number of subjects with clinically meaningful worsening at Week 25		n	2	1
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful worsening at Week 25 (observed case)		%	2/31 (6.5%)	1/12 (8.3%)
		RR (95% CI)[a]		0.77 (0.08, 7.77)	
		p-value [a]		0.8278	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful worsening is defined as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≤ -10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global QoL domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 2 of 4

Table 14.2.18.7.3.1.13.6
EORTC QLQ-C30 Constipation - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Worsening
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Time since initial diagnosis at baseline >2 to 5 years	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25	N	45	23
	Number of subjects with clinically meaningful worsening at Week 25	n	8	1
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful worsening at Week 25 (observed case)	%	8/45 (17.8%)	1/23 (4.3%)
		RR (95% CI)[a]	4.09 (0.54, 30.74)	
		p-value [a]	0.1712	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful worsening is defined as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≤ -10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global QoL domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 3 of 4

Table 14.2.18.7.3.1.13.6
EORTC QLQ-C30 Constipation - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Worsening
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics		Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Time since initial diagnosis at baseline > 5 years	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25		N	34	18
	Number of subjects with clinically meaningful worsening at Week 25		n	5	3
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful worsening at Week 25 (observed case)		%	5/34 (14.7%)	3/18 (16.7%)
		RR (95% CI)[a]		0.88 (0.24, 3.28)	
		p-value [a]		0.8517	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful worsening is defined as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≤ -10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global QoL domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 4 of 4

Table 14.2.18.7.3.1.13.6
EORTC QLQ-C30 Constipation - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Worsening
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
	P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups	p-value [b]	0.4143	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful worsening is defined as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≤ -10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global QoL domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 1 of 4

Table 14.2.18.7.3.1.14.6
EORTC QLQ-C30 Diarrhea - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Worsening
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Time since initial diagnosis at baseline ≤ 2 years	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25	N	31	12
	Number of subjects with clinically meaningful worsening at Week 25	n	6	2
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful worsening at Week 25 (observed case)	%	6/31 (19.4%)	2/12 (16.7%)
		RR (95% CI)[a]	1.16 (0.27, 4.98)	
		p-value [a]	0.8404	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful worsening is defined as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≤ -10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global QoL domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 2 of 4

Table 14.2.18.7.3.1.14.6
EORTC QLQ-C30 Diarrhea - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Worsening
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Time since initial diagnosis at baseline >2 to 5 years	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25	N	45	23
	Number of subjects with clinically meaningful worsening at Week 25	n	7	1
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful worsening at Week 25 (observed case)	%	7/45 (15.6%)	1/23 (4.3%)
		RR (95% CI)[a]	3.58 (0.47, 27.36)	
		p-value [a]	0.2194	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful worsening is defined as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≤ -10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global QoL domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 3 of 4

Table 14.2.18.7.3.1.14.6
EORTC QLQ-C30 Diarrhea - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Worsening
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Time since initial diagnosis at baseline > 5 years	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25	N	34	18
	Number of subjects with clinically meaningful worsening at Week 25	n	3	2
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful worsening at Week 25 (observed case)	%	3/34 (8.8%)	2/18 (11.1%)
		RR (95% CI)[a]	0.79 (0.15, 4.33)	
		p-value [a]	0.7899	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful worsening is defined as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≤ -10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global QoL domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 4 of 4

Table 14.2.18.7.3.1.14.6
EORTC QLQ-C30 Diarrhea - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Worsening
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
	P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups	p-value [b]	0.5226	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful worsening is defined as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≤ -10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global QoL domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 1 of 4

Table 14.2.18.7.3.1.15.6
EORTC QLQ-C30 Financial Difficulties - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Worsening
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics		Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Time since initial diagnosis at baseline ≤ 2 years	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25		N	30	12
	Number of subjects with clinically meaningful worsening at Week 25		n	4	2
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful worsening at Week 25 (observed case)		%	4/30 (13.3%)	2/12 (16.7%)
		RR (95% CI)[a]		0.80 (0.17, 3.81)	
		p-value [a]		0.7792	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful worsening is defined as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≤ -10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global QoL domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 2 of 4

Table 14.2.18.7.3.1.15.6
EORTC QLQ-C30 Financial Difficulties - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Worsening
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Time since initial diagnosis at baseline >2 to 5 years	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25	N	45	23
	Number of subjects with clinically meaningful worsening at Week 25	n	2	1
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful worsening at Week 25 (observed case)	%	2/45 (4.4%)	1/23 (4.3%)
		RR (95% CI)[a]	1.02 (0.10, 10.69)	
		p-value [a]	0.9854	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful worsening is defined as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≤ -10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global QoL domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 3 of 4

Table 14.2.18.7.3.1.15.6
EORTC QLQ-C30 Financial Difficulties – Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Worsening
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Time since initial diagnosis at baseline > 5 years	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25	N	33	18
	Number of subjects with clinically meaningful worsening at Week 25	n	4	3
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful worsening at Week 25 (observed case)	%	4/33 (12.1%)	3/18 (16.7%)
		RR (95% CI)[a]	0.73 (0.18, 2.90)	
		p-value [a]	0.6516	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful worsening is defined as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≤ -10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global QoL domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 4 of 4

Table 14.2.18.7.3.1.15.6
EORTC QLQ-C30 Financial Difficulties - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Worsening
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
	P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups	p-value [b]	0.9704	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful worsening is defined as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≤ -10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global QoL domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 1 of 4

Table 14.2.18.7.3.1.2.6
EORTC QLQ-C30 Physical Functioning - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Worsening
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Time since initial diagnosis at baseline ≤ 2 years	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25	N	31	12
	Number of subjects with clinically meaningful worsening at Week 25	n	11	1
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful worsening at Week 25 (observed case)	%	11/31 (35.5%)	1/12 (8.3%)
		RR (95% CI)[a]	4.26 (0.61, 29.50)	
		p-value [a]	0.1424	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful worsening is defined as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≤ -10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global QoL domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 2 of 4

Table 14.2.18.7.3.1.2.6
EORTC QLQ-C30 Physical Functioning - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Worsening
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Time since initial diagnosis at baseline >2 to 5 years	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25	N	45	24
	Number of subjects with clinically meaningful worsening at Week 25	n	9	2
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful worsening at Week 25 (observed case)	%	9/45 (20.0%)	2/24 (8.3%)
		RR (95% CI)[a]	2.40 (0.56, 10.23)	
		p-value [a]	0.2366	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful worsening is defined as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≤ -10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global QoL domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 3 of 4

Table 14.2.18.7.3.1.2.6
EORTC QLQ-C30 Physical Functioning - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Worsening
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Time since initial diagnosis at baseline > 5 years	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25	N	34	18
	Number of subjects with clinically meaningful worsening at Week 25	n	14	4
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful worsening at Week 25 (observed case)	%	14/34 (41.2%)	4/18 (22.2%)
		RR (95% CI)[a]	1.85 (0.71, 4.81)	
		p-value [a]	0.2047	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful worsening is defined as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≤ -10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global QoL domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 4 of 4

Table 14.2.18.7.3.1.2.6
EORTC QLQ-C30 Physical Functioning - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Worsening
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
	P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups	p-value [b]	0.7468	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful worsening is defined as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≤ -10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global QoL domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 1 of 4

Table 14.2.18.7.3.1.3.6
EORTC QLQ-C30 Role Functioning - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Worsening
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Time since initial diagnosis at baseline ≤ 2 years	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25	N	31	12
	Number of subjects with clinically meaningful worsening at Week 25	n	12	4
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful worsening at Week 25 (observed case)	%	12/31 (38.7%)	4/12 (33.3%)
		RR (95% CI)[a]	1.16 (0.47, 2.90)	
		p-value [a]	0.7486	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful worsening is defined as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≤ -10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global QoL domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 2 of 4

Table 14.2.18.7.3.1.3.6
EORTC QLQ-C30 Role Functioning - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Worsening
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Time since initial diagnosis at baseline >2 to 5 years	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25	N	45	24
	Number of subjects with clinically meaningful worsening at Week 25	n	9	7
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful worsening at Week 25 (observed case)	%	9/45 (20.0%)	7/24 (29.2%)
		RR (95% CI)[a]	0.69 (0.29, 1.61)	
		p-value [a]	0.3868	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful worsening is defined as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≤ -10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global QoL domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 3 of 4

Table 14.2.18.7.3.1.3.6
EORTC QLQ-C30 Role Functioning - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Worsening
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics		Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Time since initial diagnosis at baseline > 5 years	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25		N	34	18
	Number of subjects with clinically meaningful worsening at Week 25		n	14	8
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful worsening at Week 25 (observed case)		%	14/34 (41.2%)	8/18 (44.4%)
		RR (95% CI)[a]		0.93 (0.48, 1.78)	
		p-value [a]		0.8191	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful worsening is defined as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≤ -10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global QoL domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 4 of 4

Table 14.2.18.7.3.1.3.6
EORTC QLQ-C30 Role Functioning - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Worsening
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
	P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups	p-value [b]	0.7065	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful worsening is defined as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≤ -10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global QoL domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 1 of 4

Table 14.2.18.7.3.1.4.6
EORTC QLQ-C30 Cognitive Functioning - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Worsening
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Time since initial diagnosis at baseline ≤ 2 years	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25	N	31	12
	Number of subjects with clinically meaningful worsening at Week 25	n	8	3
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful worsening at Week 25 (observed case)	%	8/31 (25.8%)	3/12 (25.0%)
		RR (95% CI)[a]	1.03 (0.33, 3.25)	
		p-value [a]	0.9568	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful worsening is defined as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≤ -10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global QoL domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Table 14.2.18.7.3.1.4.6
EORTC QLQ-C30 Cognitive Functioning - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Worsening
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics		Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Time since initial diagnosis at baseline >2 to 5 years	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25		N	45	23
	Number of subjects with clinically meaningful worsening at Week 25		n	11	7
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful worsening at Week 25 (observed case)		%	11/45 (24.4%)	7/23 (30.4%)
		RR (95% CI)[a]		0.80 (0.36, 1.79)	
		p-value [a]		0.5929	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful worsening is defined as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≤ -10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global QoL domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30 Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 3 of 4

Table 14.2.18.7.3.1.4.6
EORTC QLQ-C30 Cognitive Functioning - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Worsening
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Time since initial diagnosis at baseline > 5 years	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25	N	34	18
	Number of subjects with clinically meaningful worsening at Week 25	n	10	7
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful worsening at Week 25 (observed case)	%	10/34 (29.4%)	7/18 (38.9%)
		RR (95% CI)[a]	0.76 (0.35, 1.65)	
		p-value [a]	0.4821	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful worsening is defined as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≤ -10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global QoL domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 4 of 4

Table 14.2.18.7.3.1.4.6
EORTC QLQ-C30 Cognitive Functioning - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Worsening
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
	P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups	p-value [b]	0.9055	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful worsening is defined as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≤ -10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global QoL domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 1 of 4

Table 14.2.18.7.3.1.5.6
EORTC QLQ-C30 Emotional Functioning - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Worsening
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics		Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Time since initial diagnosis at baseline ≤ 2 years	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25		N	31	12
	Number of subjects with clinically meaningful worsening at Week 25		n	9	5
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful worsening at Week 25 (observed case)		%	9/31 (29.0%)	5/12 (41.7%)
		RR (95% CI)[a]		0.70 (0.29, 1.66)	
		p-value [a]		0.4139	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful worsening is defined as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≤ -10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global QoL domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 2 of 4

Table 14.2.18.7.3.1.5.6
EORTC QLQ-C30 Emotional Functioning - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Worsening
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Time since initial diagnosis at baseline >2 to 5 years	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25	N	45	23
	Number of subjects with clinically meaningful worsening at Week 25	n	9	3
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful worsening at Week 25 (observed case)	%	9/45 (20.0%)	3/23 (13.0%)
		RR (95% CI)[a]	1.53 (0.46, 5.12)	
		p-value [a]	0.4873	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful worsening is defined as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≤ -10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global QoL domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation Cutoff Date: 26NOV2020
Protocol: ACE-536-MDS-001 Page 3 of 4

Table 14.2.18.7.3.1.5.6
EORTC QLQ-C30 Emotional Functioning - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Worsening
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Time since initial diagnosis at baseline > 5 years	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25	N	34	18
	Number of subjects with clinically meaningful worsening at Week 25	n	10	6
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful worsening at Week 25 (observed case)	%	10/34 (29.4%)	6/18 (33.3%)
		RR (95% CI)[a]	0.88 (0.38, 2.03)	
		p-value [a]	0.7690	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful worsening is defined as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≤ -10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global QoL domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30 Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 4 of 4

Table 14.2.18.7.3.1.5.6
EORTC QLQ-C30 Emotional Functioning - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Worsening
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
	P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups	p-value [b]	0.5808	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful worsening is defined as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≤ -10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global QoL domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 1 of 4

Table 14.2.18.7.3.1.6.6
EORTC QLQ-C30 Social Functioning - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Worsening
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Time since initial diagnosis at baseline ≤ 2 years	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25	N	31	12
	Number of subjects with clinically meaningful worsening at Week 25	n	10	2
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful worsening at Week 25 (observed case)	%	10/31 (32.3%)	2/12 (16.7%)
		RR (95% CI)[a]	1.94 (0.49, 7.57)	
		p-value [a]	0.3427	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful worsening is defined as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≤ -10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global QoL domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Table 14.2.18.7.3.1.6.6
EORTC QLQ-C30 Social Functioning – Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Worsening
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Time since initial diagnosis at baseline >2 to 5 years	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25	N	45	23
	Number of subjects with clinically meaningful worsening at Week 25	n	13	8
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful worsening at Week 25 (observed case)	%	13/45 (28.9%)	8/23 (34.8%)
		RR (95% CI)[a]	0.83 (0.40, 1.71)	
		p-value [a]	0.6149	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful worsening is defined as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≤ -10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global QoL domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30 Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 3 of 4

Table 14.2.18.7.3.1.6.6
EORTC QLQ-C30 Social Functioning – Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Worsening
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Time since initial diagnosis at baseline > 5 years	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25	N	34	18
	Number of subjects with clinically meaningful worsening at Week 25	n	13	6
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful worsening at Week 25 (observed case)	%	13/34 (38.2%)	6/18 (33.3%)
		RR (95% CI)[a]	1.15 (0.53, 2.50)	
		p-value [a]	0.7305	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful worsening is defined as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≤ -10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global QoL domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 4 of 4

Table 14.2.18.7.3.1.6.6
EORTC QLQ-C30 Social Functioning - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Worsening
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
	P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups	p-value [b]	0.5422	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful worsening is defined as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≤ -10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global QoL domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 1 of 4

Table 14.2.18.7.3.1.7.6
EORTC QLQ-C30 Fatigue - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Worsening
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics		Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Time since initial diagnosis at baseline ≤ 2 years	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25		N	31	12
	Number of subjects with clinically meaningful worsening at Week 25		n	15	2
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful worsening at Week 25 (observed case)		%	15/31 (48.4%)	2/12 (16.7%)
		RR (95% CI)[a]		2.90 (0.78, 10.83)	
		p-value [a]		0.1125	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful worsening is defined as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≤ -10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global QoL domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 2 of 4

Table 14.2.18.7.3.1.7.6
EORTC QLQ-C30 Fatigue - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Worsening
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics		Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Time since initial diagnosis at baseline >2 to 5 years	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25		N	44	24
	Number of subjects with clinically meaningful worsening at Week 25		n	18	4
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful worsening at Week 25 (observed case)		%	18/44 (40.9%)	4/24 (16.7%)
		RR (95% CI)[a]		2.45 (0.94, 6.43)	
		p-value [a]		0.0675	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful worsening is defined as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≤ -10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global QoL domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 3 of 4

Table 14.2.18.7.3.1.7.6
EORTC QLQ-C30 Fatigue - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Worsening
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Time since initial diagnosis at baseline > 5 years	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25	N	34	18
	Number of subjects with clinically meaningful worsening at Week 25	n	17	8
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful worsening at Week 25 (observed case)	%	17/34 (50.0%)	8/18 (44.4%)
		RR (95% CI)[a]	1.13 (0.61, 2.08)	
		p-value [a]	0.7079	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful worsening is defined as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≤ -10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global QoL domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 4 of 4

Table 14.2.18.7.3.1.7.6
EORTC QLQ-C30 Fatigue - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Worsening
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
	P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups	p-value [b]	0.2481	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful worsening is defined as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≤ -10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global QoL domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 1 of 4

Table 14.2.18.7.3.1.8.6
EORTC QLQ-C30 Nausea Vomiting - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Worsening
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics		Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Time since initial diagnosis at baseline ≤ 2 years	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25		N	31	12
	Number of subjects with clinically meaningful worsening at Week 25		n	3	1
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful worsening at Week 25 (observed case)		%	3/31 (9.7%)	1/12 (8.3%)
		RR (95% CI)[a]		1.16 (0.13, 10.10)	
		p-value [a]		0.8922	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful worsening is defined as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≤ -10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global QoL domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 2 of 4

Table 14.2.18.7.3.1.8.6
EORTC QLQ-C30 Nausea Vomiting - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Worsening
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Time since initial diagnosis at baseline >2 to 5 years	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25	N	45	24
	Number of subjects with clinically meaningful worsening at Week 25	n	8	1
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful worsening at Week 25 (observed case)	%	8/45 (17.8%)	1/24 (4.2%)
		RR (95% CI)[a]	4.27 (0.57, 32.13)	
		p-value [a]	0.1590	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful worsening is defined as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≤ -10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global QoL domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 3 of 4

Table 14.2.18.7.3.1.8.6
EORTC QLQ-C30 Nausea Vomiting - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Worsening
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Time since initial diagnosis at baseline > 5 years	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25	N	34	18
	Number of subjects with clinically meaningful worsening at Week 25	n	6	5
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful worsening at Week 25 (observed case)	%	6/34 (17.6%)	5/18 (27.8%)
		RR (95% CI)[a]	0.64 (0.22, 1.80)	
		p-value [a]	0.3927	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful worsening is defined as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≤ -10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global QoL domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 4 of 4

Table 14.2.18.7.3.1.8.6
EORTC QLQ-C30 Nausea Vomiting - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Worsening
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
	P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups	p-value [b]	0.2554	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful worsening is defined as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≤ -10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global QoL domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 1 of 4

Table 14.2.18.7.3.1.9.6
EORTC QLQ-C30 Pain - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Worsening
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics		Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Time since initial diagnosis at baseline ≤ 2 years	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25		N	31	12
	Number of subjects with clinically meaningful worsening at Week 25		n	6	1
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful worsening at Week 25 (observed case)		%	6/31 (19.4%)	1/12 (8.3%)
		RR (95% CI)[a]		2.32 (0.31, 17.32)	
		p-value [a]		0.4111	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful worsening is defined as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≤ -10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global QoL domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 2 of 4

Table 14.2.18.7.3.1.9.6
EORTC QLQ-C30 Pain - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Worsening
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics		Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Time since initial diagnosis at baseline >2 to 5 years	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25		N	44	24
	Number of subjects with clinically meaningful worsening at Week 25		n	11	6
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful worsening at Week 25 (observed case)		%	11/44 (25.0%)	6/24 (25.0%)
		RR (95% CI)[a]		1.00 (0.42, 2.37)	
		p-value [a]		1.0000	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful worsening is defined as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≤ -10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global QoL domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 3 of 4

Table 14.2.18.7.3.1.9.6
EORTC QLQ-C30 Pain – Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Worsening
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Time since initial diagnosis at baseline > 5 years	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25	N	34	18
	Number of subjects with clinically meaningful worsening at Week 25	n	10	7
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful worsening at Week 25 (observed case)	%	10/34 (29.4%)	7/18 (38.9%)
		RR (95% CI)[a]	0.76 (0.35, 1.65)	
		p-value [a]	0.4821	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful worsening is defined as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≤ -10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global QoL domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 4 of 4

Table 14.2.18.7.3.1.9.6
EORTC QLQ-C30 Pain - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Worsening
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
	P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups	p-value [b]	0.5785	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful worsening is defined as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≤ -10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global QoL domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 1 of 3

Table 14.2.18.7.3.1.1.7
EORTC QLQ-C30 Global QoL - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Worsening
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics		Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
ECOG at baseline 0-1	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25		N	106	44
	Number of subjects with clinically meaningful worsening at Week 25		n	33	9
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful worsening at Week 25 (observed case)		%	33/106 (31.1%)	9/44 (20.5%)
		RR (95% CI)[a]		1.52 (0.80, 2.91)	
		p-value [a]		0.2038	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful worsening is defined as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≤ -10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global QoL domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 2 of 3

Table 14.2.18.7.3.1.1.7
EORTC QLQ-C30 Global QoL - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Worsening
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
ECOG at baseline 2	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25	N	4	9
	Number of subjects with clinically meaningful worsening at Week 25	n	0	2
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful worsening at Week 25 (observed case)	%	0/4 (0.0%)	2/9 (22.2%)
		RR (95% CI)[a]	0.00 (NE, NE)	
		p-value [a]	NE	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful worsening is defined as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≤ -10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global QoL domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 3 of 3

Table 14.2.18.7.3.1.1.7
EORTC QLQ-C30 Global QoL – Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Worsening
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
	P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups	p-value [b]	NE	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful worsening is defined as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≤ -10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global QoL domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 1 of 3

Table 14.2.18.7.3.1.10.7
EORTC QLQ-C30 Dyspnea - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Worsening
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics		Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
ECOG at baseline 0-1	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25		N	102	45
	Number of subjects with clinically meaningful worsening at Week 25		n	29	8
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful worsening at Week 25 (observed case)		%	29/102 (28.4%)	8/45 (17.8%)
		RR (95% CI)[a]		1.60 (0.79, 3.22)	
		p-value [a]		0.1884	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful worsening is defined as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≤ -10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global QoL domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 2 of 3

Table 14.2.18.7.3.1.10.7
EORTC QLQ-C30 Dyspnea - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Worsening
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
ECOG at baseline 2	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25	N	4	9
	Number of subjects with clinically meaningful worsening at Week 25	n	1	2
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful worsening at Week 25 (observed case)	%	1/4 (25.0%)	2/9 (22.2%)
		RR (95% CI)[a]	1.13 (0.14, 9.11)	
		p-value [a]	0.9121	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful worsening is defined as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≤ -10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global QoL domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 3 of 3

Table 14.2.18.7.3.1.10.7
EORTC QLQ-C30 Dyspnea - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Worsening
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
	P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups	p-value [b]	0.7546	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful worsening is defined as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≤ -10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global QoL domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 1 of 3

Table 14.2.18.7.3.1.11.7
EORTC QLQ-C30 Insomnia - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Worsening
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
ECOG at baseline 0-1	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25	N	104	45
	Number of subjects with clinically meaningful worsening at Week 25	n	18	14
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful worsening at Week 25 (observed case)	%	18/104 (17.3%)	14/45 (31.1%)
		RR (95% CI)[a]	0.56 (0.30, 1.02)	
		p-value [a]	0.0573	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful worsening is defined as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≤ -10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global QoL domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 2 of 3

Table 14.2.18.7.3.1.11.7
EORTC QLQ-C30 Insomnia - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Worsening
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
ECOG at baseline 2	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25	N	4	9
	Number of subjects with clinically meaningful worsening at Week 25	n	1	4
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful worsening at Week 25 (observed case)	%	1/4 (25.0%)	4/9 (44.4%)
		RR (95% CI)[a]	0.56 (0.09, 3.57)	
		p-value [a]	0.5417	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful worsening is defined as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≤ -10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global QoL domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 3 of 3

Table 14.2.18.7.3.1.11.7
EORTC QLQ-C30 Insomnia - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Worsening
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
	P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups	p-value [b]	0.9911	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful worsening is defined as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≤ -10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global QoL domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 1 of 3

Table 14.2.18.7.3.1.12.7
EORTC QLQ-C30 Appetite Loss - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Worsening
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics		Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
ECOG at baseline 0-1	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25		N	105	44
	Number of subjects with clinically meaningful worsening at Week 25		n	21	9
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful worsening at Week 25 (observed case)		%	21/105 (20.0%)	9/44 (20.5%)
		RR (95% CI)[a]		0.98 (0.49, 1.96)	
		p-value [a]		0.9496	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful worsening is defined as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≤ -10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global QoL domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 2 of 3

Table 14.2.18.7.3.1.12.7
EORTC QLQ-C30 Appetite Loss - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Worsening
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
ECOG at baseline 2	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25	N	4	9
	Number of subjects with clinically meaningful worsening at Week 25	n	1	1
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful worsening at Week 25 (observed case)	%	1/4 (25.0%)	1/9 (11.1%)
		RR (95% CI)[a]	2.25 (0.18, 27.66)	
		p-value [a]	0.5264	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful worsening is defined as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≤ -10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global QoL domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 3 of 3

Table 14.2.18.7.3.1.12.7
EORTC QLQ-C30 Appetite Loss - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Worsening
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
	P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups	p-value [b]	0.5305	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful worsening is defined as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≤ -10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global QoL domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 1 of 3

Table 14.2.18.7.3.1.13.7
EORTC QLQ-C30 Constipation - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Worsening
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics		Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
ECOG at baseline 0-1	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25		N	106	44
	Number of subjects with clinically meaningful worsening at Week 25		n	15	5
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful worsening at Week 25 (observed case)		%	15/106 (14.2%)	5/44 (11.4%)
		RR (95% CI)[a]		1.25 (0.48, 3.22)	
		p-value [a]		0.6506	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful worsening is defined as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≤ -10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global QoL domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 2 of 3

Table 14.2.18.7.3.1.13.7
EORTC QLQ-C30 Constipation - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Worsening
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics		Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
ECOG at baseline 2	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25		N	4	9
	Number of subjects with clinically meaningful worsening at Week 25			0	0
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful worsening at Week 25 (observed case)		%	0/4 (0.0%)	0/9 (0.0%)
		RR (95% CI)[a]		NE (NE, NE)	
		p-value [a]		NE	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful worsening is defined as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≤ -10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global QoL domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 3 of 3

Table 14.2.18.7.3.1.13.7
EORTC QLQ-C30 Constipation - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Worsening
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
	P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups	p-value [b]	NE	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful worsening is defined as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≤ -10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global QoL domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 1 of 3

Table 14.2.18.7.3.1.14.7
EORTC QLQ-C30 Diarrhea - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Worsening
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics		Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
ECOG at baseline 0-1	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25		N	106	44
	Number of subjects with clinically meaningful worsening at Week 25		n	16	5
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful worsening at Week 25 (observed case)		%	16/106 (15.1%)	5/44 (11.4%)
		RR (95% CI)[a]		1.33 (0.52, 3.40)	
		p-value [a]		0.5542	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful worsening is defined as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≤ -10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global QoL domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 2 of 3

Table 14.2.18.7.3.1.14.7
EORTC QLQ-C30 Diarrhea - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Worsening
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
ECOG at baseline 2	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25	N	4	9
	Number of subjects with clinically meaningful worsening at Week 25		0	0
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful worsening at Week 25 (observed case)	%	0/4 (0.0%)	0/9 (0.0%)
		RR (95% CI)[a]	NE (NE, NE)	
		p-value [a]	NE	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful worsening is defined as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≤ -10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global QoL domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 3 of 3

Table 14.2.18.7.3.1.14.7
EORTC QLQ-C30 Diarrhea - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Worsening
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
	P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups	p-value [b]	NE	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful worsening is defined as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≤ -10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global QoL domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 1 of 3

Table 14.2.18.7.3.1.15.7
EORTC QLQ-C30 Financial Difficulties - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Worsening
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics		Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
ECOG at baseline 0-1	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25		N	104	44
	Number of subjects with clinically meaningful worsening at Week 25		n	10	6
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful worsening at Week 25 (observed case)		%	10/104 (9.6%)	6/44 (13.6%)
		RR (95% CI)[a]		0.71 (0.27, 1.82)	
		p-value [a]		0.4705	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful worsening is defined as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≤ -10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global QoL domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 2 of 3

Table 14.2.18.7.3.1.15.7
EORTC QLQ-C30 Financial Difficulties – Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Worsening
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
ECOG at baseline 2	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25	N	4	9
	Number of subjects with clinically meaningful worsening at Week 25		0	0
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful worsening at Week 25 (observed case)	%	0/4 (0.0%)	0/9 (0.0%)
		RR (95% CI)[a]	NE (NE, NE)	
		p-value [a]	NE	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful worsening is defined as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≤ -10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global QoL domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation Cutoff Date: 26NOV2020
Protocol: ACE-536-MDS-001 Page 3 of 3

Table 14.2.18.7.3.1.15.7
EORTC QLQ-C30 Financial Difficulties - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Worsening
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
	P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups	p-value [b]	NE	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful worsening is defined as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≤ -10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global QoL domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30 Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 1 of 3

Table 14.2.18.7.3.1.2.7
EORTC QLQ-C30 Physical Functioning – Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Worsening
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics		Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
ECOG at baseline 0-1	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25		N	106	45
	Number of subjects with clinically meaningful worsening at Week 25		n	34	6
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful worsening at Week 25 (observed case)		%	34/106 (32.1%)	6/45 (13.3%)
		RR (95% CI)[a]		2.41 (1.09, 5.33)	
		p-value [a]		0.0304	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful worsening is defined as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≤ -10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global QoL domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 2 of 3

Table 14.2.18.7.3.1.2.7
EORTC QLQ-C30 Physical Functioning - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Worsening
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
ECOG at baseline 2	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25	N	4	9
	Number of subjects with clinically meaningful worsening at Week 25	n	0	1
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful worsening at Week 25 (observed case)	%	0/4 (0.0%)	1/9 (11.1%)
		RR (95% CI)[a]	0.00 (NE, NE)	
		p-value [a]	NE	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful worsening is defined as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≤ -10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global QoL domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 3 of 3

Table 14.2.18.7.3.1.2.7
EORTC QLQ-C30 Physical Functioning - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Worsening
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
	P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups	p-value [b]	NE	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful worsening is defined as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≤ -10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global QoL domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 1 of 3

Table 14.2.18.7.3.1.3.7
EORTC QLQ-C30 Role Functioning - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Worsening
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics		Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
ECOG at baseline 0-1	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25		N	106	45
	Number of subjects with clinically meaningful worsening at Week 25		n	35	15
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful worsening at Week 25 (observed case)		%	35/106 (33.0%)	15/45 (33.3%)
		RR (95% CI)[a]		0.99 (0.60, 1.62)	
		p-value [a]		0.9700	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful worsening is defined as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≤ -10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global QoL domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 2 of 3

Table 14.2.18.7.3.1.3.7
EORTC QLQ-C30 Role Functioning - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Worsening
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
ECOG at baseline 2	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25	N	4	9
	Number of subjects with clinically meaningful worsening at Week 25	n	0	4
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful worsening at Week 25 (observed case)	%	0/4 (0.0%)	4/9 (44.4%)
		RR (95% CI)[a]	0.00 (NE, NE)	
		p-value [a]	NE	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful worsening is defined as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≤ -10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global QoL domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 3 of 3

Table 14.2.18.7.3.1.3.7
EORTC QLQ-C30 Role Functioning - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Worsening
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
	P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups	p-value [b]	NE	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful worsening is defined as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≤ -10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global QoL domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 1 of 3

Table 14.2.18.7.3.1.4.7
EORTC QLQ-C30 Cognitive Functioning - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Worsening
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
ECOG at baseline 0-1	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25	N	106	44
	Number of subjects with clinically meaningful worsening at Week 25	n	29	14
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful worsening at Week 25 (observed case)	%	29/106 (27.4%)	14/44 (31.8%)
		RR (95% CI)[a]	0.86 (0.50, 1.46)	
		p-value [a]	0.5782	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful worsening is defined as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≤ -10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global QoL domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 2 of 3

Table 14.2.18.7.3.1.4.7
EORTC QLQ-C30 Cognitive Functioning - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Worsening
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
ECOG at baseline 2	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25	N	4	9
	Number of subjects with clinically meaningful worsening at Week 25	n	0	3
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful worsening at Week 25 (observed case)	%	0/4 (0.0%)	3/9 (33.3%)
		RR (95% CI)[a]	0.00 (NE, NE)	
		p-value [a]	NE	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful worsening is defined as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≤ -10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global QoL domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 3 of 3

Table 14.2.18.7.3.1.4.7
EORTC QLQ-C30 Cognitive Functioning - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Worsening
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
	P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups	p-value [b]	NE	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful worsening is defined as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≤ -10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global QoL domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 1 of 3

Table 14.2.18.7.3.1.5.7
EORTC QLQ-C30 Emotional Functioning - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Worsening
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
ECOG at baseline 0-1	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25	N	106	44
	Number of subjects with clinically meaningful worsening at Week 25	n	28	14
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful worsening at Week 25 (observed case)	%	28/106 (26.4%)	14/44 (31.8%)
		RR (95% CI)[a]	0.83 (0.49, 1.42)	
		p-value [a]	0.4967	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful worsening is defined as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≤ -10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global QoL domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 2 of 3

Table 14.2.18.7.3.1.5.7
EORTC QLQ-C30 Emotional Functioning - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Worsening
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
ECOG at baseline 2	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25	N	4	9
	Number of subjects with clinically meaningful worsening at Week 25		0	0
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful worsening at Week 25 (observed case)	%	0/4 (0.0%)	0/9 (0.0%)
		RR (95% CI)[a]	NE (NE, NE)	
		p-value [a]	NE	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful worsening is defined as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≤ -10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global QoL domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 3 of 3

Table 14.2.18.7.3.1.5.7
EORTC QLQ-C30 Emotional Functioning - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Worsening
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
	P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups	p-value [b]	NE	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful worsening is defined as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≤ -10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global QoL domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 1 of 3

Table 14.2.18.7.3.1.6.7
EORTC QLQ-C30 Social Functioning - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Worsening
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
ECOG at baseline 0-1	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25	N	106	44
	Number of subjects with clinically meaningful worsening at Week 25	n	36	12
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful worsening at Week 25 (observed case)	%	36/106 (34.0%)	12/44 (27.3%)
		RR (95% CI)[a]	1.25 (0.72, 2.16)	
		p-value [a]	0.4350	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful worsening is defined as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≤ -10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global QoL domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 2 of 3

Table 14.2.18.7.3.1.6.7
EORTC QLQ-C30 Social Functioning - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Worsening
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
ECOG at baseline 2	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25	N	4	9
	Number of subjects with clinically meaningful worsening at Week 25	n	0	4
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful worsening at Week 25 (observed case)	%	0/4 (0.0%)	4/9 (44.4%)
		RR (95% CI)[a]	0.00 (NE, NE)	
		p-value [a]	NE	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful worsening is defined as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≤ -10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global QoL domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 3 of 3

Table 14.2.18.7.3.1.6.7
EORTC QLQ-C30 Social Functioning - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Worsening
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
	P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups	p-value [b]	NE	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful worsening is defined as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≤ -10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global QoL domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 1 of 3

Table 14.2.18.7.3.1.7.7
EORTC QLQ-C30 Fatigue - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Worsening
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics		Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
ECOG at baseline 0-1	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25		N	105	45
	Number of subjects with clinically meaningful worsening at Week 25		n	49	12
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful worsening at Week 25 (observed case)		%	49/105 (46.7%)	12/45 (26.7%)
		RR (95% CI)[a]		1.75 (1.03, 2.96)	
		p-value [a]		0.0370	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful worsening is defined as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≤ -10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global QoL domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 2 of 3

Table 14.2.18.7.3.1.7.7
EORTC QLQ-C30 Fatigue - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Worsening
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
ECOG at baseline 2	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25	N	4	9
	Number of subjects with clinically meaningful worsening at Week 25	n	1	2
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful worsening at Week 25 (observed case)	%	1/4 (25.0%)	2/9 (22.2%)
		RR (95% CI)[a]	1.13 (0.14, 9.11)	
		p-value [a]	0.9121	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful worsening is defined as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≤ -10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global QoL domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 3 of 3

Table 14.2.18.7.3.1.7.7
EORTC QLQ-C30 Fatigue - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Worsening
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
	P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups	p-value [b]	0.6880	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful worsening is defined as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≤ -10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global QoL domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 1 of 3

Table 14.2.18.7.3.1.8.7
EORTC QLQ-C30 Nausea Vomiting - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Worsening
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics		Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
ECOG at baseline 0-1	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25		N	106	45
	Number of subjects with clinically meaningful worsening at Week 25		n	17	6
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful worsening at Week 25 (observed case)		%	17/106 (16.0%)	6/45 (13.3%)
		RR (95% CI)[a]		1.20 (0.51, 2.85)	
		p-value [a]		0.6749	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful worsening is defined as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≤ -10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global QoL domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 2 of 3

Table 14.2.18.7.3.1.8.7
EORTC QLQ-C30 Nausea Vomiting - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Worsening
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
ECOG at baseline 2	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25	N	4	9
	Number of subjects with clinically meaningful worsening at Week 25	n	0	1
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful worsening at Week 25 (observed case)	%	0/4 (0.0%)	1/9 (11.1%)
		RR (95% CI)[a]	0.00 (NE, NE)	
		p-value [a]	NE	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful worsening is defined as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≤ -10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global QoL domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 3 of 3

Table 14.2.18.7.3.1.8.7
EORTC QLQ-C30 Nausea Vomiting - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Worsening
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
	P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups	p-value [b]	NE	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful worsening is defined as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≤ -10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global QoL domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 1 of 3

Table 14.2.18.7.3.1.9.7
EORTC QLQ-C30 Pain - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Worsening
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics		Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
ECOG at baseline 0-1	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25		N	105	45
	Number of subjects with clinically meaningful worsening at Week 25		n	27	11
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful worsening at Week 25 (observed case)		%	27/105 (25.7%)	11/45 (24.4%)
		RR (95% CI)[a]		1.05 (0.57, 1.93)	
		p-value [a]		0.8703	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful worsening is defined as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≤ -10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global QoL domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 2 of 3

Table 14.2.18.7.3.1.9.7
EORTC QLQ-C30 Pain - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Worsening
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
ECOG at baseline 2	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25	N	4	9
	Number of subjects with clinically meaningful worsening at Week 25	n	0	3
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful worsening at Week 25 (observed case)	%	0/4 (0.0%)	3/9 (33.3%)
		RR (95% CI)[a]	0.00 (NE, NE)	
		p-value [a]	NE	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful worsening is defined as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≤ -10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global QoL domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 3 of 3

Table 14.2.18.7.3.1.9.7
EORTC QLQ-C30 Pain - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Worsening
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
	P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups	p-value [b]	NE	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful worsening is defined as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≤ -10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global QoL domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 1 of 4

Table 14.2.18.7.3.1.1.9
EORTC QLQ-C30 Global QoL - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Worsening
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics		Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Baseline transfusion burden < 4 RBC units/8 weeks	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25		N	36	14
	Number of subjects with clinically meaningful worsening at Week 25		n	9	4
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful worsening at Week 25 (observed case)		%	9/36 (25.0%)	4/14 (28.6%)
		RR (95% CI)[a]		0.88 (0.32, 2.39)	
		p-value [a]		0.7942	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful worsening is defined as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≤ -10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global QoL domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 2 of 4

Table 14.2.18.7.3.1.1.9
EORTC QLQ-C30 Global QoL - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Worsening
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics		Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Baseline transfusion burden 4-5 RBC units/8 weeks	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25		N	31	16
	Number of subjects with clinically meaningful worsening at Week 25		n	11	2
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful worsening at Week 25 (observed case)		%	11/31 (35.5%)	2/16 (12.5%)
		RR (95% CI)[a]		2.84 (0.71, 11.29)	
		p-value [a]		0.1385	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful worsening is defined as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≤ -10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global QoL domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 3 of 4

Table 14.2.18.7.3.1.1.9
EORTC QLQ-C30 Global QoL - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Worsening
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics		Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Baseline transfusion burden ≥ 6 RBC units/8 weeks	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25		N	43	23
	Number of subjects with clinically meaningful worsening at Week 25		n	13	5
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful worsening at Week 25 (observed case)		%	13/43 (30.2%)	5/23 (21.7%)
		RR (95% CI)[a]		1.39 (0.57, 3.42)	
		p-value [a]		0.4719	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful worsening is defined as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≤ -10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global QoL domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 4 of 4

Table 14.2.18.7.3.1.1.9
EORTC QLQ-C30 Global QoL – Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Worsening
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
	P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups	p-value [b]	0.3994	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful worsening is defined as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≤ -10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global QoL domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 1 of 4

Table 14.2.18.7.3.1.10.9
EORTC QLQ-C30 Dyspnea - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Worsening
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics		Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Baseline transfusion burden < 4 RBC units/8 weeks	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25		N	36	15
	Number of subjects with clinically meaningful worsening at Week 25		n	12	2
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful worsening at Week 25 (observed case)		%	12/36 (33.3%)	2/15 (13.3%)
		RR (95% CI)[a]		2.50 (0.64, 9.84)	
		p-value [a]		0.1900	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful worsening is defined as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≤ -10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global QoL domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 2 of 4

Table 14.2.18.7.3.1.10.9
EORTC QLQ-C30 Dyspnea - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Worsening
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Baseline transfusion burden 4-5 RBC units/8 weeks	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25	N	31	16
	Number of subjects with clinically meaningful worsening at Week 25	n	7	1
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful worsening at Week 25 (observed case)	%	7/31 (22.6%)	1/16 (6.3%)
		RR (95% CI)[a]	3.61 (0.49, 26.87)	
		p-value [a]	0.2096	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful worsening is defined as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≤ -10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global QoL domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 3 of 4

Table 14.2.18.7.3.1.10.9
EORTC QLQ-C30 Dyspnea - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Worsening
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics		Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Baseline transfusion burden ≥ 6 RBC units/8 weeks	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25		N	39	23
	Number of subjects with clinically meaningful worsening at Week 25		n	11	7
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful worsening at Week 25 (observed case)		%	11/39 (28.2%)	7/23 (30.4%)
		RR (95% CI)[a]		0.93 (0.42, 2.05)	
		p-value [a]		0.8513	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful worsening is defined as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≤ -10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global QoL domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 4 of 4

Table 14.2.18.7.3.1.10.9
EORTC QLQ-C30 Dyspnea - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Worsening
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
	P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups	p-value [b]	0.2780	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful worsening is defined as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≤ -10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global QoL domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 1 of 4

Table 14.2.18.7.3.1.11.9
EORTC QLQ-C30 Insomnia - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Worsening
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics		Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Baseline transfusion burden < 4 RBC units/8 weeks	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25		N	36	15
	Number of subjects with clinically meaningful worsening at Week 25		n	8	5
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful worsening at Week 25 (observed case)		%	8/36 (22.2%)	5/15 (33.3%)
		RR (95% CI)[a]		0.67 (0.26, 1.71)	
		p-value [a]		0.3984	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful worsening is defined as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≤ -10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global QoL domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 2 of 4

Table 14.2.18.7.3.1.11.9
EORTC QLQ-C30 Insomnia - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Worsening
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics		Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Baseline transfusion burden 4-5 RBC units/8 weeks	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25		N	30	16
	Number of subjects with clinically meaningful worsening at Week 25		n	6	4
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful worsening at Week 25 (observed case)		%	6/30 (20.0%)	4/16 (25.0%)
		RR (95% CI)[a]		0.80 (0.26, 2.43)	
		p-value [a]		0.6936	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful worsening is defined as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≤ -10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global QoL domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 3 of 4

Table 14.2.18.7.3.1.11.9
EORTC QLQ-C30 Insomnia - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Worsening
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics		Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Baseline transfusion burden ≥ 6 RBC units/8 weeks	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25		N	42	23
	Number of subjects with clinically meaningful worsening at Week 25		n	5	9
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful worsening at Week 25 (observed case)		%	5/42 (11.9%)	9/23 (39.1%)
		RR (95% CI)[a]		0.30 (0.12, 0.80)	
		p-value [a]		0.0160	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful worsening is defined as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≤ -10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global QoL domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 4 of 4

Table 14.2.18.7.3.1.11.9
EORTC QLQ-C30 Insomnia - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Worsening
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
	P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups	p-value [b]	0.3642	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful worsening is defined as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≤ -10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global QoL domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 1 of 4

Table 14.2.18.7.3.1.12.9
EORTC QLQ-C30 Appetite Loss - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Worsening
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Baseline transfusion burden < 4 RBC units/8 weeks	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25	N	35	15
	Number of subjects with clinically meaningful worsening at Week 25	n	8	2
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful worsening at Week 25 (observed case)	%	8/35 (22.9%)	2/15 (13.3%)
		RR (95% CI)[a]	1.71 (0.41, 7.14)	
		p-value [a]	0.4590	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful worsening is defined as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≤ -10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global QoL domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 2 of 4

Table 14.2.18.7.3.1.12.9
EORTC QLQ-C30 Appetite Loss - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Worsening
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Baseline transfusion burden 4-5 RBC units/8 weeks	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25	N	31	16
	Number of subjects with clinically meaningful worsening at Week 25	n	8	2
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful worsening at Week 25 (observed case)	%	8/31 (25.8%)	2/16 (12.5%)
		RR (95% CI)[a]	2.06 (0.50, 8.60)	
		p-value [a]	0.3195	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful worsening is defined as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≤ -10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global QoL domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 3 of 4

Table 14.2.18.7.3.1.12.9
EORTC QLQ-C30 Appetite Loss - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Worsening
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics		Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Baseline transfusion burden ≥ 6 RBC units/8 weeks	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25		N	43	22
	Number of subjects with clinically meaningful worsening at Week 25		n	6	6
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful worsening at Week 25 (observed case)		%	6/43 (14.0%)	6/22 (27.3%)
		RR (95% CI)[a]		0.51 (0.19, 1.40)	
		p-value [a]		0.1927	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful worsening is defined as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≤ -10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global QoL domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 4 of 4

Table 14.2.18.7.3.1.12.9
EORTC QLQ-C30 Appetite Loss - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Worsening
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
	P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups	p-value [b]	0.1985	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful worsening is defined as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≤ -10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global QoL domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 1 of 4

Table 14.2.18.7.3.1.13.9
EORTC QLQ-C30 Constipation - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Worsening
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics		Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Baseline transfusion burden < 4 RBC units/8 weeks	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25		N	36	14
	Number of subjects with clinically meaningful worsening at Week 25		n	5	1
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful worsening at Week 25 (observed case)		%	5/36 (13.9%)	1/14 (7.1%)
		RR (95% CI)[a]		1.94 (0.25, 15.20)	
		p-value [a]		0.5262	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful worsening is defined as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≤ -10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global QoL domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 2 of 4

Table 14.2.18.7.3.1.13.9
EORTC QLQ-C30 Constipation - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Worsening
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Baseline transfusion burden 4-5 RBC units/8 weeks	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25	N	31	16
	Number of subjects with clinically meaningful worsening at Week 25	n	6	0
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful worsening at Week 25 (observed case)	%	6/31 (19.4%)	0/16 (0.0%)
		RR (95% CI)[a]	NE (NE, NE)	
		p-value [a]	NE	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful worsening is defined as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≤ -10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global QoL domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 3 of 4

Table 14.2.18.7.3.1.13.9
EORTC QLQ-C30 Constipation - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Worsening
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics		Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Baseline transfusion burden ≥ 6 RBC units/8 weeks	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25		N	43	23
	Number of subjects with clinically meaningful worsening at Week 25		n	4	4
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful worsening at Week 25 (observed case)		%	4/43 (9.3%)	4/23 (17.4%)
		RR (95% CI)[a]		0.53 (0.15, 1.94)	
		p-value [a]		0.3418	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful worsening is defined as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≤ -10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global QoL domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 4 of 4

Table 14.2.18.7.3.1.13.9
EORTC QLQ-C30 Constipation - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Worsening
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
	P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups	p-value [b]	0.2974	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful worsening is defined as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≤ -10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global QoL domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 1 of 4

Table 14.2.18.7.3.1.14.9
EORTC QLQ-C30 Diarrhea - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Worsening
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics		Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Baseline transfusion burden < 4 RBC units/8 weeks	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25		N	36	14
	Number of subjects with clinically meaningful worsening at Week 25		n	6	0
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful worsening at Week 25 (observed case)		%	6/36 (16.7%)	0/14 (0.0%)
		RR (95% CI)[a]		NE (NE, NE)	
		p-value [a]		NE	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful worsening is defined as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≤ -10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global QoL domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 2 of 4

Table 14.2.18.7.3.1.14.9
EORTC QLQ-C30 Diarrhea - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Worsening
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics		Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Baseline transfusion burden 4-5 RBC units/8 weeks	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25		N	31	16
	Number of subjects with clinically meaningful worsening at Week 25		n	5	0
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful worsening at Week 25 (observed case)		%	5/31 (16.1%)	0/16 (0.0%)
		RR (95% CI)[a]		NE (NE, NE)	
		p-value [a]		NE	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful worsening is defined as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≤ -10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global QoL domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 3 of 4

Table 14.2.18.7.3.1.14.9
EORTC QLQ-C30 Diarrhea - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Worsening
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics		Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Baseline transfusion burden ≥ 6 RBC units/8 weeks	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25		N	43	23
	Number of subjects with clinically meaningful worsening at Week 25		n	5	5
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful worsening at Week 25 (observed case)		%	5/43 (11.6%)	5/23 (21.7%)
		RR (95% CI)[a]		0.53 (0.17, 1.66)	
		p-value [a]		0.2784	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful worsening is defined as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≤ -10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global QoL domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 4 of 4

Table 14.2.18.7.3.1.14.9
EORTC QLQ-C30 Diarrhea - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Worsening
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
	P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups	p-value [b]	NE	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful worsening is defined as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≤ -10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global QoL domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 1 of 4

Table 14.2.18.7.3.1.15.9
EORTC QLQ-C30 Financial Difficulties - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Worsening
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics		Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Baseline transfusion burden < 4 RBC units/8 weeks	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25		N	36	14
	Number of subjects with clinically meaningful worsening at Week 25		n	5	2
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful worsening at Week 25 (observed case)		%	5/36 (13.9%)	2/14 (14.3%)
		RR (95% CI)[a]		0.97 (0.21, 4.44)	
		p-value [a]		0.9710	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful worsening is defined as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≤ -10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global QoL domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Table 14.2.18.7.3.1.15.9
EORTC QLQ-C30 Financial Difficulties – Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Worsening
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics		Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Baseline transfusion burden 4-5 RBC units/8 weeks	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25		N	29	16
	Number of subjects with clinically meaningful worsening at Week 25		n	2	0
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful worsening at Week 25 (observed case)		%	2/29 (6.9%)	0/16 (0.0%)
		RR (95% CI)[a]		NE (NE, NE)	
		p-value [a]		NE	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful worsening is defined as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≤ -10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global QoL domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30 Run Date: 29AUG2022

Table 14.2.18.7.3.1.15.9
EORTC QLQ-C30 Financial Difficulties – Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Worsening
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics		Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Baseline transfusion burden ≥ 6 RBC units/8 weeks	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25		N	43	23
	Number of subjects with clinically meaningful worsening at Week 25		n	3	4
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful worsening at Week 25 (observed case)		%	3/43 (7.0%)	4/23 (17.4%)
		RR (95% CI)[a]		0.40 (0.10, 1.64)	
		p-value [a]		0.2038	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful worsening is defined as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≤ -10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global QoL domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30 Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 4 of 4

Table 14.2.18.7.3.1.15.9
EORTC QLQ-C30 Financial Difficulties - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Worsening
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
	P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups	p-value [b]	0.4024	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful worsening is defined as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≤ -10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global QoL domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 1 of 4

Table 14.2.18.7.3.1.2.9
EORTC QLQ-C30 Physical Functioning – Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Worsening
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics		Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Baseline transfusion burden < 4 RBC units/8 weeks	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25		N	36	15
	Number of subjects with clinically meaningful worsening at Week 25		n	6	1
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful worsening at Week 25 (observed case)		%	6/36 (16.7%)	1/15 (6.7%)
		RR (95% CI)[a]		2.50 (0.33, 19.03)	
		p-value [a]		0.3762	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful worsening is defined as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≤ -10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global QoL domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Table 14.2.18.7.3.1.2.9
EORTC QLQ-C30 Physical Functioning - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Worsening
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Baseline transfusion burden 4-5 RBC units/8 weeks	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25	N	31	16
	Number of subjects with clinically meaningful worsening at Week 25	n	13	3
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful worsening at Week 25 (observed case)	%	13/31 (41.9%)	3/16 (18.8%)
		RR (95% CI)[a]	2.24 (0.74, 6.73)	
		p-value [a]	0.1518	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful worsening is defined as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≤ -10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global QoL domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30 Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 3 of 4

Table 14.2.18.7.3.1.2.9
EORTC QLQ-C30 Physical Functioning - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Worsening
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics		Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Baseline transfusion burden ≥ 6 RBC units/8 weeks	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25		N	43	23
	Number of subjects with clinically meaningful worsening at Week 25		n	15	3
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful worsening at Week 25 (observed case)		%	15/43 (34.9%)	3/23 (13.0%)
		RR (95% CI)[a]		2.67 (0.86, 8.29)	
		p-value [a]		0.0884	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful worsening is defined as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≤ -10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global QoL domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 4 of 4

Table 14.2.18.7.3.1.2.9
EORTC QLQ-C30 Physical Functioning - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Worsening
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
	P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups	p-value [b]	0.9754	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful worsening is defined as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≤ -10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global QoL domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 1 of 4

Table 14.2.18.7.3.1.3.9
EORTC QLQ-C30 Role Functioning - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Worsening
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics		Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Baseline transfusion burden < 4 RBC units/8 weeks	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25		N	36	15
	Number of subjects with clinically meaningful worsening at Week 25		n	10	4
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful worsening at Week 25 (observed case)		%	10/36 (27.8%)	4/15 (26.7%)
		RR (95% CI)[a]		1.04 (0.39, 2.81)	
		p-value [a]		0.9356	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful worsening is defined as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≤ -10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global QoL domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 2 of 4

Table 14.2.18.7.3.1.3.9
EORTC QLQ-C30 Role Functioning - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Worsening
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics		Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Baseline transfusion burden 4-5 RBC units/8 weeks	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25		N	31	16
	Number of subjects with clinically meaningful worsening at Week 25		n	8	5
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful worsening at Week 25 (observed case)		%	8/31 (25.8%)	5/16 (31.3%)
		RR (95% CI)[a]		0.83 (0.32, 2.12)	
		p-value [a]		0.6900	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful worsening is defined as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≤ -10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global QoL domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 3 of 4

Table 14.2.18.7.3.1.3.9
EORTC QLQ-C30 Role Functioning - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Worsening
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics		Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Baseline transfusion burden ≥ 6 RBC units/8 weeks	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25		N	43	23
	Number of subjects with clinically meaningful worsening at Week 25		n	17	10
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful worsening at Week 25 (observed case)		%	17/43 (39.5%)	10/23 (43.5%)
		RR (95% CI)[a]		0.91 (0.50, 1.65)	
		p-value [a]		0.7540	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful worsening is defined as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≤ -10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global QoL domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 4 of 4

Table 14.2.18.7.3.1.3.9
EORTC QLQ-C30 Role Functioning - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Worsening
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
	P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups	p-value [b]	0.9456	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful worsening is defined as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≤ -10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global QoL domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 1 of 4

Table 14.2.18.7.3.1.4.9
EORTC QLQ-C30 Cognitive Functioning - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Worsening
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics		Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Baseline transfusion burden < 4 RBC units/8 weeks	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25		N	36	14
	Number of subjects with clinically meaningful worsening at Week 25		n	7	5
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful worsening at Week 25 (observed case)		%	7/36 (19.4%)	5/14 (35.7%)
		RR (95% CI)[a]		0.54 (0.21, 1.43)	
		p-value [a]		0.2181	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful worsening is defined as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≤ -10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global QoL domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Table 14.2.18.7.3.1.4.9
EORTC QLQ-C30 Cognitive Functioning - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Worsening
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Baseline transfusion burden 4-5 RBC units/8 weeks	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25	N	31	16
	Number of subjects with clinically meaningful worsening at Week 25	n	8	4
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful worsening at Week 25 (observed case)	%	8/31 (25.8%)	4/16 (25.0%)
		RR (95% CI)[a]	1.03 (0.37, 2.91)	
		p-value [a]	0.9522	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful worsening is defined as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≤ -10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global QoL domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30 Run Date: 29AUG2022

Table 14.2.18.7.3.1.4.9
EORTC QLQ-C30 Cognitive Functioning - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Worsening
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics		Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Baseline transfusion burden ≥ 6 RBC units/8 weeks	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25		N	43	23
	Number of subjects with clinically meaningful worsening at Week 25		n	14	8
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful worsening at Week 25 (observed case)		%	14/43 (32.6%)	8/23 (34.8%)
		RR (95% CI)[a]		0.94 (0.46, 1.90)	
		p-value [a]		0.8544	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful worsening is defined as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≤ -10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global QoL domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30 Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation Cutoff Date: 26NOV2020
Protocol: ACE-536-MDS-001 Page 4 of 4

Table 14.2.18.7.3.1.4.9
EORTC QLQ-C30 Cognitive Functioning - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Worsening
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
	P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups	p-value [b]	0.6032	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful worsening is defined as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≤ -10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global QoL domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30 Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 1 of 4

Table 14.2.18.7.3.1.5.9
EORTC QLQ-C30 Emotional Functioning - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Worsening
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Baseline transfusion burden < 4 RBC units/8 weeks	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25	N	36	14
	Number of subjects with clinically meaningful worsening at Week 25	n	9	3
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful worsening at Week 25 (observed case)	%	9/36 (25.0%)	3/14 (21.4%)
		RR (95% CI)[a]	1.17 (0.37, 3.69)	
		p-value [a]	0.7930	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful worsening is defined as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≤ -10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global QoL domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 2 of 4

Table 14.2.18.7.3.1.5.9
EORTC QLQ-C30 Emotional Functioning - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Worsening
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics		Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Baseline transfusion burden 4-5 RBC units/8 weeks	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25		N	31	16
	Number of subjects with clinically meaningful worsening at Week 25		n	7	1
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful worsening at Week 25 (observed case)		%	7/31 (22.6%)	1/16 (6.3%)
		RR (95% CI)[a]		3.61 (0.49, 26.87)	
		p-value [a]		0.2096	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful worsening is defined as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≤ -10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global QoL domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 3 of 4

Table 14.2.18.7.3.1.5.9
EORTC QLQ-C30 Emotional Functioning - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Worsening
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics		Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Baseline transfusion burden ≥ 6 RBC units/8 weeks	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25		N	43	23
	Number of subjects with clinically meaningful worsening at Week 25		n	12	10
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful worsening at Week 25 (observed case)		%	12/43 (27.9%)	10/23 (43.5%)
		RR (95% CI)[a]		0.64 (0.33, 1.25)	
		p-value [a]		0.1941	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful worsening is defined as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≤ -10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global QoL domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 4 of 4

Table 14.2.18.7.3.1.5.9
EORTC QLQ-C30 Emotional Functioning - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Worsening
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
	P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups	p-value [b]	0.2272	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful worsening is defined as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≤ -10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global QoL domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 1 of 4

Table 14.2.18.7.3.1.6.9
EORTC QLQ-C30 Social Functioning – Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Worsening
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics		Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Baseline transfusion burden < 4 RBC units/8 weeks	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25		N	36	14
	Number of subjects with clinically meaningful worsening at Week 25		n	9	3
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful worsening at Week 25 (observed case)		%	9/36 (25.0%)	3/14 (21.4%)
		RR (95% CI)[a]		1.17 (0.37, 3.69)	
		p-value [a]		0.7930	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful worsening is defined as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≤ -10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global QoL domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 2 of 4

Table 14.2.18.7.3.1.6.9
EORTC QLQ-C30 Social Functioning - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Worsening
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics		Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Baseline transfusion burden 4-5 RBC units/8 weeks	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25		N	31	16
	Number of subjects with clinically meaningful worsening at Week 25		n	9	4
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful worsening at Week 25 (observed case)		%	9/31 (29.0%)	4/16 (25.0%)
		RR (95% CI)[a]		1.16 (0.42, 3.19)	
		p-value [a]		0.7720	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful worsening is defined as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≤ -10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global QoL domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 3 of 4

Table 14.2.18.7.3.1.6.9
EORTC QLQ-C30 Social Functioning - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Worsening
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Baseline transfusion burden ≥ 6 RBC units/8 weeks	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25	N	43	23
	Number of subjects with clinically meaningful worsening at Week 25	n	18	9
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful worsening at Week 25 (observed case)	%	18/43 (41.9%)	9/23 (39.1%)
		RR (95% CI)[a]	1.07 (0.58, 1.99)	
		p-value [a]	0.8311	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful worsening is defined as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≤ -10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global QoL domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 4 of 4

Table 14.2.18.7.3.1.6.9
EORTC QLQ-C30 Social Functioning - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Worsening
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
	P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups	p-value [b]	0.9860	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful worsening is defined as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≤ -10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global QoL domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 1 of 4

Table 14.2.18.7.3.1.7.9
EORTC QLQ-C30 Fatigue - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Worsening
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics		Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Baseline transfusion burden < 4 RBC units/8 weeks	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25		N	36	15
	Number of subjects with clinically meaningful worsening at Week 25		n	20	3
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful worsening at Week 25 (observed case)		%	20/36 (55.6%)	3/15 (20.0%)
		RR (95% CI)[a]		2.78 (0.97, 7.97)	
		p-value [a]		0.0573	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful worsening is defined as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≤ -10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global QoL domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 2 of 4

Table 14.2.18.7.3.1.7.9
EORTC QLQ-C30 Fatigue - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Worsening
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics		Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Baseline transfusion burden 4-5 RBC units/8 weeks	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25		N	31	16
	Number of subjects with clinically meaningful worsening at Week 25		n	13	4
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful worsening at Week 25 (observed case)		%	13/31 (41.9%)	4/16 (25.0%)
		RR (95% CI)[a]		1.68 (0.65, 4.31)	
		p-value [a]		0.2830	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful worsening is defined as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≤ -10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global QoL domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 3 of 4

Table 14.2.18.7.3.1.7.9
EORTC QLQ-C30 Fatigue - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Worsening
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics		Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Baseline transfusion burden ≥ 6 RBC units/8 weeks	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25		N	42	23
	Number of subjects with clinically meaningful worsening at Week 25		n	17	7
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful worsening at Week 25 (observed case)		%	17/42 (40.5%)	7/23 (30.4%)
		RR (95% CI)[a]		1.33 (0.65, 2.73)	
		p-value [a]		0.4367	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful worsening is defined as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≤ -10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global QoL domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 4 of 4

Table 14.2.18.7.3.1.7.9
EORTC QLQ-C30 Fatigue - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Worsening
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
	P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups	p-value [b]	0.5269	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful worsening is defined as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≤ -10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global QoL domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 1 of 4

Table 14.2.18.7.3.1.8.9
EORTC QLQ-C30 Nausea Vomiting - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Worsening
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics		Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Baseline transfusion burden < 4 RBC units/8 weeks	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25		N	36	15
	Number of subjects with clinically meaningful worsening at Week 25		n	7	1
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful worsening at Week 25 (observed case)		%	7/36 (19.4%)	1/15 (6.7%)
		RR (95% CI)[a]		2.92 (0.39, 21.70)	
		p-value [a]		0.2958	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful worsening is defined as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≤ -10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global QoL domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 2 of 4

Table 14.2.18.7.3.1.8.9
EORTC QLQ-C30 Nausea Vomiting - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Worsening
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Baseline transfusion burden 4-5 RBC units/8 weeks	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25	N	31	16
	Number of subjects with clinically meaningful worsening at Week 25	n	6	1
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful worsening at Week 25 (observed case)	%	6/31 (19.4%)	1/16 (6.3%)
		RR (95% CI)[a]	3.10 (0.41, 23.56)	
		p-value [a]	0.2749	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful worsening is defined as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≤ -10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global QoL domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 3 of 4

Table 14.2.18.7.3.1.8.9
EORTC QLQ-C30 Nausea Vomiting - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Worsening
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics		Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Baseline transfusion burden ≥ 6 RBC units/8 weeks	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25		N	43	23
	Number of subjects with clinically meaningful worsening at Week 25		n	4	5
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful worsening at Week 25 (observed case)		%	4/43 (9.3%)	5/23 (21.7%)
		RR (95% CI)[a]		0.43 (0.13, 1.44)	
		p-value [a]		0.1703	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful worsening is defined as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≤ -10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global QoL domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 4 of 4

Table 14.2.18.7.3.1.8.9
EORTC QLQ-C30 Nausea Vomiting - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Worsening
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
	P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups	p-value [b]	0.1249	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful worsening is defined as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≤ -10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global QoL domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 1 of 4

Table 14.2.18.7.3.1.9.9
EORTC QLQ-C30 Pain - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Worsening
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics		Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Baseline transfusion burden < 4 RBC units/8 weeks	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25		N	36	15
	Number of subjects with clinically meaningful worsening at Week 25		n	5	1
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful worsening at Week 25 (observed case)		%	5/36 (13.9%)	1/15 (6.7%)
		RR (95% CI)[a]		2.08 (0.27, 16.36)	
		p-value [a]		0.4851	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful worsening is defined as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≤ -10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global QoL domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 2 of 4

Table 14.2.18.7.3.1.9.9
EORTC QLQ-C30 Pain – Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Worsening
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics		Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Baseline transfusion burden 4-5 RBC units/8 weeks	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25		N	31	16
	Number of subjects with clinically meaningful worsening at Week 25		n	11	3
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful worsening at Week 25 (observed case)		%	11/31 (35.5%)	3/16 (18.8%)
		RR (95% CI)[a]		1.89 (0.61, 5.83)	
		p-value [a]		0.2664	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful worsening is defined as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≤ -10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global QoL domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 3 of 4

Table 14.2.18.7.3.1.9.9
EORTC QLQ-C30 Pain - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Worsening
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Baseline transfusion burden ≥ 6 RBC units/8 weeks	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25	N	42	23
	Number of subjects with clinically meaningful worsening at Week 25	n	11	10
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful worsening at Week 25 (observed case)	%	11/42 (26.2%)	10/23 (43.5%)
		RR (95% CI)[a]	0.60 (0.30, 1.20)	
		p-value [a]	0.1494	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful worsening is defined as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≤ -10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global QoL domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 4 of 4

Table 14.2.18.7.3.1.9.9
EORTC QLQ-C30 Pain - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Worsening
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
	P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups	p-value [b]	0.1642	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful worsening is defined as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≤ -10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global QoL domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 1 of 4

Table 14.2.18.7.3.1.1.12
EORTC QLQ-C30 Global QoL - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Worsening
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Baseline IPSS-R Very Low	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25	N	11	5
	Number of subjects with clinically meaningful worsening at Week 25	n	2	2
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful worsening at Week 25 (observed case)	%	2/11 (18.2%)	2/5 (40.0%)
		RR (95% CI)[a]	0.45 (0.09, 2.37)	
		p-value [a]	0.3491	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful worsening is defined as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≤ -10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global QoL domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 2 of 4

Table 14.2.18.7.3.1.1.12
EORTC QLQ-C30 Global QoL - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Worsening
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Baseline IPSS-R Low	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25	N	81	37
	Number of subjects with clinically meaningful worsening at Week 25	n	25	6
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful worsening at Week 25 (observed case)	%	25/81 (30.9%)	6/37 (16.2%)
		RR (95% CI)[a]	1.90 (0.85, 4.24)	
		p-value [a]	0.1156	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful worsening is defined as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≤ -10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global QoL domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 3 of 4

Table 14.2.18.7.3.1.1.12
EORTC QLQ-C30 Global QoL - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Worsening
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Baseline IPSS-R Intermediate	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25	N	18	11
	Number of subjects with clinically meaningful worsening at Week 25	n	6	3
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful worsening at Week 25 (observed case)	%	6/18 (33.3%)	3/11 (27.3%)
		RR (95% CI)[a]	1.22 (0.38, 3.92)	
		p-value [a]	0.7357	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful worsening is defined as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≤ -10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global QoL domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 4 of 4

Table 14.2.18.7.3.1.1.12
EORTC QLQ-C30 Global QoL - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Worsening
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
	P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups	p-value [b]	0.3014	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful worsening is defined as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≤ -10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global QoL domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 1 of 4

Table 14.2.18.7.3.1.10.12
EORTC QLQ-C30 Dyspnea - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Worsening
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics		Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Baseline IPSS-R Very Low	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25		N	11	5
	Number of subjects with clinically meaningful worsening at Week 25		n	2	1
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful worsening at Week 25 (observed case)		%	2/11 (18.2%)	1/5 (20.0%)
		RR (95% CI)[a]		0.91 (0.11, 7.84)	
		p-value [a]		0.9309	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful worsening is defined as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≤ -10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global QoL domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 2 of 4

Table 14.2.18.7.3.1.10.12
EORTC QLQ-C30 Dyspnea - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Worsening
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Baseline IPSS-R Low	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25	N	77	38
	Number of subjects with clinically meaningful worsening at Week 25	n	22	7
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful worsening at Week 25 (observed case)	%	22/77 (28.6%)	7/38 (18.4%)
		RR (95% CI)[a]	1.55 (0.73, 3.31)	
		p-value [a]	0.2555	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful worsening is defined as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≤ -10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global QoL domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 3 of 4

Table 14.2.18.7.3.1.10.12
EORTC QLQ-C30 Dyspnea - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Worsening
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics		Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Baseline IPSS-R Intermediate	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25		N	18	11
	Number of subjects with clinically meaningful worsening at Week 25		n	6	2
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful worsening at Week 25 (observed case)		%	6/18 (33.3%)	2/11 (18.2%)
		RR (95% CI)[a]		1.83 (0.45, 7.54)	
		p-value [a]		0.4007	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful worsening is defined as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≤ -10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global QoL domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 4 of 4

Table 14.2.18.7.3.1.10.12
EORTC QLQ-C30 Dyspnea - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Worsening
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
	P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups	p-value [b]	0.8658	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful worsening is defined as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≤ -10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global QoL domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 1 of 4

Table 14.2.18.7.3.1.11.12
EORTC QLQ-C30 Insomnia - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Worsening
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Baseline IPSS-R Very Low	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25	N	11	5
	Number of subjects with clinically meaningful worsening at Week 25	n	4	2
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful worsening at Week 25 (observed case)	%	4/11 (36.4%)	2/5 (40.0%)
		RR (95% CI)[a]	0.91 (0.24, 3.43)	
		p-value [a]	0.8881	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful worsening is defined as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≤ -10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global QoL domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 2 of 4

Table 14.2.18.7.3.1.11.12
EORTC QLQ-C30 Insomnia - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Worsening
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Baseline IPSS-R Low	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25	N	79	38
	Number of subjects with clinically meaningful worsening at Week 25	n	13	11
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful worsening at Week 25 (observed case)	%	13/79 (16.5%)	11/38 (28.9%)
		RR (95% CI)[a]	0.57 (0.28, 1.15)	
		p-value [a]	0.1156	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful worsening is defined as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≤ -10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global QoL domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 3 of 4

Table 14.2.18.7.3.1.11.12
EORTC QLQ-C30 Insomnia - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Worsening
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Baseline IPSS-R Intermediate	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25	N	18	11
	Number of subjects with clinically meaningful worsening at Week 25	n	2	5
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful worsening at Week 25 (observed case)	%	2/18 (11.1%)	5/11 (45.5%)
		RR (95% CI)[a]	0.24 (0.06, 1.05)	
		p-value [a]	0.0583	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful worsening is defined as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≤ -10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global QoL domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 4 of 4

Table 14.2.18.7.3.1.11.12
EORTC QLQ-C30 Insomnia - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Worsening
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
	P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups	p-value [b]	0.4178	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful worsening is defined as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≤ -10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global QoL domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 1 of 4

Table 14.2.18.7.3.1.12.12
EORTC QLQ-C30 Appetite Loss - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Worsening
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics		Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Baseline IPSS-R Very Low	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25		N	11	5
	Number of subjects with clinically meaningful worsening at Week 25		n	3	1
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful worsening at Week 25 (observed case)		%	3/11 (27.3%)	1/5 (20.0%)
		RR (95% CI)[a]		1.36 (0.18, 10.09)	
		p-value [a]		0.7613	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful worsening is defined as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≤ -10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global QoL domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 2 of 4

Table 14.2.18.7.3.1.12.12
EORTC QLQ-C30 Appetite Loss - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Worsening
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Baseline IPSS-R Low	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25	N	80	38
	Number of subjects with clinically meaningful worsening at Week 25	n	17	6
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful worsening at Week 25 (observed case)	%	17/80 (21.3%)	6/38 (15.8%)
		RR (95% CI)[a]	1.35 (0.58, 3.14)	
		p-value [a]	0.4918	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful worsening is defined as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≤ -10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global QoL domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 3 of 4

Table 14.2.18.7.3.1.12.12
EORTC QLQ-C30 Appetite Loss - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Worsening
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Baseline IPSS-R Intermediate	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25	N	18	10
	Number of subjects with clinically meaningful worsening at Week 25	n	2	3
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful worsening at Week 25 (observed case)	%	2/18 (11.1%)	3/10 (30.0%)
		RR (95% CI)[a]	0.37 (0.07, 1.86)	
		p-value [a]	0.2276	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful worsening is defined as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≤ -10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global QoL domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 4 of 4

Table 14.2.18.7.3.1.12.12
EORTC QLQ-C30 Appetite Loss - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Worsening
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
	P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups	p-value [b]	0.3684	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful worsening is defined as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≤ -10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global QoL domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 1 of 4

Table 14.2.18.7.3.1.13.12
EORTC QLQ-C30 Constipation - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Worsening
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics		Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Baseline IPSS-R Very Low	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25		N	11	5
	Number of subjects with clinically meaningful worsening at Week 25			0	0
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful worsening at Week 25 (observed case)		%	0/11 (0.0%)	0/5 (0.0%)
		RR (95% CI)[a]		NE (NE, NE)	
		p-value [a]		NE	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful worsening is defined as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≤ -10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global QoL domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 2 of 4

Table 14.2.18.7.3.1.13.12
EORTC QLQ-C30 Constipation - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Worsening
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Baseline IPSS-R Low	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25	N	81	37
	Number of subjects with clinically meaningful worsening at Week 25	n	12	5
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful worsening at Week 25 (observed case)	%	12/81 (14.8%)	5/37 (13.5%)
		RR (95% CI)[a]	1.10 (0.42, 2.89)	
		p-value [a]	0.8523	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful worsening is defined as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≤ -10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global QoL domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 3 of 4

Table 14.2.18.7.3.1.13.12
EORTC QLQ-C30 Constipation - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Worsening
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics		Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Baseline IPSS-R Intermediate	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25		N	18	11
	Number of subjects with clinically meaningful worsening at Week 25		n	3	0
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful worsening at Week 25 (observed case)		%	3/18 (16.7%)	0/11 (0.0%)
		RR (95% CI)[a]		NE (NE, NE)	
		p-value [a]		NE	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful worsening is defined as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≤ -10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global QoL domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 4 of 4

Table 14.2.18.7.3.1.13.12
EORTC QLQ-C30 Constipation - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Worsening
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
	P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups	p-value [b]	NE	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful worsening is defined as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≤ -10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global QoL domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 1 of 4

Table 14.2.18.7.3.1.14.12
EORTC QLQ-C30 Diarrhea - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Worsening
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics		Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Baseline IPSS-R Very Low	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25		N	11	5
	Number of subjects with clinically meaningful worsening at Week 25		n	1	0
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful worsening at Week 25 (observed case)		%	1/11 (9.1%)	0/5 (0.0%)
		RR (95% CI)[a]		NE (NE, NE)	
		p-value [a]		NE	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful worsening is defined as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≤ -10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global QoL domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 2 of 4

Table 14.2.18.7.3.1.14.12
EORTC QLQ-C30 Diarrhea - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Worsening
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Baseline IPSS-R Low	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25	N	81	37
	Number of subjects with clinically meaningful worsening at Week 25	n	14	3
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful worsening at Week 25 (observed case)	%	14/81 (17.3%)	3/37 (8.1%)
		RR (95% CI)[a]	2.13 (0.65, 6.97)	
		p-value [a]	0.2105	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful worsening is defined as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≤ -10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global QoL domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 3 of 4

Table 14.2.18.7.3.1.14.12
EORTC QLQ-C30 Diarrhea - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Worsening
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Baseline IPSS-R Intermediate	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25	N	18	11
	Number of subjects with clinically meaningful worsening at Week 25	n	1	2
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful worsening at Week 25 (observed case)	%	1/18 (5.6%)	2/11 (18.2%)
		RR (95% CI)[a]	0.31 (0.03, 2.99)	
		p-value [a]	0.3082	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful worsening is defined as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≤ -10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global QoL domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 4 of 4

Table 14.2.18.7.3.1.14.12
EORTC QLQ-C30 Diarrhea - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Worsening
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
	P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups	p-value [b]	0.1384	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful worsening is defined as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≤ -10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global QoL domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 1 of 4

Table 14.2.18.7.3.1.15.12
EORTC QLQ-C30 Financial Difficulties - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Worsening
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics		Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Baseline IPSS-R Very Low	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25		N	11	5
	Number of subjects with clinically meaningful worsening at Week 25		n	1	2
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful worsening at Week 25 (observed case)		%	1/11 (9.1%)	2/5 (40.0%)
		RR (95% CI)[a]		0.23 (0.03, 1.96)	
		p-value [a]		0.1778	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful worsening is defined as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≤ -10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global QoL domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 2 of 4

Table 14.2.18.7.3.1.15.12
EORTC QLQ-C30 Financial Difficulties - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Worsening
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Baseline IPSS-R Low	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25	N	79	37
	Number of subjects with clinically meaningful worsening at Week 25	n	7	2
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful worsening at Week 25 (observed case)	%	7/79 (8.9%)	2/37 (5.4%)
		RR (95% CI)[a]	1.64 (0.36, 7.51)	
		p-value [a]	0.5245	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful worsening is defined as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≤ -10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global QoL domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 3 of 4

Table 14.2.18.7.3.1.15.12
EORTC QLQ-C30 Financial Difficulties - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Worsening
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Baseline IPSS-R Intermediate	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25	N	18	11
	Number of subjects with clinically meaningful worsening at Week 25	n	2	2
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful worsening at Week 25 (observed case)	%	2/18 (11.1%)	2/11 (18.2%)
		RR (95% CI)[a]	0.61 (0.10, 3.74)	
		p-value [a]	0.5940	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful worsening is defined as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≤ -10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global QoL domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 4 of 4

Table 14.2.18.7.3.1.15.12
EORTC QLQ-C30 Financial Difficulties - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Worsening
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
	P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups	p-value [b]	0.3262	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful worsening is defined as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≤ -10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global QoL domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 1 of 4

Table 14.2.18.7.3.1.2.12
EORTC QLQ-C30 Physical Functioning – Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Worsening
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Baseline IPSS-R Very Low	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25	N	11	5
	Number of subjects with clinically meaningful worsening at Week 25	n	4	2
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful worsening at Week 25 (observed case)	%	4/11 (36.4%)	2/5 (40.0%)
		RR (95% CI)[a]	0.91 (0.24, 3.43)	
		p-value [a]	0.8881	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful worsening is defined as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≤ -10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global QoL domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 2 of 4

Table 14.2.18.7.3.1.2.12
EORTC QLQ-C30 Physical Functioning - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Worsening
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Baseline IPSS-R Low	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25	N	81	38
	Number of subjects with clinically meaningful worsening at Week 25	n	25	5
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful worsening at Week 25 (observed case)	%	25/81 (30.9%)	5/38 (13.2%)
		RR (95% CI)[a]	2.35 (0.97, 5.65)	
		p-value [a]	0.0574	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful worsening is defined as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≤ -10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global QoL domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 3 of 4

Table 14.2.18.7.3.1.2.12
EORTC QLQ-C30 Physical Functioning - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Worsening
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Baseline IPSS-R Intermediate	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25	N	18	11
	Number of subjects with clinically meaningful worsening at Week 25	n	5	0
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful worsening at Week 25 (observed case)	%	5/18 (27.8%)	0/11 (0.0%)
		RR (95% CI)[a]	NE (NE, NE)	
		p-value [a]	NE	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful worsening is defined as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≤ -10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global QoL domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 4 of 4

Table 14.2.18.7.3.1.2.12
EORTC QLQ-C30 Physical Functioning - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Worsening
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
	P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups	p-value [b]	0.2435	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful worsening is defined as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≤ -10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global QoL domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 1 of 4

Table 14.2.18.7.3.1.3.12
EORTC QLQ-C30 Role Functioning - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Worsening
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics		Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Baseline IPSS-R Very Low	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25		N	11	5
	Number of subjects with clinically meaningful worsening at Week 25		n	6	3
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful worsening at Week 25 (observed case)		%	6/11 (54.5%)	3/5 (60.0%)
		RR (95% CI)[a]		0.91 (0.37, 2.23)	
		p-value [a]		0.8349	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful worsening is defined as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≤ -10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global QoL domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 2 of 4

Table 14.2.18.7.3.1.3.12
EORTC QLQ-C30 Role Functioning - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Worsening
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Baseline IPSS-R Low	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25	N	81	38
	Number of subjects with clinically meaningful worsening at Week 25	n	24	14
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful worsening at Week 25 (observed case)	%	24/81 (29.6%)	14/38 (36.8%)
		RR (95% CI)[a]	0.80 (0.47, 1.37)	
		p-value [a]	0.4245	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful worsening is defined as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≤ -10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global QoL domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 3 of 4

Table 14.2.18.7.3.1.3.12
EORTC QLQ-C30 Role Functioning - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Worsening
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Baseline IPSS-R Intermediate	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25	N	18	11
	Number of subjects with clinically meaningful worsening at Week 25	n	5	2
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful worsening at Week 25 (observed case)	%	5/18 (27.8%)	2/11 (18.2%)
		RR (95% CI)[a]	1.53 (0.36, 6.57)	
		p-value [a]	0.5689	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful worsening is defined as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≤ -10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global QoL domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 4 of 4

Table 14.2.18.7.3.1.3.12
EORTC QLQ-C30 Role Functioning - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Worsening
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
	P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups	p-value [b]	0.7176	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful worsening is defined as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≤ -10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global QoL domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 1 of 4

Table 14.2.18.7.3.1.4.12
EORTC QLQ-C30 Cognitive Functioning - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Worsening
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics		Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Baseline IPSS-R Very Low	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25		N	11	5
	Number of subjects with clinically meaningful worsening at Week 25		n	3	2
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful worsening at Week 25 (observed case)		%	3/11 (27.3%)	2/5 (40.0%)
		RR (95% CI)[a]		0.68 (0.16, 2.89)	
		p-value [a]		0.6030	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful worsening is defined as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≤ -10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global QoL domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 2 of 4

Table 14.2.18.7.3.1.4.12
EORTC QLQ-C30 Cognitive Functioning - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Worsening
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Baseline IPSS-R Low	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25	N	81	37
	Number of subjects with clinically meaningful worsening at Week 25	n	21	12
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful worsening at Week 25 (observed case)	%	21/81 (25.9%)	12/37 (32.4%)
		RR (95% CI)[a]	0.80 (0.44, 1.45)	
		p-value [a]	0.4593	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful worsening is defined as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≤ -10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global QoL domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 3 of 4

Table 14.2.18.7.3.1.4.12
EORTC QLQ-C30 Cognitive Functioning - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Worsening
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Baseline IPSS-R Intermediate	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25	N	18	11
	Number of subjects with clinically meaningful worsening at Week 25	n	5	3
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful worsening at Week 25 (observed case)	%	5/18 (27.8%)	3/11 (27.3%)
		RR (95% CI)[a]	1.02 (0.30, 3.45)	
		p-value [a]	0.9765	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful worsening is defined as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≤ -10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global QoL domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 4 of 4

Table 14.2.18.7.3.1.4.12
EORTC QLQ-C30 Cognitive Functioning - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Worsening
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
	P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups	p-value [b]	0.9089	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful worsening is defined as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≤ -10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global QoL domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 1 of 4

Table 14.2.18.7.3.1.5.12
EORTC QLQ-C30 Emotional Functioning - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Worsening
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics		Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Baseline IPSS-R Very Low	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25		N	11	5
	Number of subjects with clinically meaningful worsening at Week 25		n	2	3
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful worsening at Week 25 (observed case)		%	2/11 (18.2%)	3/5 (60.0%)
		RR (95% CI)[a]		0.30 (0.07, 1.28)	
		p-value [a]		0.1050	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful worsening is defined as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≤ -10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global QoL domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 2 of 4

Table 14.2.18.7.3.1.5.12
EORTC QLQ-C30 Emotional Functioning - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Worsening
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Baseline IPSS-R Low	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25	N	81	37
	Number of subjects with clinically meaningful worsening at Week 25	n	19	9
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful worsening at Week 25 (observed case)	%	19/81 (23.5%)	9/37 (24.3%)
		RR (95% CI)[a]	0.96 (0.48, 1.92)	
		p-value [a]	0.9180	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful worsening is defined as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≤ -10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global QoL domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 3 of 4

Table 14.2.18.7.3.1.5.12
EORTC QLQ-C30 Emotional Functioning - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Worsening
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Baseline IPSS-R Intermediate	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25	N	18	11
	Number of subjects with clinically meaningful worsening at Week 25	n	7	2
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful worsening at Week 25 (observed case)	%	7/18 (38.9%)	2/11 (18.2%)
		RR (95% CI)[a]	2.14 (0.54, 8.51)	
		p-value [a]	0.2805	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful worsening is defined as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≤ -10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global QoL domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 4 of 4

Table 14.2.18.7.3.1.5.12
EORTC QLQ-C30 Emotional Functioning - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Worsening
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
	P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups	p-value [b]	0.1553	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful worsening is defined as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≤ -10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global QoL domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 1 of 4

Table 14.2.18.7.3.1.6.12
EORTC QLQ-C30 Social Functioning – Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Worsening
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Baseline IPSS-R Very Low	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25	N	11	5
	Number of subjects with clinically meaningful worsening at Week 25	n	4	1
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful worsening at Week 25 (observed case)	%	4/11 (36.4%)	1/5 (20.0%)
		RR (95% CI)[a]	1.82 (0.27, 12.39)	
		p-value [a]	0.5416	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful worsening is defined as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≤ -10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global QoL domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 2 of 4

Table 14.2.18.7.3.1.6.12
EORTC QLQ-C30 Social Functioning - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Worsening
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Baseline IPSS-R Low	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25	N	81	37
	Number of subjects with clinically meaningful worsening at Week 25	n	27	12
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful worsening at Week 25 (observed case)	%	27/81 (33.3%)	12/37 (32.4%)
		RR (95% CI)[a]	1.03 (0.59, 1.80)	
		p-value [a]	0.9233	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful worsening is defined as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≤ -10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global QoL domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 3 of 4

Table 14.2.18.7.3.1.6.12
EORTC QLQ-C30 Social Functioning - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Worsening
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Baseline IPSS-R Intermediate	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25	N	18	11
	Number of subjects with clinically meaningful worsening at Week 25	n	5	3
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful worsening at Week 25 (observed case)	%	5/18 (27.8%)	3/11 (27.3%)
		RR (95% CI)[a]	1.02 (0.30, 3.45)	
		p-value [a]	0.9765	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful worsening is defined as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≤ -10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global QoL domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 4 of 4

Table 14.2.18.7.3.1.6.12
EORTC QLQ-C30 Social Functioning - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Worsening
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
	P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups	p-value [b]	0.8525	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful worsening is defined as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≤ -10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global QoL domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 1 of 4

Table 14.2.18.7.3.1.7.12
EORTC QLQ-C30 Fatigue - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Worsening
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Baseline IPSS-R Very Low	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25	N	11	5
	Number of subjects with clinically meaningful worsening at Week 25	n	5	2
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful worsening at Week 25 (observed case)	%	5/11 (45.5%)	2/5 (40.0%)
		RR (95% CI)[a]	1.14 (0.32, 3.98)	
		p-value [a]	0.8416	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful worsening is defined as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≤ -10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global QoL domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 2 of 4

Table 14.2.18.7.3.1.7.12
EORTC QLQ-C30 Fatigue - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Worsening
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Baseline IPSS-R Low	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25	N	80	38
	Number of subjects with clinically meaningful worsening at Week 25	n	35	10
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful worsening at Week 25 (observed case)	%	35/80 (43.8%)	10/38 (26.3%)
		RR (95% CI)[a]	1.66 (0.92, 2.99)	
		p-value [a]	0.0898	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful worsening is defined as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≤ -10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global QoL domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 3 of 4

Table 14.2.18.7.3.1.7.12
EORTC QLQ-C30 Fatigue - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Worsening
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Baseline IPSS-R Intermediate	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25	N	18	11
	Number of subjects with clinically meaningful worsening at Week 25	n	10	2
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful worsening at Week 25 (observed case)	%	10/18 (55.6%)	2/11 (18.2%)
		RR (95% CI)[a]	3.06 (0.82, 11.44)	
		p-value [a]	0.0972	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful worsening is defined as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≤ -10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global QoL domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 4 of 4

Table 14.2.18.7.3.1.7.12
EORTC QLQ-C30 Fatigue - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Worsening
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
	P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups	p-value [b]	0.5599	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful worsening is defined as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≤ -10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global QoL domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 1 of 4

Table 14.2.18.7.3.1.8.12
EORTC QLQ-C30 Nausea Vomiting - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Worsening
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Baseline IPSS-R Very Low	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25	N	11	5
	Number of subjects with clinically meaningful worsening at Week 25	n	1	2
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful worsening at Week 25 (observed case)	%	1/11 (9.1%)	2/5 (40.0%)
		RR (95% CI)[a]	0.23 (0.03, 1.96)	
		p-value [a]	0.1778	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful worsening is defined as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≤ -10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global QoL domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 2 of 4

Table 14.2.18.7.3.1.8.12
EORTC QLQ-C30 Nausea Vomiting - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Worsening
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Baseline IPSS-R Low	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25	N	81	38
	Number of subjects with clinically meaningful worsening at Week 25	n	14	4
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful worsening at Week 25 (observed case)	%	14/81 (17.3%)	4/38 (10.5%)
		RR (95% CI)[a]	1.64 (0.58, 4.66)	
		p-value [a]	0.3510	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful worsening is defined as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≤ -10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global QoL domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 3 of 4

Table 14.2.18.7.3.1.8.12
EORTC QLQ-C30 Nausea Vomiting - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Worsening
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Baseline IPSS-R Intermediate	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25	N	18	11
	Number of subjects with clinically meaningful worsening at Week 25	n	2	1
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful worsening at Week 25 (observed case)	%	2/18 (11.1%)	1/11 (9.1%)
		RR (95% CI)[a]	1.22 (0.12, 11.95)	
		p-value [a]	0.8631	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful worsening is defined as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≤ -10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global QoL domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 4 of 4

Table 14.2.18.7.3.1.8.12
EORTC QLQ-C30 Nausea Vomiting - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Worsening
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
	P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups	p-value [b]	0.2691	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful worsening is defined as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≤ -10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global QoL domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 1 of 4

Table 14.2.18.7.3.1.9.12
EORTC QLQ-C30 Pain - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Worsening
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics		Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Baseline IPSS-R Very Low	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25		N	11	5
	Number of subjects with clinically meaningful worsening at Week 25		n	2	3
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful worsening at Week 25 (observed case)		%	2/11 (18.2%)	3/5 (60.0%)
		RR (95% CI)[a]		0.30 (0.07, 1.28)	
		p-value [a]		0.1050	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful worsening is defined as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≤ -10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global QoL domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 2 of 4

Table 14.2.18.7.3.1.9.12
EORTC QLQ-C30 Pain - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Worsening
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics		Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Baseline IPSS-R Low	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25		N	80	38
	Number of subjects with clinically meaningful worsening at Week 25		n	20	8
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful worsening at Week 25 (observed case)		%	20/80 (25.0%)	8/38 (21.1%)
		RR (95% CI)[a]		1.19 (0.58, 2.45)	
		p-value [a]		0.6414	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful worsening is defined as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≤ -10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global QoL domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 3 of 4

Table 14.2.18.7.3.1.9.12
EORTC QLQ-C30 Pain - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Worsening
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics		Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Baseline IPSS-R Intermediate	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25		N	18	11
	Number of subjects with clinically meaningful worsening at Week 25		n	5	3
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful worsening at Week 25 (observed case)		%	5/18 (27.8%)	3/11 (27.3%)
		RR (95% CI)[a]		1.02 (0.30, 3.45)	
		p-value [a]		0.9765	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful worsening is defined as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≤ -10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global QoL domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 4 of 4

Table 14.2.18.7.3.1.9.12
EORTC QLQ-C30 Pain - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Worsening
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
	P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups	p-value [b]	0.2493	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful worsening is defined as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≤ -10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global QoL domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 1 of 4

Table 14.2.18.7.3.1.1.13
EORTC QLQ-C30 Global QoL - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Worsening
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Baseline platelet count < 100 x 10^9/L	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25	N	7	5
	Number of subjects with clinically meaningful worsening at Week 25	n	3	1
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful worsening at Week 25 (observed case)	%	3/7 (42.9%)	1/5 (20.0%)
		RR (95% CI)[a]	2.14 (0.30, 15.07)	
		p-value [a]	0.4438	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful worsening is defined as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≤ -10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global QoL domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 2 of 4

Table 14.2.18.7.3.1.1.13
EORTC QLQ-C30 Global QoL - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Worsening
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Baseline platelet count 100-400 x 10^9/L	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25	N	90	42
	Number of subjects with clinically meaningful worsening at Week 25	n	28	10
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful worsening at Week 25 (observed case)	%	28/90 (31.1%)	10/42 (23.8%)
		RR (95% CI)[a]	1.31 (0.70, 2.43)	
		p-value [a]	0.3995	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful worsening is defined as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≤ -10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global QoL domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 3 of 4

Table 14.2.18.7.3.1.1.13
EORTC QLQ-C30 Global QoL - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Worsening
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Baseline platelet count > 400 x 10^9/L	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25	N	13	6
	Number of subjects with clinically meaningful worsening at Week 25	n	2	0
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful worsening at Week 25 (observed case)	%	2/13 (15.4%)	0/6 (0.0%)
		RR (95% CI)[a]	NE (NE, NE)	
		p-value [a]	NE	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful worsening is defined as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≤ -10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global QoL domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 4 of 4

Table 14.2.18.7.3.1.1.13
EORTC QLQ-C30 Global QoL - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Worsening
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
	P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups	p-value [b]	0.6358	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful worsening is defined as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≤ -10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global QoL domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 1 of 4

Table 14.2.18.7.3.1.10.13
EORTC QLQ-C30 Dyspnea - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Worsening
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics		Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Baseline platelet count < 100 x 10^9/L	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25		N	7	5
	Number of subjects with clinically meaningful worsening at Week 25		n	1	1
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful worsening at Week 25 (observed case)		%	1/7 (14.3%)	1/5 (20.0%)
		RR (95% CI)[a]		0.71 (0.06, 8.90)	
		p-value [a]		0.7938	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful worsening is defined as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≤ -10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global QoL domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 2 of 4

Table 14.2.18.7.3.1.10.13
EORTC QLQ-C30 Dyspnea - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Worsening
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics		Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Baseline platelet count 100-400 x 10^9/L	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25		N	86	42
	Number of subjects with clinically meaningful worsening at Week 25		n	26	9
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful worsening at Week 25 (observed case)		%	26/86 (30.2%)	9/42 (21.4%)
		RR (95% CI)[a]		1.41 (0.73, 2.74)	
		p-value [a]		0.3083	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful worsening is defined as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≤ -10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global QoL domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 3 of 4

Table 14.2.18.7.3.1.10.13
EORTC QLQ-C30 Dyspnea - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Worsening
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics		Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Baseline platelet count > 400 x 10^9/L	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25		N	13	7
	Number of subjects with clinically meaningful worsening at Week 25		n	3	0
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful worsening at Week 25 (observed case)		%	3/13 (23.1%)	0/7 (0.0%)
		RR (95% CI)[a]		NE (NE, NE)	
		p-value [a]		NE	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful worsening is defined as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≤ -10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global QoL domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 4 of 4

Table 14.2.18.7.3.1.10.13
EORTC QLQ-C30 Dyspnea - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Worsening
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
	P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups	p-value [b]	0.6090	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful worsening is defined as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≤ -10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global QoL domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 1 of 4

Table 14.2.18.7.3.1.11.13
EORTC QLQ-C30 Insomnia - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Worsening
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics		Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Baseline platelet count < 100 x 10^9/L	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25		N	7	5
	Number of subjects with clinically meaningful worsening at Week 25		n	0	1
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful worsening at Week 25 (observed case)		%	0/7 (0.0%)	1/5 (20.0%)
		RR (95% CI)[a]		0.00 (NE, NE)	
		p-value [a]		NE	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful worsening is defined as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≤ -10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global QoL domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 2 of 4

Table 14.2.18.7.3.1.11.13
EORTC QLQ-C30 Insomnia - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Worsening
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Baseline platelet count 100-400 x 10^9/L	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25	N	88	42
	Number of subjects with clinically meaningful worsening at Week 25	n	16	15
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful worsening at Week 25 (observed case)	%	16/88 (18.2%)	15/42 (35.7%)
		RR (95% CI)[a]	0.51 (0.28, 0.93)	
		p-value [a]	0.0277	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful worsening is defined as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≤ -10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global QoL domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 3 of 4

Table 14.2.18.7.3.1.11.13
EORTC QLQ-C30 Insomnia - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Worsening
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Baseline platelet count > 400 x 10^9/L	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25	N	13	7
	Number of subjects with clinically meaningful worsening at Week 25	n	3	2
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful worsening at Week 25 (observed case)	%	3/13 (23.1%)	2/7 (28.6%)
		RR (95% CI)[a]	0.81 (0.17, 3.75)	
		p-value [a]	0.7851	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful worsening is defined as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≤ -10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global QoL domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 4 of 4

Table 14.2.18.7.3.1.11.13
EORTC QLQ-C30 Insomnia - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Worsening
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
	P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups	p-value [b]	0.5832	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful worsening is defined as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≤ -10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global QoL domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 1 of 4

Table 14.2.18.7.3.1.12.13
EORTC QLQ-C30 Appetite Loss - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Worsening
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics		Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Baseline platelet count < 100 x 10^9/L	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25		N	7	5
	Number of subjects with clinically meaningful worsening at Week 25		n	1	1
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful worsening at Week 25 (observed case)		%	1/7 (14.3%)	1/5 (20.0%)
		RR (95% CI)[a]		0.71 (0.06, 8.90)	
		p-value [a]		0.7938	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful worsening is defined as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≤ -10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global QoL domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 2 of 4

Table 14.2.18.7.3.1.12.13
EORTC QLQ-C30 Appetite Loss - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Worsening
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics		Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Baseline platelet count 100-400 x 10^9/L	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25		N	89	41
	Number of subjects with clinically meaningful worsening at Week 25		n	17	7
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful worsening at Week 25 (observed case)		%	17/89 (19.1%)	7/41 (17.1%)
		RR (95% CI)[a]		1.12 (0.50, 2.49)	
		p-value [a]		0.7830	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful worsening is defined as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≤ -10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global QoL domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 3 of 4

Table 14.2.18.7.3.1.12.13
EORTC QLQ-C30 Appetite Loss - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Worsening
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics		Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Baseline platelet count > 400 x 10^9/L	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25		N	13	7
	Number of subjects with clinically meaningful worsening at Week 25		n	4	2
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful worsening at Week 25 (observed case)		%	4/13 (30.8%)	2/7 (28.6%)
		RR (95% CI)[a]		1.08 (0.26, 4.49)	
		p-value [a]		0.9189	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful worsening is defined as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≤ -10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global QoL domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 4 of 4

Table 14.2.18.7.3.1.12.13
EORTC QLQ-C30 Appetite Loss - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Worsening
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
	P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups	p-value [b]	0.9463	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful worsening is defined as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≤ -10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global QoL domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 1 of 4

Table 14.2.18.7.3.1.13.13
EORTC QLQ-C30 Constipation - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Worsening
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics		Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Baseline platelet count < 100 x 10^9/L	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25		N	7	5
	Number of subjects with clinically meaningful worsening at Week 25		n	0	1
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful worsening at Week 25 (observed case)		%	0/7 (0.0%)	1/5 (20.0%)
		RR (95% CI)[a]		0.00 (NE, NE)	
		p-value [a]		NE	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful worsening is defined as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≤ -10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global QoL domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 2 of 4

Table 14.2.18.7.3.1.13.13
EORTC QLQ-C30 Constipation - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Worsening
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics		Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Baseline platelet count 100-400 x 10^9/L	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25		N	90	42
	Number of subjects with clinically meaningful worsening at Week 25		n	14	4
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful worsening at Week 25 (observed case)		%	14/90 (15.6%)	4/42 (9.5%)
		RR (95% CI)[a]		1.63 (0.57, 4.66)	
		p-value [a]		0.3594	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful worsening is defined as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≤ -10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global QoL domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 3 of 4

Table 14.2.18.7.3.1.13.13
EORTC QLQ-C30 Constipation - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Worsening
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Baseline platelet count > 400 x 10^9/L	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25	N	13	6
	Number of subjects with clinically meaningful worsening at Week 25	n	1	0
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful worsening at Week 25 (observed case)	%	1/13 (7.7%)	0/6 (0.0%)
		RR (95% CI)[a]	NE (NE, NE)	
		p-value [a]	NE	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful worsening is defined as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≤ -10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global QoL domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 4 of 4

Table 14.2.18.7.3.1.13.13
EORTC QLQ-C30 Constipation - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Worsening
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
	P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups	p-value [b]	NE	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful worsening is defined as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≤ -10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global QoL domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 1 of 4

Table 14.2.18.7.3.1.14.13
EORTC QLQ-C30 Diarrhea - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Worsening
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics		Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Baseline platelet count < 100 x 10^9/L	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25		N	7	5
	Number of subjects with clinically meaningful worsening at Week 25		n	1	0
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful worsening at Week 25 (observed case)		%	1/7 (14.3%)	0/5 (0.0%)
		RR (95% CI)[a]		NE (NE, NE)	
		p-value [a]		NE	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful worsening is defined as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≤ -10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global QoL domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 2 of 4

Table 14.2.18.7.3.1.14.13
EORTC QLQ-C30 Diarrhea - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Worsening
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Baseline platelet count 100-400 x 10^9/L	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25	N	90	42
	Number of subjects with clinically meaningful worsening at Week 25	n	13	4
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful worsening at Week 25 (observed case)	%	13/90 (14.4%)	4/42 (9.5%)
		RR (95% CI)[a]	1.52 (0.53, 4.37)	
		p-value [a]	0.4408	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful worsening is defined as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≤ -10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global QoL domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 3 of 4

Table 14.2.18.7.3.1.14.13
EORTC QLQ-C30 Diarrhea - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Worsening
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Baseline platelet count > 400 x 10^9/L	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25	N	13	6
	Number of subjects with clinically meaningful worsening at Week 25	n	2	1
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful worsening at Week 25 (observed case)	%	2/13 (15.4%)	1/6 (16.7%)
		RR (95% CI)[a]	0.92 (0.10, 8.31)	
		p-value [a]	0.9431	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful worsening is defined as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≤ -10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global QoL domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 4 of 4

Table 14.2.18.7.3.1.14.13
EORTC QLQ-C30 Diarrhea - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Worsening
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
	P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups	p-value [b]	0.6899	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful worsening is defined as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≤ -10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global QoL domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 1 of 4

Table 14.2.18.7.3.1.15.13
EORTC QLQ-C30 Financial Difficulties - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Worsening
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics		Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Baseline platelet count < 100 x 10^9/L	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25		N	7	5
	Number of subjects with clinically meaningful worsening at Week 25		n	1	0
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful worsening at Week 25 (observed case)		%	1/7 (14.3%)	0/5 (0.0%)
		RR (95% CI)[a]		NE (NE, NE)	
		p-value [a]		NE	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful worsening is defined as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≤ -10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global QoL domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 2 of 4

Table 14.2.18.7.3.1.15.13
EORTC QLQ-C30 Financial Difficulties – Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Worsening
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Baseline platelet count 100-400 x 10^9/L	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25	N	88	42
	Number of subjects with clinically meaningful worsening at Week 25	n	8	6
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful worsening at Week 25 (observed case)	%	8/88 (9.1%)	6/42 (14.3%)
		RR (95% CI)[a]	0.64 (0.24, 1.72)	
		p-value [a]	0.3721	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful worsening is defined as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≤ -10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global QoL domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 3 of 4

Table 14.2.18.7.3.1.15.13
EORTC QLQ-C30 Financial Difficulties – Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Worsening
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Baseline platelet count > 400 x 10^9/L	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25	N	13	6
	Number of subjects with clinically meaningful worsening at Week 25	n	1	0
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful worsening at Week 25 (observed case)	%	1/13 (7.7%)	0/6 (0.0%)
		RR (95% CI)[a]	NE (NE, NE)	
		p-value [a]	NE	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful worsening is defined as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≤ -10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global QoL domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 4 of 4

Table 14.2.18.7.3.1.15.13
EORTC QLQ-C30 Financial Difficulties - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Worsening
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
	P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups	p-value [b]	NE	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful worsening is defined as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≤ -10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global QoL domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 1 of 4

Table 14.2.18.7.3.1.2.13
EORTC QLQ-C30 Physical Functioning – Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Worsening
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics		Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Baseline platelet count < 100 x 10^9/L	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25		N	7	5
	Number of subjects with clinically meaningful worsening at Week 25		n	2	0
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful worsening at Week 25 (observed case)		%	2/7 (28.6%)	0/5 (0.0%)
		RR (95% CI)[a]		NE (NE, NE)	
		p-value [a]		NE	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful worsening is defined as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≤ -10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global QoL domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Table 14.2.18.7.3.1.2.13
EORTC QLQ-C30 Physical Functioning - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Worsening
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Baseline platelet count 100-400 x 10^9/L	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25	N	90	42
	Number of subjects with clinically meaningful worsening at Week 25	n	30	5
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful worsening at Week 25 (observed case)	%	30/90 (33.3%)	5/42 (11.9%)
		RR (95% CI)[a]	2.80 (1.17, 6.70)	
		p-value [a]	0.0208	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful worsening is defined as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≤ -10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global QoL domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30 Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 3 of 4

Table 14.2.18.7.3.1.2.13
EORTC QLQ-C30 Physical Functioning - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Worsening
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Baseline platelet count > 400 x 10^9/L	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25	N	13	7
	Number of subjects with clinically meaningful worsening at Week 25	n	2	2
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful worsening at Week 25 (observed case)	%	2/13 (15.4%)	2/7 (28.6%)
		RR (95% CI)[a]	0.54 (0.10, 3.04)	
		p-value [a]	0.4834	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful worsening is defined as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≤ -10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global QoL domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 4 of 4

Table 14.2.18.7.3.1.2.13
EORTC QLQ-C30 Physical Functioning - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Worsening
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
	P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups	p-value [b]	0.0956	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful worsening is defined as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≤ -10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global QoL domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 1 of 4

Table 14.2.18.7.3.1.3.13
EORTC QLQ-C30 Role Functioning - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Worsening
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics		Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Baseline platelet count < 100 x 10^9/L	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25		N	7	5
	Number of subjects with clinically meaningful worsening at Week 25		n	2	1
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful worsening at Week 25 (observed case)		%	2/7 (28.6%)	1/5 (20.0%)
		RR (95% CI)[a]		1.43 (0.17, 11.76)	
		p-value [a]		0.7402	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful worsening is defined as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≤ -10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global QoL domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 2 of 4

Table 14.2.18.7.3.1.3.13
EORTC QLQ-C30 Role Functioning - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Worsening
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics		Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Baseline platelet count 100-400 x 10^9/L	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25		N	90	42
	Number of subjects with clinically meaningful worsening at Week 25		n	31	17
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful worsening at Week 25 (observed case)		%	31/90 (34.4%)	17/42 (40.5%)
		RR (95% CI)[a]		0.85 (0.53, 1.35)	
		p-value [a]		0.4959	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful worsening is defined as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≤ -10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global QoL domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 3 of 4

Table 14.2.18.7.3.1.3.13
EORTC QLQ-C30 Role Functioning - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Worsening
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Baseline platelet count > 400 x 10^9/L	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25	N	13	7
	Number of subjects with clinically meaningful worsening at Week 25	n	2	1
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful worsening at Week 25 (observed case)	%	2/13 (15.4%)	1/7 (14.3%)
		RR (95% CI)[a]	1.08 (0.12, 9.89)	
		p-value [a]	0.9478	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful worsening is defined as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≤ -10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global QoL domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 4 of 4

Table 14.2.18.7.3.1.3.13
EORTC QLQ-C30 Role Functioning - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Worsening
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
	P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups	p-value [b]	0.8804	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful worsening is defined as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≤ -10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global QoL domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 1 of 4

Table 14.2.18.7.3.1.4.13
EORTC QLQ-C30 Cognitive Functioning - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Worsening
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics		Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Baseline platelet count < 100 x 10^9/L	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25		N	7	5
	Number of subjects with clinically meaningful worsening at Week 25		n	0	2
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful worsening at Week 25 (observed case)		%	0/7 (0.0%)	2/5 (40.0%)
		RR (95% CI)[a]		0.00 (NE, NE)	
		p-value [a]		NE	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful worsening is defined as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≤ -10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global QoL domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 2 of 4

Table 14.2.18.7.3.1.4.13
EORTC QLQ-C30 Cognitive Functioning - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Worsening
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics		Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Baseline platelet count 100-400 x 10^9/L	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25		N	90	42
	Number of subjects with clinically meaningful worsening at Week 25		n	27	12
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful worsening at Week 25 (observed case)		%	27/90 (30.0%)	12/42 (28.6%)
		RR (95% CI)[a]		1.05 (0.59, 1.86)	
		p-value [a]		0.8674	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful worsening is defined as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≤ -10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global QoL domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 3 of 4

Table 14.2.18.7.3.1.4.13
EORTC QLQ-C30 Cognitive Functioning - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Worsening
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Baseline platelet count > 400 x 10^9/L	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25	N	13	6
	Number of subjects with clinically meaningful worsening at Week 25	n	2	3
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful worsening at Week 25 (observed case)	%	2/13 (15.4%)	3/6 (50.0%)
		RR (95% CI)[a]	0.31 (0.07, 1.39)	
		p-value [a]	0.1248	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful worsening is defined as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≤ -10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global QoL domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 4 of 4

Table 14.2.18.7.3.1.4.13
EORTC QLQ-C30 Cognitive Functioning - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Worsening
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
	P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups	p-value [b]	0.1352	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful worsening is defined as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≤ -10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global QoL domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 1 of 4

Table 14.2.18.7.3.1.5.13
EORTC QLQ-C30 Emotional Functioning - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Worsening
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics		Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Baseline platelet count < 100 x 10^9/L	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25		N	7	5
	Number of subjects with clinically meaningful worsening at Week 25		n	1	0
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful worsening at Week 25 (observed case)		%	1/7 (14.3%)	0/5 (0.0%)
		RR (95% CI)[a]		NE (NE, NE)	
		p-value [a]		NE	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful worsening is defined as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≤ -10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global QoL domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 2 of 4

Table 14.2.18.7.3.1.5.13
EORTC QLQ-C30 Emotional Functioning - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Worsening
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Baseline platelet count 100-400 x 10^9/L	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25	N	90	42
	Number of subjects with clinically meaningful worsening at Week 25	n	23	13
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful worsening at Week 25 (observed case)	%	23/90 (25.6%)	13/42 (31.0%)
		RR (95% CI)[a]	0.83 (0.47, 1.46)	
		p-value [a]	0.5123	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful worsening is defined as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≤ -10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global QoL domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 3 of 4

Table 14.2.18.7.3.1.5.13
EORTC QLQ-C30 Emotional Functioning - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Worsening
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Baseline platelet count > 400 x 10^9/L	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25	N	13	6
	Number of subjects with clinically meaningful worsening at Week 25	n	4	1
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful worsening at Week 25 (observed case)	%	4/13 (30.8%)	1/6 (16.7%)
		RR (95% CI)[a]	1.85 (0.26, 13.19)	
		p-value [a]	0.5411	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful worsening is defined as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≤ -10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global QoL domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 4 of 4

Table 14.2.18.7.3.1.5.13
EORTC QLQ-C30 Emotional Functioning - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Worsening
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
	P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups	p-value [b]	0.4412	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful worsening is defined as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≤ -10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global QoL domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 1 of 4

Table 14.2.18.7.3.1.6.13
EORTC QLQ-C30 Social Functioning – Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Worsening
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics		Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Baseline platelet count < 100 x 10^9/L	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25		N	7	5
	Number of subjects with clinically meaningful worsening at Week 25		n	4	1
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful worsening at Week 25 (observed case)		%	4/7 (57.1%)	1/5 (20.0%)
		RR (95% CI)[a]		2.86 (0.44, 18.48)	
		p-value [a]		0.2704	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful worsening is defined as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≤ -10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global QoL domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 2 of 4

Table 14.2.18.7.3.1.6.13
EORTC QLQ-C30 Social Functioning - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Worsening
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Baseline platelet count 100-400 x 10^9/L	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25	N	90	42
	Number of subjects with clinically meaningful worsening at Week 25	n	29	12
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful worsening at Week 25 (observed case)	%	29/90 (32.2%)	12/42 (28.6%)
		RR (95% CI)[a]	1.13 (0.64, 1.98)	
		p-value [a]	0.6762	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful worsening is defined as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≤ -10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global QoL domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 3 of 4

Table 14.2.18.7.3.1.6.13
EORTC QLQ-C30 Social Functioning - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Worsening
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Baseline platelet count > 400 x 10^9/L	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25	N	13	6
	Number of subjects with clinically meaningful worsening at Week 25	n	3	3
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful worsening at Week 25 (observed case)	%	3/13 (23.1%)	3/6 (50.0%)
		RR (95% CI)[a]	0.46 (0.13, 1.65)	
		p-value [a]	0.2346	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful worsening is defined as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≤ -10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global QoL domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 4 of 4

Table 14.2.18.7.3.1.6.13
EORTC QLQ-C30 Social Functioning - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Worsening
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
	P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups	p-value [b]	0.2512	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful worsening is defined as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≤ -10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global QoL domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 1 of 4

Table 14.2.18.7.3.1.7.13
EORTC QLQ-C30 Fatigue - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Worsening
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics		Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Baseline platelet count < 100 x 10^9/L	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25		N	7	5
	Number of subjects with clinically meaningful worsening at Week 25		n	4	1
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful worsening at Week 25 (observed case)		%	4/7 (57.1%)	1/5 (20.0%)
		RR (95% CI)[a]		2.86 (0.44, 18.48)	
		p-value [a]		0.2704	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful worsening is defined as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≤ -10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global QoL domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 2 of 4

Table 14.2.18.7.3.1.7.13
EORTC QLQ-C30 Fatigue - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Worsening
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics		Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Baseline platelet count 100-400 x 10^9/L	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25		N	89	42
	Number of subjects with clinically meaningful worsening at Week 25		n	39	13
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful worsening at Week 25 (observed case)		%	39/89 (43.8%)	13/42 (31.0%)
		RR (95% CI)[a]		1.42 (0.85, 2.36)	
		p-value [a]		0.1809	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful worsening is defined as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≤ -10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global QoL domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 3 of 4

Table 14.2.18.7.3.1.7.13
EORTC QLQ-C30 Fatigue - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Worsening
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics		Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Baseline platelet count > 400 x 10^9/L	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25		N	13	7
	Number of subjects with clinically meaningful worsening at Week 25		n	7	0
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful worsening at Week 25 (observed case)		%	7/13 (53.8%)	0/7 (0.0%)
		RR (95% CI)[a]		NE (NE, NE)	
		p-value [a]		NE	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful worsening is defined as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≤ -10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global QoL domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 4 of 4

Table 14.2.18.7.3.1.7.13
EORTC QLQ-C30 Fatigue - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Worsening
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
	P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups	p-value [b]	0.4769	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful worsening is defined as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≤ -10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global QoL domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 1 of 4

Table 14.2.18.7.3.1.8.13
EORTC QLQ-C30 Nausea Vomiting - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Worsening
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics		Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Baseline platelet count < 100 x 10^9/L	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25		N	7	5
	Number of subjects with clinically meaningful worsening at Week 25		n	1	0
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful worsening at Week 25 (observed case)		%	1/7 (14.3%)	0/5 (0.0%)
		RR (95% CI)[a]		NE (NE, NE)	
		p-value [a]		NE	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful worsening is defined as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≤ -10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global QoL domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 2 of 4

Table 14.2.18.7.3.1.8.13
EORTC QLQ-C30 Nausea Vomiting - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Worsening
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Baseline platelet count 100-400 x 10^9/L	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25	N	90	42
	Number of subjects with clinically meaningful worsening at Week 25	n	13	6
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful worsening at Week 25 (observed case)	%	13/90 (14.4%)	6/42 (14.3%)
		RR (95% CI)[a]	1.01 (0.41, 2.48)	
		p-value [a]	0.9807	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful worsening is defined as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≤ -10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global QoL domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 3 of 4

Table 14.2.18.7.3.1.8.13
EORTC QLQ-C30 Nausea Vomiting - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Worsening
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics		Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Baseline platelet count > 400 x 10^9/L	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25		N	13	7
	Number of subjects with clinically meaningful worsening at Week 25		n	3	1
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful worsening at Week 25 (observed case)		%	3/13 (23.1%)	1/7 (14.3%)
		RR (95% CI)[a]		1.62 (0.20, 12.78)	
		p-value [a]		0.6495	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful worsening is defined as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≤ -10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global QoL domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 4 of 4

Table 14.2.18.7.3.1.8.13
EORTC QLQ-C30 Nausea Vomiting - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Worsening
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
	P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups	p-value [b]	0.6837	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful worsening is defined as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≤ -10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global QoL domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 1 of 4

Table 14.2.18.7.3.1.9.13
EORTC QLQ-C30 Pain - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Worsening
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics		Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Baseline platelet count < 100 x 10^9/L	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25		N	7	5
	Number of subjects with clinically meaningful worsening at Week 25		n	2	0
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful worsening at Week 25 (observed case)		%	2/7 (28.6%)	0/5 (0.0%)
		RR (95% CI)[a]		NE (NE, NE)	
		p-value [a]		NE	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful worsening is defined as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≤ -10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global QoL domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 2 of 4

Table 14.2.18.7.3.1.9.13
EORTC QLQ-C30 Pain - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Worsening
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics		Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Baseline platelet count 100-400 x 10^9/L	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25		N	89	42
	Number of subjects with clinically meaningful worsening at Week 25		n	24	12
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful worsening at Week 25 (observed case)		%	24/89 (27.0%)	12/42 (28.6%)
		RR (95% CI)[a]		0.94 (0.52, 1.70)	
		p-value [a]		0.8471	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful worsening is defined as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≤ -10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global QoL domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 3 of 4

Table 14.2.18.7.3.1.9.13
EORTC QLQ-C30 Pain - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Worsening
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Baseline platelet count > 400 x 10^9/L	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25	N	13	7
	Number of subjects with clinically meaningful worsening at Week 25	n	1	2
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful worsening at Week 25 (observed case)	%	1/13 (7.7%)	2/7 (28.6%)
		RR (95% CI)[a]	0.27 (0.03, 2.47)	
		p-value [a]	0.2462	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful worsening is defined as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≤ -10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global QoL domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 4 of 4

Table 14.2.18.7.3.1.9.13
EORTC QLQ-C30 Pain - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Worsening
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
	P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups	p-value [b]	0.2839	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful worsening is defined as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≤ -10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global QoL domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 1 of 3

Table 14.2.18.7.3.1.1.14
EORTC QLQ-C30 Global QoL - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Worsening
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Baseline renal status creatinine clearance <60	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25	N	32	8
	Number of subjects with clinically meaningful worsening at Week 25	n	12	3
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful worsening at Week 25 (observed case)	%	12/32 (37.5%)	3/8 (37.5%)
		RR (95% CI)[a]	1.00 (0.37, 2.72)	
		p-value [a]	1.0000	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful worsening is defined as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≤ -10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global QoL domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 2 of 3

Table 14.2.18.7.3.1.1.14
EORTC QLQ-C30 Global QoL - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Worsening
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics		Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Baseline renal status creatinine clearance ≥ 60	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25		N	78	45
	Number of subjects with clinically meaningful worsening at Week 25		n	21	8
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful worsening at Week 25 (observed case)		%	21/78 (26.9%)	8/45 (17.8%)
		RR (95% CI)[a]		1.51 (0.73, 3.13)	
		p-value [a]		0.2632	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful worsening is defined as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≤ -10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global QoL domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 3 of 3

Table 14.2.18.7.3.1.1.14
EORTC QLQ-C30 Global QoL - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Worsening
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
	P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups	p-value [b]	0.5106	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful worsening is defined as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≤ -10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global QoL domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 1 of 3

Table 14.2.18.7.3.1.10.14
EORTC QLQ-C30 Dyspnea - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Worsening
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics		Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Baseline renal status creatinine clearance <60	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25		N	31	8
	Number of subjects with clinically meaningful worsening at Week 25		n	6	3
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful worsening at Week 25 (observed case)		%	6/31 (19.4%)	3/8 (37.5%)
		RR (95% CI)[a]		0.52 (0.16, 1.63)	
		p-value [a]		0.2586	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful worsening is defined as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≤ -10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global QoL domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 2 of 3

Table 14.2.18.7.3.1.10.14
EORTC QLQ-C30 Dyspnea - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Worsening
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Baseline renal status creatinine clearance ≥ 60	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25	N	75	46
	Number of subjects with clinically meaningful worsening at Week 25	n	24	7
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful worsening at Week 25 (observed case)	%	24/75 (32.0%)	7/46 (15.2%)
		RR (95% CI)[a]	2.10 (0.99, 4.49)	
		p-value [a]	0.0545	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful worsening is defined as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≤ -10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global QoL domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 3 of 3

Table 14.2.18.7.3.1.10.14
EORTC QLQ-C30 Dyspnea - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Worsening
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
	P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups	p-value [b]	0.0453	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful worsening is defined as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≤ -10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global QoL domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 1 of 3

Table 14.2.18.7.3.1.11.14
EORTC QLQ-C30 Insomnia - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Worsening
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics		Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Baseline renal status creatinine clearance <60	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25		N	31	8
	Number of subjects with clinically meaningful worsening at Week 25		n	5	4
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful worsening at Week 25 (observed case)		%	5/31 (16.1%)	4/8 (50.0%)
		RR (95% CI)[a]		0.32 (0.11, 0.93)	
		p-value [a]		0.0365	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful worsening is defined as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≤ -10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global QoL domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 2 of 3

Table 14.2.18.7.3.1.11.14
EORTC QLQ-C30 Insomnia - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Worsening
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Baseline renal status creatinine clearance ≥ 60	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25	N	77	46
	Number of subjects with clinically meaningful worsening at Week 25	n	14	14
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful worsening at Week 25 (observed case)	%	14/77 (18.2%)	14/46 (30.4%)
		RR (95% CI)[a]	0.60 (0.31, 1.14)	
		p-value [a]	0.1172	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful worsening is defined as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≤ -10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global QoL domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 3 of 3

Table 14.2.18.7.3.1.11.14
EORTC QLQ-C30 Insomnia - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Worsening
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
	P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups	p-value [b]	0.3304	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful worsening is defined as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≤ -10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global QoL domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 1 of 3

Table 14.2.18.7.3.1.12.14
EORTC QLQ-C30 Appetite Loss - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Worsening
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics		Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Baseline renal status creatinine clearance <60	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25		N	32	8
	Number of subjects with clinically meaningful worsening at Week 25		n	7	2
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful worsening at Week 25 (observed case)		%	7/32 (21.9%)	2/8 (25.0%)
		RR (95% CI)[a]		0.88 (0.22, 3.43)	
		p-value [a]		0.8482	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful worsening is defined as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≤ -10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global QoL domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 2 of 3

Table 14.2.18.7.3.1.12.14
EORTC QLQ-C30 Appetite Loss - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Worsening
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Baseline renal status creatinine clearance ≥ 60	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25	N	77	45
	Number of subjects with clinically meaningful worsening at Week 25	n	15	8
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful worsening at Week 25 (observed case)	%	15/77 (19.5%)	8/45 (17.8%)
		RR (95% CI)[a]	1.10 (0.50, 2.38)	
		p-value [a]	0.8171	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful worsening is defined as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≤ -10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global QoL domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 3 of 3

Table 14.2.18.7.3.1.12.14
EORTC QLQ-C30 Appetite Loss - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Worsening
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
	P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups	p-value [b]	0.7790	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful worsening is defined as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≤ -10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global QoL domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 1 of 3

Table 14.2.18.7.3.1.13.14
EORTC QLQ-C30 Constipation - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Worsening
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics		Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Baseline renal status creatinine clearance <60	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25		N	32	8
	Number of subjects with clinically meaningful worsening at Week 25		n	2	1
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful worsening at Week 25 (observed case)		%	2/32 (6.3%)	1/8 (12.5%)
		RR (95% CI)[a]		0.50 (0.05, 4.85)	
		p-value [a]		0.5499	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful worsening is defined as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≤ -10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global QoL domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 2 of 3

Table 14.2.18.7.3.1.13.14
EORTC QLQ-C30 Constipation - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Worsening
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Baseline renal status creatinine clearance ≥ 60	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25	N	78	45
	Number of subjects with clinically meaningful worsening at Week 25	n	13	4
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful worsening at Week 25 (observed case)	%	13/78 (16.7%)	4/45 (8.9%)
		RR (95% CI)[a]	1.88 (0.65, 5.41)	
		p-value [a]	0.2446	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful worsening is defined as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≤ -10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global QoL domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 3 of 3

Table 14.2.18.7.3.1.13.14
EORTC QLQ-C30 Constipation - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Worsening
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
	P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups	p-value [b]	0.3014	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful worsening is defined as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≤ -10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global QoL domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 1 of 3

Table 14.2.18.7.3.1.14.14
EORTC QLQ-C30 Diarrhea - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Worsening
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics		Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Baseline renal status creatinine clearance <60	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25		N	32	8
	Number of subjects with clinically meaningful worsening at Week 25		n	3	0
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful worsening at Week 25 (observed case)		%	3/32 (9.4%)	0/8 (0.0%)
		RR (95% CI)[a]		NE (NE, NE)	
		p-value [a]		NE	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful worsening is defined as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≤ -10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global QoL domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 2 of 3

Table 14.2.18.7.3.1.14.14
EORTC QLQ-C30 Diarrhea - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Worsening
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Baseline renal status creatinine clearance ≥ 60	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25	N	78	45
	Number of subjects with clinically meaningful worsening at Week 25	n	13	5
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful worsening at Week 25 (observed case)	%	13/78 (16.7%)	5/45 (11.1%)
		RR (95% CI)[a]	1.50 (0.57, 3.93)	
		p-value [a]	0.4097	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful worsening is defined as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≤ -10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global QoL domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 3 of 3

Table 14.2.18.7.3.1.14.14
EORTC QLQ-C30 Diarrhea - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Worsening
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
	P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups	p-value [b]	NE	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful worsening is defined as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≤ -10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global QoL domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 1 of 3

Table 14.2.18.7.3.1.15.14
EORTC QLQ-C30 Financial Difficulties - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Worsening
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics		Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Baseline renal status creatinine clearance <60	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25		N	31	8
	Number of subjects with clinically meaningful worsening at Week 25		n	2	0
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful worsening at Week 25 (observed case)		%	2/31 (6.5%)	0/8 (0.0%)
		RR (95% CI)[a]		NE (NE, NE)	
		p-value [a]		NE	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful worsening is defined as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≤ -10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global QoL domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 2 of 3

Table 14.2.18.7.3.1.15.14
EORTC QLQ-C30 Financial Difficulties - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Worsening
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics		Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Baseline renal status creatinine clearance ≥ 60	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25		N	77	45
	Number of subjects with clinically meaningful worsening at Week 25		n	8	6
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful worsening at Week 25 (observed case)		%	8/77 (10.4%)	6/45 (13.3%)
		RR (95% CI)[a]		0.78 (0.29, 2.10)	
		p-value [a]		0.6223	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful worsening is defined as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≤ -10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global QoL domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation Cutoff Date: 26NOV2020
Protocol: ACE-536-MDS-001 Page 3 of 3

Table 14.2.18.7.3.1.15.14
EORTC QLQ-C30 Financial Difficulties - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Worsening
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
	P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups	p-value [b]	NE	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful worsening is defined as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≤ -10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global QoL domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30 Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 1 of 3

Table 14.2.18.7.3.1.2.14
EORTC QLQ-C30 Physical Functioning – Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Worsening
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Baseline renal status creatinine clearance <60	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25	N	32	8
	Number of subjects with clinically meaningful worsening at Week 25	n	13	2
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful worsening at Week 25 (observed case)	%	13/32 (40.6%)	2/8 (25.0%)
		RR (95% CI)[a]	1.63 (0.46, 5.79)	
		p-value [a]	0.4541	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful worsening is defined as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≤ -10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global QoL domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 2 of 3

Table 14.2.18.7.3.1.2.14
EORTC QLQ-C30 Physical Functioning - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Worsening
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Baseline renal status creatinine clearance ≥ 60	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25	N	78	46
	Number of subjects with clinically meaningful worsening at Week 25	n	21	5
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful worsening at Week 25 (observed case)	%	21/78 (26.9%)	5/46 (10.9%)
		RR (95% CI)[a]	2.48 (1.00, 6.12)	
		p-value [a]	0.0494	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful worsening is defined as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≤ -10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global QoL domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 3 of 3

Table 14.2.18.7.3.1.2.14
EORTC QLQ-C30 Physical Functioning – Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Worsening
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
	P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups	p-value [b]	0.5965	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful worsening is defined as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≤ -10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global QoL domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 1 of 3

Table 14.2.18.7.3.1.3.14
EORTC QLQ-C30 Role Functioning - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Worsening
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics		Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Baseline renal status creatinine clearance <60	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25		N	32	8
	Number of subjects with clinically meaningful worsening at Week 25		n	12	3
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful worsening at Week 25 (observed case)		%	12/32 (37.5%)	3/8 (37.5%)
		RR (95% CI)[a]		1.00 (0.37, 2.72)	
		p-value [a]		1.0000	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful worsening is defined as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≤ -10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global QoL domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 2 of 3

Table 14.2.18.7.3.1.3.14
EORTC QLQ-C30 Role Functioning - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Worsening
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics		Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Baseline renal status creatinine clearance ≥ 60	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25		N	78	46
	Number of subjects with clinically meaningful worsening at Week 25		n	23	16
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful worsening at Week 25 (observed case)		%	23/78 (29.5%)	16/46 (34.8%)
		RR (95% CI)[a]		0.85 (0.50, 1.43)	
		p-value [a]		0.5366	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful worsening is defined as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≤ -10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global QoL domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 3 of 3

Table 14.2.18.7.3.1.3.14
EORTC QLQ-C30 Role Functioning - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Worsening
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
	P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups	p-value [b]	0.7743	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful worsening is defined as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≤ -10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global QoL domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 1 of 3

Table 14.2.18.7.3.1.4.14
EORTC QLQ-C30 Cognitive Functioning - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Worsening
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics		Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Baseline renal status creatinine clearance <60	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25		N	32	8
	Number of subjects with clinically meaningful worsening at Week 25		n	9	5
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful worsening at Week 25 (observed case)		%	9/32 (28.1%)	5/8 (62.5%)
		RR (95% CI)[a]		0.45 (0.21, 0.97)	
		p-value [a]		0.0424	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful worsening is defined as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≤ -10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global QoL domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Table 14.2.18.7.3.1.4.14
EORTC QLQ-C30 Cognitive Functioning - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Worsening
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Baseline renal status creatinine clearance ≥ 60	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25	N	78	45
	Number of subjects with clinically meaningful worsening at Week 25	n	20	12
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful worsening at Week 25 (observed case)	%	20/78 (25.6%)	12/45 (26.7%)
		RR (95% CI)[a]	0.96 (0.52, 1.78)	
		p-value [a]	0.9004	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful worsening is defined as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≤ -10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global QoL domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30 Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 3 of 3

Table 14.2.18.7.3.1.4.14
EORTC QLQ-C30 Cognitive Functioning - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Worsening
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
	P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups	p-value [b]	0.1313	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful worsening is defined as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≤ -10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global QoL domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 1 of 3

Table 14.2.18.7.3.1.5.14
EORTC QLQ-C30 Emotional Functioning - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Worsening
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics		Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Baseline renal status creatinine clearance <60	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25		N	32	8
	Number of subjects with clinically meaningful worsening at Week 25		n	10	1
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful worsening at Week 25 (observed case)		%	10/32 (31.3%)	1/8 (12.5%)
		RR (95% CI)[a]		2.50 (0.37, 16.78)	
		p-value [a]		0.3456	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful worsening is defined as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≤ -10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global QoL domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 2 of 3

Table 14.2.18.7.3.1.5.14
EORTC QLQ-C30 Emotional Functioning - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Worsening
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics		Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Baseline renal status creatinine clearance ≥ 60	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25		N	78	45
	Number of subjects with clinically meaningful worsening at Week 25		n	18	13
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful worsening at Week 25 (observed case)		%	18/78 (23.1%)	13/45 (28.9%)
		RR (95% CI)[a]		0.80 (0.43, 1.47)	
		p-value [a]		0.4718	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful worsening is defined as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≤ -10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global QoL domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 3 of 3

Table 14.2.18.7.3.1.5.14
EORTC QLQ-C30 Emotional Functioning - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Worsening
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
	P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups	p-value [b]	0.2635	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful worsening is defined as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≤ -10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global QoL domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 1 of 3

Table 14.2.18.7.3.1.6.14
EORTC QLQ-C30 Social Functioning – Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Worsening
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Baseline renal status creatinine clearance <60	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25	N	32	8
	Number of subjects with clinically meaningful worsening at Week 25	n	13	3
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful worsening at Week 25 (observed case)	%	13/32 (40.6%)	3/8 (37.5%)
		RR (95% CI)[a]	1.08 (0.40, 2.91)	
		p-value [a]	0.8738	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful worsening is defined as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≤ -10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global QoL domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 2 of 3

Table 14.2.18.7.3.1.6.14
EORTC QLQ-C30 Social Functioning - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Worsening
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Baseline renal status creatinine clearance ≥ 60	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25	N	78	45
	Number of subjects with clinically meaningful worsening at Week 25	n	23	13
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful worsening at Week 25 (observed case)	%	23/78 (29.5%)	13/45 (28.9%)
		RR (95% CI)[a]	1.02 (0.58, 1.81)	
		p-value [a]	0.9441	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful worsening is defined as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≤ -10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global QoL domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 3 of 3

Table 14.2.18.7.3.1.6.14
EORTC QLQ-C30 Social Functioning - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Worsening
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
	P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups	p-value [b]	0.9186	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful worsening is defined as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≤ -10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global QoL domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 1 of 3

Table 14.2.18.7.3.1.7.14
EORTC QLQ-C30 Fatigue - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Worsening
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics		Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Baseline renal status creatinine clearance <60	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25		N	32	8
	Number of subjects with clinically meaningful worsening at Week 25		n	15	2
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful worsening at Week 25 (observed case)		%	15/32 (46.9%)	2/8 (25.0%)
		RR (95% CI)[a]		1.88 (0.53, 6.58)	
		p-value [a]		0.3265	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful worsening is defined as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≤ -10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global QoL domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 2 of 3

Table 14.2.18.7.3.1.7.14
EORTC QLQ-C30 Fatigue - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Worsening
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics		Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Baseline renal status creatinine clearance ≥ 60	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25		N	77	46
	Number of subjects with clinically meaningful worsening at Week 25		n	35	12
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful worsening at Week 25 (observed case)		%	35/77 (45.5%)	12/46 (26.1%)
		RR (95% CI)[a]		1.74 (1.01, 3.00)	
		p-value [a]		0.0456	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful worsening is defined as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≤ -10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global QoL domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 3 of 3

Table 14.2.18.7.3.1.7.14
EORTC QLQ-C30 Fatigue - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Worsening
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
	P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups	p-value [b]	0.9164	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful worsening is defined as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≤ -10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global QoL domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 1 of 3

Table 14.2.18.7.3.1.8.14
EORTC QLQ-C30 Nausea Vomiting - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Worsening
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Baseline renal status creatinine clearance <60	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25	N	32	8
	Number of subjects with clinically meaningful worsening at Week 25	n	2	2
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful worsening at Week 25 (observed case)	%	2/32 (6.3%)	2/8 (25.0%)
		RR (95% CI)[a]	0.25 (0.04, 1.51)	
		p-value [a]	0.1312	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful worsening is defined as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≤ -10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global QoL domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 2 of 3

Table 14.2.18.7.3.1.8.14
EORTC QLQ-C30 Nausea Vomiting - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Worsening
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics		Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Baseline renal status creatinine clearance ≥ 60	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25		N	78	46
	Number of subjects with clinically meaningful worsening at Week 25		n	15	5
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful worsening at Week 25 (observed case)		%	15/78 (19.2%)	5/46 (10.9%)
		RR (95% CI)[a]		1.77 (0.69, 4.55)	
		p-value [a]		0.2363	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful worsening is defined as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≤ -10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global QoL domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 3 of 3

Table 14.2.18.7.3.1.8.14
EORTC QLQ-C30 Nausea Vomiting - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Worsening
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
	P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups	p-value [b]	0.0592	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful worsening is defined as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≤ -10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global QoL domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 1 of 3

Table 14.2.18.7.3.1.9.14
EORTC QLQ-C30 Pain - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Worsening
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics		Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Baseline renal status creatinine clearance <60	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25		N	32	8
	Number of subjects with clinically meaningful worsening at Week 25		n	7	2
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful worsening at Week 25 (observed case)		%	7/32 (21.9%)	2/8 (25.0%)
		RR (95% CI)[a]		0.88 (0.22, 3.43)	
		p-value [a]		0.8482	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful worsening is defined as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≤ -10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global QoL domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 2 of 3

Table 14.2.18.7.3.1.9.14
EORTC QLQ-C30 Pain - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Worsening
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics		Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Baseline renal status creatinine clearance ≥ 60	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25		N	77	46
	Number of subjects with clinically meaningful worsening at Week 25		n	20	12
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful worsening at Week 25 (observed case)		%	20/77 (26.0%)	12/46 (26.1%)
		RR (95% CI)[a]		1.00 (0.54, 1.84)	
		p-value [a]		0.9890	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful worsening is defined as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≤ -10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global QoL domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 3 of 3

Table 14.2.18.7.3.1.9.14
EORTC QLQ-C30 Pain - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Worsening
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
	P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups	p-value [b]	0.8659	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful worsening is defined as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≤ -10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global QoL domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 1 of 5

Table 14.2.18.7.3.1.1.15
EORTC QLQ-C30 Global QoL - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Worsening
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Baseline serum EPO < 100 U/L	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25	N	37	23
	Number of subjects with clinically meaningful worsening at Week 25	n	11	4
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful worsening at Week 25 (observed case)	%	11/37 (29.7%)	4/23 (17.4%)
		RR (95% CI)[a]	1.71 (0.62, 4.74)	
		p-value [a]	0.3025	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful worsening is defined as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≤ -10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global QoL domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Table 14.2.18.7.3.1.1.15
EORTC QLQ-C30 Global QoL - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Worsening
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics		Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Baseline serum EPO 100- < 200 U/L	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25		N	26	11
	Number of subjects with clinically meaningful worsening at Week 25		n	7	1
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful worsening at Week 25 (observed case)		%	7/26 (26.9%)	1/11 (9.1%)
		RR (95% CI)[a]		2.96 (0.41, 21.30)	
		p-value [a]		0.2808	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful worsening is defined as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≤ -10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global QoL domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30 Run Date: 29AUG2022

Table 14.2.18.7.3.1.1.15
EORTC QLQ-C30 Global QoL - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Worsening
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Baseline serum EPO 200-500 U/L	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25	N	28	11
	Number of subjects with clinically meaningful worsening at Week 25	n	7	4
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful worsening at Week 25 (observed case)	%	7/28 (25.0%)	4/11 (36.4%)
		RR (95% CI)[a]	0.69 (0.25, 1.89)	
		p-value [a]	0.4677	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful worsening is defined as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≤ -10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global QoL domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30 Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 4 of 5

Table 14.2.18.7.3.1.1.15
EORTC QLQ-C30 Global QoL - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Worsening
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Baseline serum EPO > 500 U/L	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25	N	18	8
	Number of subjects with clinically meaningful worsening at Week 25	n	8	2
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful worsening at Week 25 (observed case)	%	8/18 (44.4%)	2/8 (25.0%)
		RR (95% CI)[a]	1.78 (0.48, 6.57)	
		p-value [a]	0.3881	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful worsening is defined as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≤ -10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global QoL domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 5 of 5

Table 14.2.18.7.3.1.1.15
EORTC QLQ-C30 Global QoL - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Worsening
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
	P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups	p-value [b]	0.4421	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful worsening is defined as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≤ -10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global QoL domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 1 of 5

Table 14.2.18.7.3.1.10.15
EORTC QLQ-C30 Dyspnea - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Worsening
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics		Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Baseline serum EPO < 100 U/L	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25		N	37	23
	Number of subjects with clinically meaningful worsening at Week 25		n	7	5
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful worsening at Week 25 (observed case)		%	7/37 (18.9%)	5/23 (21.7%)
		RR (95% CI)[a]		0.87 (0.31, 2.42)	
		p-value [a]		0.7900	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful worsening is defined as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≤ -10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global QoL domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 2 of 5

Table 14.2.18.7.3.1.10.15
EORTC QLQ-C30 Dyspnea - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Worsening
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Baseline serum EPO 100- < 200 U/L	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25	N	25	12
	Number of subjects with clinically meaningful worsening at Week 25	n	9	0
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful worsening at Week 25 (observed case)	%	9/25 (36.0%)	0/12 (0.0%)
		RR (95% CI)[a]	NE (NE, NE)	
		p-value [a]	NE	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful worsening is defined as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≤ -10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global QoL domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 3 of 5

Table 14.2.18.7.3.1.10.15
EORTC QLQ-C30 Dyspnea - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Worsening
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Baseline serum EPO 200-500 U/L	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25	N	26	11
	Number of subjects with clinically meaningful worsening at Week 25	n	8	3
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful worsening at Week 25 (observed case)	%	8/26 (30.8%)	3/11 (27.3%)
		RR (95% CI)[a]	1.13 (0.37, 3.47)	
		p-value [a]	0.8334	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful worsening is defined as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≤ -10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global QoL domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 4 of 5

Table 14.2.18.7.3.1.10.15
EORTC QLQ-C30 Dyspnea - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Worsening
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Baseline serum EPO > 500 U/L	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25	N	17	8
	Number of subjects with clinically meaningful worsening at Week 25	n	6	2
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful worsening at Week 25 (observed case)	%	6/17 (35.3%)	2/8 (25.0%)
		RR (95% CI)[a]	1.41 (0.36, 5.51)	
		p-value [a]	0.6197	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful worsening is defined as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≤ -10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global QoL domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 5 of 5

Table 14.2.18.7.3.1.10.15
EORTC QLQ-C30 Dyspnea - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Worsening
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
	P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups	p-value [b]	0.8503	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful worsening is defined as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≤ -10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global QoL domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 1 of 5

Table 14.2.18.7.3.1.11.15
EORTC QLQ-C30 Insomnia - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Worsening
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics		Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Baseline serum EPO < 100 U/L	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25		N	36	23
	Number of subjects with clinically meaningful worsening at Week 25		n	6	11
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful worsening at Week 25 (observed case)		%	6/36 (16.7%)	11/23 (47.8%)
		RR (95% CI)[a]		0.35 (0.15, 0.81)	
		p-value [a]		0.0146	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful worsening is defined as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≤ -10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global QoL domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 2 of 5

Table 14.2.18.7.3.1.11.15
EORTC QLQ-C30 Insomnia - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Worsening
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Baseline serum EPO 100- < 200 U/L	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25	N	26	12
	Number of subjects with clinically meaningful worsening at Week 25	n	5	3
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful worsening at Week 25 (observed case)	%	5/26 (19.2%)	3/12 (25.0%)
		RR (95% CI)[a]	0.77 (0.22, 2.70)	
		p-value [a]	0.6826	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful worsening is defined as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≤ -10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global QoL domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 3 of 5

Table 14.2.18.7.3.1.11.15
EORTC QLQ-C30 Insomnia - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Worsening
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Baseline serum EPO 200-500 U/L	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25	N	27	11
	Number of subjects with clinically meaningful worsening at Week 25	n	5	3
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful worsening at Week 25 (observed case)	%	5/27 (18.5%)	3/11 (27.3%)
		RR (95% CI)[a]	0.68 (0.19, 2.37)	
		p-value [a]	0.5432	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful worsening is defined as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≤ -10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global QoL domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 4 of 5

Table 14.2.18.7.3.1.11.15
EORTC QLQ-C30 Insomnia - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Worsening
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Baseline serum EPO > 500 U/L	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25	N	18	8
	Number of subjects with clinically meaningful worsening at Week 25	n	3	1
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful worsening at Week 25 (observed case)	%	3/18 (16.7%)	1/8 (12.5%)
		RR (95% CI)[a]	1.33 (0.16, 10.94)	
		p-value [a]	0.7887	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful worsening is defined as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≤ -10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global QoL domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 5 of 5

Table 14.2.18.7.3.1.11.15
EORTC QLQ-C30 Insomnia - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Worsening
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
	P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups	p-value [b]	0.5379	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful worsening is defined as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≤ -10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global QoL domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 1 of 5

Table 14.2.18.7.3.1.12.15
EORTC QLQ-C30 Appetite Loss - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Worsening
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics		Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Baseline serum EPO < 100 U/L	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25		N	37	23
	Number of subjects with clinically meaningful worsening at Week 25		n	5	7
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful worsening at Week 25 (observed case)		%	5/37 (13.5%)	7/23 (30.4%)
		RR (95% CI)[a]		0.44 (0.16, 1.23)	
		p-value [a]		0.1198	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful worsening is defined as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≤ -10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global QoL domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Table 14.2.18.7.3.1.12.15
EORTC QLQ-C30 Appetite Loss - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Worsening
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Baseline serum EPO 100- < 200 U/L	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25	N	25	12
	Number of subjects with clinically meaningful worsening at Week 25	n	6	1
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful worsening at Week 25 (observed case)	%	6/25 (24.0%)	1/12 (8.3%)
		RR (95% CI)[a]	2.88 (0.39, 21.32)	
		p-value [a]	0.3004	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful worsening is defined as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≤ -10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global QoL domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30 Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 3 of 5

Table 14.2.18.7.3.1.12.15
EORTC QLQ-C30 Appetite Loss - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Worsening
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics		Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Baseline serum EPO 200-500 U/L	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25		N	28	11
	Number of subjects with clinically meaningful worsening at Week 25		n	8	2
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful worsening at Week 25 (observed case)		%	8/28 (28.6%)	2/11 (18.2%)
		RR (95% CI)[a]		1.57 (0.39, 6.27)	
		p-value [a]		0.5220	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful worsening is defined as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≤ -10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global QoL domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 4 of 5

Table 14.2.18.7.3.1.12.15
EORTC QLQ-C30 Appetite Loss - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Worsening
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics		Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Baseline serum EPO > 500 U/L	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25		N	18	7
	Number of subjects with clinically meaningful worsening at Week 25		n	3	0
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful worsening at Week 25 (observed case)		%	3/18 (16.7%)	0/7 (0.0%)
		RR (95% CI)[a]		NE (NE, NE)	
		p-value [a]		NE	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful worsening is defined as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≤ -10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global QoL domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 5 of 5

Table 14.2.18.7.3.1.12.15
EORTC QLQ-C30 Appetite Loss - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Worsening
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
	P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups	p-value [b]	0.1546	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful worsening is defined as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≤ -10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global QoL domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 1 of 5

Table 14.2.18.7.3.1.13.15
EORTC QLQ-C30 Constipation - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Worsening
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics		Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Baseline serum EPO < 100 U/L	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25		N	37	23
	Number of subjects with clinically meaningful worsening at Week 25		n	7	3
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful worsening at Week 25 (observed case)		%	7/37 (18.9%)	3/23 (13.0%)
		RR (95% CI)[a]		1.45 (0.42, 5.05)	
		p-value [a]		0.5593	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful worsening is defined as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≤ -10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global QoL domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Table 14.2.18.7.3.1.13.15
EORTC QLQ-C30 Constipation - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Worsening
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics		Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Baseline serum EPO 100- < 200 U/L	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25		N	26	11
	Number of subjects with clinically meaningful worsening at Week 25		n	3	1
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful worsening at Week 25 (observed case)		%	3/26 (11.5%)	1/11 (9.1%)
		RR (95% CI)[a]		1.27 (0.15, 10.90)	
		p-value [a]		0.8280	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful worsening is defined as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≤ -10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global QoL domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30
Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 3 of 5

Table 14.2.18.7.3.1.13.15
EORTC QLQ-C30 Constipation - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Worsening
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Baseline serum EPO 200-500 U/L	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25	N	28	11
	Number of subjects with clinically meaningful worsening at Week 25	n	1	0
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful worsening at Week 25 (observed case)	%	1/28 (3.6%)	0/11 (0.0%)
		RR (95% CI)[a]	NE (NE, NE)	
		p-value [a]	NE	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful worsening is defined as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≤ -10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global QoL domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 4 of 5

Table 14.2.18.7.3.1.13.15
EORTC QLQ-C30 Constipation - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Worsening
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Baseline serum EPO > 500 U/L	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25	N	18	8
	Number of subjects with clinically meaningful worsening at Week 25	n	4	1
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful worsening at Week 25 (observed case)	%	4/18 (22.2%)	1/8 (12.5%)
		RR (95% CI)[a]	1.78 (0.23, 13.49)	
		p-value [a]	0.5780	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful worsening is defined as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≤ -10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global QoL domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 5 of 5

Table 14.2.18.7.3.1.13.15
EORTC QLQ-C30 Constipation - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Worsening
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
	P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups	p-value [b]	0.9743	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful worsening is defined as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≤ -10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global QoL domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 1 of 5

Table 14.2.18.7.3.1.14.15
EORTC QLQ-C30 Diarrhea - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Worsening
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics		Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Baseline serum EPO < 100 U/L	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25		N	37	23
	Number of subjects with clinically meaningful worsening at Week 25		n	2	2
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful worsening at Week 25 (observed case)		%	2/37 (5.4%)	2/23 (8.7%)
		RR (95% CI)[a]		0.62 (0.09, 4.11)	
		p-value [a]		0.6219	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful worsening is defined as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≤ -10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global QoL domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 2 of 5

Table 14.2.18.7.3.1.14.15
EORTC QLQ-C30 Diarrhea - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Worsening
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics		Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Baseline serum EPO 100- < 200 U/L	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25		N	26	11
	Number of subjects with clinically meaningful worsening at Week 25		n	3	1
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful worsening at Week 25 (observed case)		%	3/26 (11.5%)	1/11 (9.1%)
		RR (95% CI)[a]		1.27 (0.15, 10.90)	
		p-value [a]		0.8280	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful worsening is defined as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≤ -10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global QoL domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 3 of 5

Table 14.2.18.7.3.1.14.15
EORTC QLQ-C30 Diarrhea - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Worsening
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Baseline serum EPO 200-500 U/L	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25	N	28	11
	Number of subjects with clinically meaningful worsening at Week 25	n	7	0
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful worsening at Week 25 (observed case)	%	7/28 (25.0%)	0/11 (0.0%)
		RR (95% CI)[a]	NE (NE, NE)	
		p-value [a]	NE	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful worsening is defined as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≤ -10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global QoL domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 4 of 5

Table 14.2.18.7.3.1.14.15
EORTC QLQ-C30 Diarrhea - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Worsening
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Baseline serum EPO > 500 U/L	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25	N	18	8
	Number of subjects with clinically meaningful worsening at Week 25	n	4	2
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful worsening at Week 25 (observed case)	%	4/18 (22.2%)	2/8 (25.0%)
		RR (95% CI)[a]	0.89 (0.20, 3.90)	
		p-value [a]	0.8760	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful worsening is defined as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≤ -10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global QoL domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 5 of 5

Table 14.2.18.7.3.1.14.15
EORTC QLQ-C30 Diarrhea - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Worsening
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
	P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups	p-value [b]	0.8866	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful worsening is defined as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≤ -10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global QoL domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 1 of 5

Table 14.2.18.7.3.1.15.15
EORTC QLQ-C30 Financial Difficulties - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Worsening
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics		Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Baseline serum EPO < 100 U/L	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25		N	36	23
	Number of subjects with clinically meaningful worsening at Week 25		n	3	4
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful worsening at Week 25 (observed case)		%	3/36 (8.3%)	4/23 (17.4%)
		RR (95% CI)[a]		0.48 (0.12, 1.95)	
		p-value [a]		0.3039	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful worsening is defined as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≤ -10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global QoL domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 2 of 5

Table 14.2.18.7.3.1.15.15
EORTC QLQ-C30 Financial Difficulties – Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Worsening
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Baseline serum EPO 100- < 200 U/L	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25	N	26	11
	Number of subjects with clinically meaningful worsening at Week 25	n	4	0
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful worsening at Week 25 (observed case)	%	4/26 (15.4%)	0/11 (0.0%)
		RR (95% CI)[a]	NE (NE, NE)	
		p-value [a]	NE	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful worsening is defined as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≤ -10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global QoL domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 3 of 5

Table 14.2.18.7.3.1.15.15
EORTC QLQ-C30 Financial Difficulties – Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Worsening
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics		Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Baseline serum EPO 200-500 U/L	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25		N	28	11
	Number of subjects with clinically meaningful worsening at Week 25		n	2	1
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful worsening at Week 25 (observed case)		%	2/28 (7.1%)	1/11 (9.1%)
		RR (95% CI)[a]		0.79 (0.08, 7.81)	
		p-value [a]		0.8370	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful worsening is defined as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≤ -10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global QoL domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 4 of 5

Table 14.2.18.7.3.1.15.15
EORTC QLQ-C30 Financial Difficulties - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Worsening
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Baseline serum EPO > 500 U/L	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25	N	17	8
	Number of subjects with clinically meaningful worsening at Week 25	n	1	1
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful worsening at Week 25 (observed case)	%	1/17 (5.9%)	1/8 (12.5%)
		RR (95% CI)[a]	0.47 (0.03, 6.60)	
		p-value [a]	0.5759	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful worsening is defined as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≤ -10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global QoL domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 5 of 5

Table 14.2.18.7.3.1.15.15
EORTC QLQ-C30 Financial Difficulties - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Worsening
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
	P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups	p-value [b]	0.9322	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful worsening is defined as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≤ -10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global QoL domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 1 of 5

Table 14.2.18.7.3.1.2.15
EORTC QLQ-C30 Physical Functioning – Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Worsening
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Baseline serum EPO < 100 U/L	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25	N	37	23
	Number of subjects with clinically meaningful worsening at Week 25	n	12	5
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful worsening at Week 25 (observed case)	%	12/37 (32.4%)	5/23 (21.7%)
		RR (95% CI)[a]	1.49 (0.60, 3.68)	
		p-value [a]	0.3859	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful worsening is defined as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≤ -10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global QoL domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Table 14.2.18.7.3.1.2.15
EORTC QLQ-C30 Physical Functioning - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Worsening
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Baseline serum EPO 100- < 200 U/L	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25	N	26	12
	Number of subjects with clinically meaningful worsening at Week 25	n	8	0
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful worsening at Week 25 (observed case)	%	8/26 (30.8%)	0/12 (0.0%)
		RR (95% CI)[a]	NE (NE, NE)	
		p-value [a]	NE	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful worsening is defined as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≤ -10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global QoL domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30 Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 3 of 5

Table 14.2.18.7.3.1.2.15
EORTC QLQ-C30 Physical Functioning - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Worsening
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Baseline serum EPO 200-500 U/L	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25	N	28	11
	Number of subjects with clinically meaningful worsening at Week 25	n	8	2
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful worsening at Week 25 (observed case)	%	8/28 (28.6%)	2/11 (18.2%)
		RR (95% CI)[a]	1.57 (0.39, 6.27)	
		p-value [a]	0.5220	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful worsening is defined as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≤ -10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global QoL domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 4 of 5

Table 14.2.18.7.3.1.2.15
EORTC QLQ-C30 Physical Functioning - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Worsening
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Baseline serum EPO > 500 U/L	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25	N	18	8
	Number of subjects with clinically meaningful worsening at Week 25	n	6	0
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful worsening at Week 25 (observed case)	%	6/18 (33.3%)	0/8 (0.0%)
		RR (95% CI)[a]	NE (NE, NE)	
		p-value [a]	NE	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful worsening is defined as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≤ -10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global QoL domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 5 of 5

Table 14.2.18.7.3.1.2.15
EORTC QLQ-C30 Physical Functioning - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Worsening
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
	P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups	p-value [b]	0.9509	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful worsening is defined as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≤ -10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global QoL domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 1 of 5

Table 14.2.18.7.3.1.3.15
EORTC QLQ-C30 Role Functioning - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Worsening
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics		Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Baseline serum EPO < 100 U/L	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25		N	37	23
	Number of subjects with clinically meaningful worsening at Week 25		n	10	9
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful worsening at Week 25 (observed case)		%	10/37 (27.0%)	9/23 (39.1%)
		RR (95% CI)[a]		0.69 (0.33, 1.44)	
		p-value [a]		0.3237	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful worsening is defined as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≤ -10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global QoL domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Table 14.2.18.7.3.1.3.15
EORTC QLQ-C30 Role Functioning - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Worsening
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Baseline serum EPO 100- < 200 U/L	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25	N	26	12
	Number of subjects with clinically meaningful worsening at Week 25	n	9	1
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful worsening at Week 25 (observed case)	%	9/26 (34.6%)	1/12 (8.3%)
		RR (95% CI)[a]	4.15 (0.59, 29.18)	
		p-value [a]	0.1522	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful worsening is defined as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≤ -10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global QoL domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30 Run Date: 29AUG2022

Table 14.2.18.7.3.1.3.15
EORTC QLQ-C30 Role Functioning - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Worsening
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Baseline serum EPO 200-500 U/L	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25	N	28	11
	Number of subjects with clinically meaningful worsening at Week 25	n	8	6
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful worsening at Week 25 (observed case)	%	8/28 (28.6%)	6/11 (54.5%)
		RR (95% CI)[a]	0.52 (0.24, 1.16)	
		p-value [a]	0.1115	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful worsening is defined as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≤ -10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global QoL domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30 Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 4 of 5

Table 14.2.18.7.3.1.3.15
EORTC QLQ-C30 Role Functioning - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Worsening
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Baseline serum EPO > 500 U/L	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25	N	18	8
	Number of subjects with clinically meaningful worsening at Week 25	n	8	3
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful worsening at Week 25 (observed case)	%	8/18 (44.4%)	3/8 (37.5%)
		RR (95% CI)[a]	1.19 (0.42, 3.33)	
		p-value [a]	0.7472	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful worsening is defined as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≤ -10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global QoL domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 5 of 5

Table 14.2.18.7.3.1.3.15
EORTC QLQ-C30 Role Functioning - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Worsening
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
	P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups	p-value [b]	0.2103	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful worsening is defined as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≤ -10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global QoL domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 1 of 5

Table 14.2.18.7.3.1.4.15
EORTC QLQ-C30 Cognitive Functioning - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Worsening
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics		Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Baseline serum EPO < 100 U/L	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25		N	37	23
	Number of subjects with clinically meaningful worsening at Week 25		n	14	11
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful worsening at Week 25 (observed case)		%	14/37 (37.8%)	11/23 (47.8%)
		RR (95% CI)[a]		0.79 (0.44, 1.43)	
		p-value [a]		0.4395	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful worsening is defined as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≤ -10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global QoL domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 2 of 5

Table 14.2.18.7.3.1.4.15
EORTC QLQ-C30 Cognitive Functioning - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Worsening
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Baseline serum EPO 100- < 200 U/L	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25	N	26	11
	Number of subjects with clinically meaningful worsening at Week 25	n	3	2
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful worsening at Week 25 (observed case)	%	3/26 (11.5%)	2/11 (18.2%)
		RR (95% CI)[a]	0.63 (0.12, 3.29)	
		p-value [a]	0.5878	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful worsening is defined as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≤ -10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global QoL domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 3 of 5

Table 14.2.18.7.3.1.4.15
EORTC QLQ-C30 Cognitive Functioning - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Worsening
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics		Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Baseline serum EPO 200-500 U/L	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25		N	28	11
	Number of subjects with clinically meaningful worsening at Week 25		n	8	2
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful worsening at Week 25 (observed case)		%	8/28 (28.6%)	2/11 (18.2%)
		RR (95% CI)[a]		1.57 (0.39, 6.27)	
		p-value [a]		0.5220	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful worsening is defined as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≤ -10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global QoL domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 4 of 5

Table 14.2.18.7.3.1.4.15
EORTC QLQ-C30 Cognitive Functioning - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Worsening
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Baseline serum EPO > 500 U/L	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25	N	18	8
	Number of subjects with clinically meaningful worsening at Week 25	n	4	2
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful worsening at Week 25 (observed case)	%	4/18 (22.2%)	2/8 (25.0%)
		RR (95% CI)[a]	0.89 (0.20, 3.90)	
		p-value [a]	0.8760	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful worsening is defined as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≤ -10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global QoL domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 5 of 5

Table 14.2.18.7.3.1.4.15
EORTC QLQ-C30 Cognitive Functioning - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Worsening
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
	P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups	p-value [b]	0.8163	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful worsening is defined as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≤ -10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global QoL domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 1 of 5

Table 14.2.18.7.3.1.5.15
EORTC QLQ-C30 Emotional Functioning - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Worsening
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics		Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Baseline serum EPO < 100 U/L	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25		N	37	23
	Number of subjects with clinically meaningful worsening at Week 25		n	8	7
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful worsening at Week 25 (observed case)		%	8/37 (21.6%)	7/23 (30.4%)
		RR (95% CI)[a]		0.71 (0.30, 1.70)	
		p-value [a]		0.4415	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful worsening is defined as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≤ -10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global QoL domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 2 of 5

Table 14.2.18.7.3.1.5.15
EORTC QLQ-C30 Emotional Functioning - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Worsening
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Baseline serum EPO 100- < 200 U/L	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25	N	26	11
	Number of subjects with clinically meaningful worsening at Week 25	n	9	1
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful worsening at Week 25 (observed case)	%	9/26 (34.6%)	1/11 (9.1%)
		RR (95% CI)[a]	3.81 (0.55, 26.55)	
		p-value [a]	0.1772	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful worsening is defined as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≤ -10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global QoL domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation Cutoff Date: 26NOV2020
Protocol: ACE-536-MDS-001 Page 3 of 5

Table 14.2.18.7.3.1.5.15
EORTC QLQ-C30 Emotional Functioning - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Worsening
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Baseline serum EPO 200-500 U/L	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25	N	28	11
	Number of subjects with clinically meaningful worsening at Week 25	n	7	5
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful worsening at Week 25 (observed case)	%	7/28 (25.0%)	5/11 (45.5%)
		RR (95% CI)[a]	0.55 (0.22, 1.37)	
		p-value [a]	0.1986	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful worsening is defined as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≤ -10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global QoL domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30 Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 4 of 5

Table 14.2.18.7.3.1.5.15
EORTC QLQ-C30 Emotional Functioning - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Worsening
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Baseline serum EPO > 500 U/L	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25	N	18	8
	Number of subjects with clinically meaningful worsening at Week 25	n	4	1
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful worsening at Week 25 (observed case)	%	4/18 (22.2%)	1/8 (12.5%)
		RR (95% CI)[a]	1.78 (0.23, 13.49)	
		p-value [a]	0.5780	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful worsening is defined as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≤ -10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global QoL domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 5 of 5

Table 14.2.18.7.3.1.5.15
EORTC QLQ-C30 Emotional Functioning - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Worsening
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
	P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups	p-value [b]	0.2843	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful worsening is defined as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≤ -10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global QoL domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 1 of 5

Table 14.2.18.7.3.1.6.15
EORTC QLQ-C30 Social Functioning - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Worsening
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics		Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Baseline serum EPO < 100 U/L	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25		N	37	23
	Number of subjects with clinically meaningful worsening at Week 25		n	11	9
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful worsening at Week 25 (observed case)		%	11/37 (29.7%)	9/23 (39.1%)
		RR (95% CI)[a]		0.76 (0.37, 1.55)	
		p-value [a]		0.4487	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful worsening is defined as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≤ -10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global QoL domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 2 of 5

Table 14.2.18.7.3.1.6.15
EORTC QLQ-C30 Social Functioning - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Worsening
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Baseline serum EPO 100- < 200 U/L	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25	N	26	11
	Number of subjects with clinically meaningful worsening at Week 25	n	6	2
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful worsening at Week 25 (observed case)	%	6/26 (23.1%)	2/11 (18.2%)
		RR (95% CI)[a]	1.27 (0.30, 5.34)	
		p-value [a]	0.7450	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful worsening is defined as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≤ -10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global QoL domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 3 of 5

Table 14.2.18.7.3.1.6.15
EORTC QLQ-C30 Social Functioning - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Worsening
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics		Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Baseline serum EPO 200-500 U/L	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25		N	28	11
	Number of subjects with clinically meaningful worsening at Week 25		n	9	4
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful worsening at Week 25 (observed case)		%	9/28 (32.1%)	4/11 (36.4%)
		RR (95% CI)[a]		0.88 (0.34, 2.28)	
		p-value [a]		0.7989	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful worsening is defined as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≤ -10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global QoL domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 4 of 5

Table 14.2.18.7.3.1.6.15
EORTC QLQ-C30 Social Functioning - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Worsening
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Baseline serum EPO > 500 U/L	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25	N	18	8
	Number of subjects with clinically meaningful worsening at Week 25	n	10	1
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful worsening at Week 25 (observed case)	%	10/18 (55.6%)	1/8 (12.5%)
		RR (95% CI)[a]	4.44 (0.68, 29.11)	
		p-value [a]	0.1198	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful worsening is defined as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≤ -10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global QoL domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 5 of 5

Table 14.2.18.7.3.1.6.15
EORTC QLQ-C30 Social Functioning - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Worsening
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
	P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups	p-value [b]	0.3699	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful worsening is defined as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≤ -10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global QoL domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 1 of 5

Table 14.2.18.7.3.1.7.15
EORTC QLQ-C30 Fatigue - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Worsening
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics		Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Baseline serum EPO < 100 U/L	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25		N	37	23
	Number of subjects with clinically meaningful worsening at Week 25		n	16	5
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful worsening at Week 25 (observed case)		%	16/37 (43.2%)	5/23 (21.7%)
		RR (95% CI)[a]		1.99 (0.84, 4.70)	
		p-value [a]		0.1165	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful worsening is defined as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≤ -10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global QoL domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 2 of 5

Table 14.2.18.7.3.1.7.15
EORTC QLQ-C30 Fatigue - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Worsening
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Baseline serum EPO 100- < 200 U/L	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25	N	26	12
	Number of subjects with clinically meaningful worsening at Week 25	n	10	2
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful worsening at Week 25 (observed case)	%	10/26 (38.5%)	2/12 (16.7%)
		RR (95% CI)[a]	2.31 (0.60, 8.95)	
		p-value [a]	0.2266	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful worsening is defined as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≤ -10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global QoL domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 3 of 5

Table 14.2.18.7.3.1.7.15
EORTC QLQ-C30 Fatigue - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Worsening
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics		Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Baseline serum EPO 200-500 U/L	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25		N	27	11
	Number of subjects with clinically meaningful worsening at Week 25		n	15	5
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful worsening at Week 25 (observed case)		%	15/27 (55.6%)	5/11 (45.5%)
		RR (95% CI)[a]		1.22 (0.59, 2.54)	
		p-value [a]		0.5900	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful worsening is defined as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≤ -10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global QoL domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 4 of 5

Table 14.2.18.7.3.1.7.15
EORTC QLQ-C30 Fatigue - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Worsening
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Baseline serum EPO > 500 U/L	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25	N	18	8
	Number of subjects with clinically meaningful worsening at Week 25	n	9	2
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful worsening at Week 25 (observed case)	%	9/18 (50.0%)	2/8 (25.0%)
		RR (95% CI)[a]	2.00 (0.55, 7.24)	
		p-value [a]	0.2908	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful worsening is defined as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≤ -10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global QoL domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 5 of 5

Table 14.2.18.7.3.1.7.15
EORTC QLQ-C30 Fatigue - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Worsening
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
	P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups	p-value [b]	0.7644	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful worsening is defined as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≤ -10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global QoL domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 1 of 5

Table 14.2.18.7.3.1.8.15
EORTC QLQ-C30 Nausea Vomiting - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Worsening
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics		Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Baseline serum EPO < 100 U/L	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25		N	37	23
	Number of subjects with clinically meaningful worsening at Week 25		n	5	2
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful worsening at Week 25 (observed case)		%	5/37 (13.5%)	2/23 (8.7%)
		RR (95% CI)[a]		1.55 (0.33, 7.36)	
		p-value [a]		0.5784	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful worsening is defined as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≤ -10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global QoL domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Table 14.2.18.7.3.1.8.15
EORTC QLQ-C30 Nausea Vomiting - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Worsening
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Baseline serum EPO 100- < 200 U/L	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25	N	26	12
	Number of subjects with clinically meaningful worsening at Week 25	n	3	1
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful worsening at Week 25 (observed case)	%	3/26 (11.5%)	1/12 (8.3%)
		RR (95% CI)[a]	1.38 (0.16, 11.97)	
		p-value [a]	0.7675	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful worsening is defined as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≤ -10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global QoL domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30 Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 3 of 5

Table 14.2.18.7.3.1.8.15
EORTC QLQ-C30 Nausea Vomiting - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Worsening
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Baseline serum EPO 200-500 U/L	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25	N	28	11
	Number of subjects with clinically meaningful worsening at Week 25	n	4	3
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful worsening at Week 25 (observed case)	%	4/28 (14.3%)	3/11 (27.3%)
		RR (95% CI)[a]	0.52 (0.14, 1.97)	
		p-value [a]	0.3387	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful worsening is defined as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≤ -10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global QoL domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 4 of 5

Table 14.2.18.7.3.1.8.15
EORTC QLQ-C30 Nausea Vomiting - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Worsening
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Baseline serum EPO > 500 U/L	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25	N	18	8
	Number of subjects with clinically meaningful worsening at Week 25	n	5	1
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful worsening at Week 25 (observed case)	%	5/18 (27.8%)	1/8 (12.5%)
		RR (95% CI)[a]	2.22 (0.31, 16.08)	
		p-value [a]	0.4290	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful worsening is defined as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≤ -10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global QoL domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 5 of 5

Table 14.2.18.7.3.1.8.15
EORTC QLQ-C30 Nausea Vomiting - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Worsening
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
	P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups	p-value [b]	0.5898	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful worsening is defined as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≤ -10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global QoL domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 1 of 5

Table 14.2.18.7.3.1.9.15
EORTC QLQ-C30 Pain - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Worsening
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics		Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Baseline serum EPO < 100 U/L	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25		N	37	23
	Number of subjects with clinically meaningful worsening at Week 25		n	13	4
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful worsening at Week 25 (observed case)		%	13/37 (35.1%)	4/23 (17.4%)
		RR (95% CI)[a]		2.02 (0.75, 5.45)	
		p-value [a]		0.1649	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful worsening is defined as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≤ -10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global QoL domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Table 14.2.18.7.3.1.9.15
EORTC QLQ-C30 Pain - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Worsening
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Baseline serum EPO 100- < 200 U/L	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25	N	26	12
	Number of subjects with clinically meaningful worsening at Week 25	n	1	2
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful worsening at Week 25 (observed case)	%	1/26 (3.8%)	2/12 (16.7%)
		RR (95% CI)[a]	0.23 (0.02, 2.30)	
		p-value [a]	0.2116	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful worsening is defined as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≤ -10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global QoL domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30 Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 3 of 5

Table 14.2.18.7.3.1.9.15
EORTC QLQ-C30 Pain - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Worsening
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Baseline serum EPO 200-500 U/L	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25	N	27	11
	Number of subjects with clinically meaningful worsening at Week 25	n	6	5
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful worsening at Week 25 (observed case)	%	6/27 (22.2%)	5/11 (45.5%)
		RR (95% CI)[a]	0.49 (0.19, 1.27)	
		p-value [a]	0.1430	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful worsening is defined as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≤ -10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global QoL domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 4 of 5

Table 14.2.18.7.3.1.9.15
EORTC QLQ-C30 Pain - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Worsening
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Baseline serum EPO > 500 U/L	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25	N	18	8
	Number of subjects with clinically meaningful worsening at Week 25	n	7	3
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful worsening at Week 25 (observed case)	%	7/18 (38.9%)	3/8 (37.5%)
		RR (95% CI)[a]	1.04 (0.36, 3.01)	
		p-value [a]	0.9467	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful worsening is defined as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≤ -10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global QoL domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 5 of 5

Table 14.2.18.7.3.1.9.15
EORTC QLQ-C30 Pain - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Worsening
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
	P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups	p-value [b]	0.1374	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful worsening is defined as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≤ -10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global QoL domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 1 of 3

Table 14.2.18.7.3.1.1.16
EORTC QLQ-C30 Global QoL - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Worsening
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
SF3B1 mutation status Mutated	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25	N	101	46
	Number of subjects with clinically meaningful worsening at Week 25	n	30	9
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful worsening at Week 25 (observed case)	%	30/101 (29.7%)	9/46 (19.6%)
		RR (95% CI)[a]	1.52 (0.79, 2.93)	
		p-value [a]	0.2139	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful worsening is defined as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≤ -10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global QoL domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 2 of 3

Table 14.2.18.7.3.1.1.16
EORTC QLQ-C30 Global QoL - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Worsening
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics		Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
SF3B1 mutation status Non-mutated	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25		N	9	6
	Number of subjects with clinically meaningful worsening at Week 25		n	3	2
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful worsening at Week 25 (observed case)		%	3/9 (33.3%)	2/6 (33.3%)
		RR (95% CI)[a]		1.00 (0.23, 4.31)	
		p-value [a]		1.0000	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful worsening is defined as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≤ -10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global QoL domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 3 of 3

Table 14.2.18.7.3.1.1.16
EORTC QLQ-C30 Global QoL - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Worsening
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
	P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups	p-value [b]	0.6096	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful worsening is defined as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≤ -10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global QoL domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 1 of 3

Table 14.2.18.7.3.1.10.16
EORTC QLQ-C30 Dyspnea - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Worsening
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics		Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
SF3B1 mutation status Mutated	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25		N	97	47
	Number of subjects with clinically meaningful worsening at Week 25		n	27	8
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful worsening at Week 25 (observed case)		%	27/97 (27.8%)	8/47 (17.0%)
		RR (95% CI)[a]		1.64 (0.81, 3.32)	
		p-value [a]		0.1733	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful worsening is defined as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≤ -10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global QoL domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 2 of 3

Table 14.2.18.7.3.1.10.16
EORTC QLQ-C30 Dyspnea - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Worsening
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
SF3B1 mutation status Non-mutated	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25	N	9	6
	Number of subjects with clinically meaningful worsening at Week 25	n	3	2
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful worsening at Week 25 (observed case)	%	3/9 (33.3%)	2/6 (33.3%)
		RR (95% CI)[a]	1.00 (0.23, 4.31)	
		p-value [a]	1.0000	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful worsening is defined as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≤ -10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global QoL domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 3 of 3

Table 14.2.18.7.3.1.10.16
EORTC QLQ-C30 Dyspnea - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Worsening
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
	P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups	p-value [b]	0.5526	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful worsening is defined as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≤ -10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global QoL domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 1 of 3

Table 14.2.18.7.3.1.11.16
EORTC QLQ-C30 Insomnia - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Worsening
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics		Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
SF3B1 mutation status Mutated	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25		N	99	47
	Number of subjects with clinically meaningful worsening at Week 25		n	18	15
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful worsening at Week 25 (observed case)		%	18/99 (18.2%)	15/47 (31.9%)
		RR (95% CI)[a]		0.57 (0.32, 1.03)	
		p-value [a]		0.0619	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful worsening is defined as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≤ -10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global QoL domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 2 of 3

Table 14.2.18.7.3.1.11.16
EORTC QLQ-C30 Insomnia - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Worsening
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
SF3B1 mutation status Non-mutated	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25	N	9	6
	Number of subjects with clinically meaningful worsening at Week 25	n	1	3
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful worsening at Week 25 (observed case)	%	1/9 (11.1%)	3/6 (50.0%)
		RR (95% CI)[a]	0.22 (0.03, 1.66)	
		p-value [a]	0.1432	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful worsening is defined as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≤ -10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global QoL domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 3 of 3

Table 14.2.18.7.3.1.11.16
EORTC QLQ-C30 Insomnia - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Worsening
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
	P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups	p-value [b]	0.3793	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful worsening is defined as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≤ -10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global QoL domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 1 of 3

Table 14.2.18.7.3.1.12.16
EORTC QLQ-C30 Appetite Loss - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Worsening
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics		Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
SF3B1 mutation status Mutated	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25		N	101	46
	Number of subjects with clinically meaningful worsening at Week 25		n	22	9
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful worsening at Week 25 (observed case)		%	22/101 (21.8%)	9/46 (19.6%)
		RR (95% CI)[a]		1.11 (0.56, 2.23)	
		p-value [a]		0.7614	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful worsening is defined as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≤ -10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global QoL domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 2 of 3

Table 14.2.18.7.3.1.12.16
EORTC QLQ-C30 Appetite Loss - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Worsening
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics		Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
SF3B1 mutation status Non-mutated	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25		N	8	6
	Number of subjects with clinically meaningful worsening at Week 25		n	0	1
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful worsening at Week 25 (observed case)		%	0/8 (0.0%)	1/6 (16.7%)
		RR (95% CI)[a]		0.00 (NE, NE)	
		p-value [a]		NE	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful worsening is defined as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≤ -10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global QoL domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 3 of 3

Table 14.2.18.7.3.1.12.16
EORTC QLQ-C30 Appetite Loss - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Worsening
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
	P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups	p-value [b]	NE	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful worsening is defined as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≤ -10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global QoL domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 1 of 3

Table 14.2.18.7.3.1.13.16
EORTC QLQ-C30 Constipation - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Worsening
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics		Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
SF3B1 mutation status Mutated	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25		N	101	46
	Number of subjects with clinically meaningful worsening at Week 25		n	15	4
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful worsening at Week 25 (observed case)		%	15/101 (14.9%)	4/46 (8.7%)
		RR (95% CI)[a]		1.71 (0.60, 4.86)	
		p-value [a]		0.3160	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful worsening is defined as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≤ -10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global QoL domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 2 of 3

Table 14.2.18.7.3.1.13.16
EORTC QLQ-C30 Constipation - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Worsening
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics		Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
SF3B1 mutation status Non-mutated	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25		N	9	6
	Number of subjects with clinically meaningful worsening at Week 25		n	0	1
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful worsening at Week 25 (observed case)		%	0/9 (0.0%)	1/6 (16.7%)
		RR (95% CI)[a]		0.00 (NE, NE)	
		p-value [a]		NE	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful worsening is defined as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≤ -10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global QoL domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 3 of 3

Table 14.2.18.7.3.1.13.16
EORTC QLQ-C30 Constipation - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Worsening
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
	P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups	p-value [b]	NE	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful worsening is defined as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≤ -10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global QoL domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 1 of 3

Table 14.2.18.7.3.1.14.16
EORTC QLQ-C30 Diarrhea - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Worsening
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics		Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
SF3B1 mutation status Mutated	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25		N	101	46
	Number of subjects with clinically meaningful worsening at Week 25		n	14	4
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful worsening at Week 25 (observed case)		%	14/101 (13.9%)	4/46 (8.7%)
		RR (95% CI)[a]		1.59 (0.55, 4.58)	
		p-value [a]		0.3864	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful worsening is defined as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≤ -10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global QoL domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 2 of 3

Table 14.2.18.7.3.1.14.16
EORTC QLQ-C30 Diarrhea - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Worsening
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics		Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
SF3B1 mutation status Non-mutated	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25		N	9	6
	Number of subjects with clinically meaningful worsening at Week 25		n	2	1
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful worsening at Week 25 (observed case)		%	2/9 (22.2%)	1/6 (16.7%)
		RR (95% CI)[a]		1.33 (0.15, 11.64)	
		p-value [a]		0.7947	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful worsening is defined as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≤ -10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global QoL domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 3 of 3

Table 14.2.18.7.3.1.14.16
EORTC QLQ-C30 Diarrhea - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Worsening
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
	P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups	p-value [b]	0.8845	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful worsening is defined as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≤ -10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global QoL domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 1 of 3

Table 14.2.18.7.3.1.15.16
EORTC QLQ-C30 Financial Difficulties - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Worsening
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics		Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
SF3B1 mutation status Mutated	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25		N	99	46
	Number of subjects with clinically meaningful worsening at Week 25		n	10	5
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful worsening at Week 25 (observed case)		%	10/99 (10.1%)	5/46 (10.9%)
		RR (95% CI)[a]		0.93 (0.34, 2.56)	
		p-value [a]		0.8874	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful worsening is defined as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≤ -10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global QoL domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 2 of 3

Table 14.2.18.7.3.1.15.16
EORTC QLQ-C30 Financial Difficulties - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Worsening
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
SF3B1 mutation status Non-mutated	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25	N	9	6
	Number of subjects with clinically meaningful worsening at Week 25	n	0	1
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful worsening at Week 25 (observed case)	%	0/9 (0.0%)	1/6 (16.7%)
		RR (95% CI)[a]	0.00 (NE, NE)	
		p-value [a]	NE	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful worsening is defined as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≤ -10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global QoL domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 3 of 3

Table 14.2.18.7.3.1.15.16
EORTC QLQ-C30 Financial Difficulties - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Worsening
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
	P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups	p-value [b]	NE	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful worsening is defined as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≤ -10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global QoL domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 1 of 3

Table 14.2.18.7.3.1.2.16
EORTC QLQ-C30 Physical Functioning – Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Worsening
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
SF3B1 mutation status Mutated	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25	N	101	47
	Number of subjects with clinically meaningful worsening at Week 25	n	32	5
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful worsening at Week 25 (observed case)	%	32/101 (31.7%)	5/47 (10.6%)
		RR (95% CI)[a]	2.98 (1.24, 7.16)	
		p-value [a]	0.0147	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful worsening is defined as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≤ -10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global QoL domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Table 14.2.18.7.3.1.2.16
EORTC QLQ-C30 Physical Functioning - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Worsening
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
SF3B1 mutation status Non-mutated	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25	N	9	6
	Number of subjects with clinically meaningful worsening at Week 25	n	2	2
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful worsening at Week 25 (observed case)	%	2/9 (22.2%)	2/6 (33.3%)
		RR (95% CI)[a]	0.67 (0.13, 3.53)	
		p-value [a]	0.6333	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful worsening is defined as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≤ -10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global QoL domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30 Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation Cutoff Date: 26NOV2020
Protocol: ACE-536-MDS-001 Page 3 of 3

Table 14.2.18.7.3.1.2.16
EORTC QLQ-C30 Physical Functioning - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Worsening
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
	P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups	p-value [b]	0.1191	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful worsening is defined as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≤ -10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global QoL domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30 Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 1 of 3

Table 14.2.18.7.3.1.3.16
EORTC QLQ-C30 Role Functioning - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Worsening
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics		Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
SF3B1 mutation status Mutated	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25		N	101	47
	Number of subjects with clinically meaningful worsening at Week 25		n	33	16
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful worsening at Week 25 (observed case)		%	33/101 (32.7%)	16/47 (34.0%)
		RR (95% CI)[a]		0.96 (0.59, 1.56)	
		p-value [a]		0.8686	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful worsening is defined as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≤ -10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global QoL domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 2 of 3

Table 14.2.18.7.3.1.3.16
EORTC QLQ-C30 Role Functioning - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Worsening
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
SF3B1 mutation status Non-mutated	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25	N	9	6
	Number of subjects with clinically meaningful worsening at Week 25	n	2	3
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful worsening at Week 25 (observed case)	%	2/9 (22.2%)	3/6 (50.0%)
		RR (95% CI)[a]	0.44 (0.10, 1.92)	
		p-value [a]	0.2766	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful worsening is defined as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≤ -10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global QoL domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 3 of 3

Table 14.2.18.7.3.1.3.16
EORTC QLQ-C30 Role Functioning - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Worsening
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
	P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups	p-value [b]	0.3271	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful worsening is defined as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≤ -10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global QoL domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 1 of 3

Table 14.2.18.7.3.1.4.16
EORTC QLQ-C30 Cognitive Functioning - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Worsening
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
SF3B1 mutation status Mutated	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25	N	101	46
	Number of subjects with clinically meaningful worsening at Week 25	n	28	16
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful worsening at Week 25 (observed case)	%	28/101 (27.7%)	16/46 (34.8%)
		RR (95% CI)[a]	0.80 (0.48, 1.32)	
		p-value [a]	0.3793	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful worsening is defined as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≤ -10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global QoL domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Table 14.2.18.7.3.1.4.16
EORTC QLQ-C30 Cognitive Functioning - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Worsening
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
SF3B1 mutation status Non-mutated	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25	N	9	6
	Number of subjects with clinically meaningful worsening at Week 25	n	1	1
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful worsening at Week 25 (observed case)	%	1/9 (11.1%)	1/6 (16.7%)
		RR (95% CI)[a]	0.67 (0.05, 8.73)	
		p-value [a]	0.7573	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful worsening is defined as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≤ -10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global QoL domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30 Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 3 of 3

Table 14.2.18.7.3.1.4.16
EORTC QLQ-C30 Cognitive Functioning - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Worsening
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
	P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups	p-value [b]	0.8938	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful worsening is defined as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≤ -10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global QoL domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 1 of 3

Table 14.2.18.7.3.1.5.16
EORTC QLQ-C30 Emotional Functioning - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Worsening
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics		Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
SF3B1 mutation status Mutated	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25		N	101	46
	Number of subjects with clinically meaningful worsening at Week 25		n	26	11
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful worsening at Week 25 (observed case)		%	26/101 (25.7%)	11/46 (23.9%)
		RR (95% CI)[a]		1.08 (0.58, 1.99)	
		p-value [a]		0.8136	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful worsening is defined as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≤ -10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global QoL domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Table 14.2.18.7.3.1.5.16
EORTC QLQ-C30 Emotional Functioning - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Worsening
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
SF3B1 mutation status Non-mutated	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25	N	9	6
	Number of subjects with clinically meaningful worsening at Week 25	n	2	3
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful worsening at Week 25 (observed case)	%	2/9 (22.2%)	3/6 (50.0%)
		RR (95% CI)[a]	0.44 (0.10, 1.92)	
		p-value [a]	0.2766	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful worsening is defined as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≤ -10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global QoL domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30 Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 3 of 3

Table 14.2.18.7.3.1.5.16
EORTC QLQ-C30 Emotional Functioning - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Worsening
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
	P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups	p-value [b]	0.2737	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful worsening is defined as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≤ -10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global QoL domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 1 of 3

Table 14.2.18.7.3.1.6.16
EORTC QLQ-C30 Social Functioning – Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Worsening
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics		Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
SF3B1 mutation status Mutated	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25		N	101	46
	Number of subjects with clinically meaningful worsening at Week 25		n	32	14
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful worsening at Week 25 (observed case)		%	32/101 (31.7%)	14/46 (30.4%)
		RR (95% CI)[a]		1.04 (0.62, 1.76)	
		p-value [a]		0.8801	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful worsening is defined as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≤ -10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global QoL domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 2 of 3

Table 14.2.18.7.3.1.6.16
EORTC QLQ-C30 Social Functioning - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Worsening
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
SF3B1 mutation status Non-mutated	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25	N	9	6
	Number of subjects with clinically meaningful worsening at Week 25	n	4	2
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful worsening at Week 25 (observed case)	%	4/9 (44.4%)	2/6 (33.3%)
		RR (95% CI)[a]	1.33 (0.35, 5.13)	
		p-value [a]	0.6755	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful worsening is defined as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≤ -10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global QoL domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 3 of 3

Table 14.2.18.7.3.1.6.16
EORTC QLQ-C30 Social Functioning - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Worsening
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
	P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups	p-value [b]	0.7370	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful worsening is defined as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≤ -10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global QoL domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 1 of 3

Table 14.2.18.7.3.1.7.16
EORTC QLQ-C30 Fatigue - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Worsening
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics		Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
SF3B1 mutation status Mutated	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25		N	100	47
	Number of subjects with clinically meaningful worsening at Week 25		n	46	12
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful worsening at Week 25 (observed case)		%	46/100 (46.0%)	12/47 (25.5%)
		RR (95% CI)[a]		1.80 (1.06, 3.07)	
		p-value [a]		0.0302	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful worsening is defined as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≤ -10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global QoL domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 2 of 3

Table 14.2.18.7.3.1.7.16
EORTC QLQ-C30 Fatigue - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Worsening
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
SF3B1 mutation status Non-mutated	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25	N	9	6
	Number of subjects with clinically meaningful worsening at Week 25	n	4	2
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful worsening at Week 25 (observed case)	%	4/9 (44.4%)	2/6 (33.3%)
		RR (95% CI)[a]	1.33 (0.35, 5.13)	
		p-value [a]	0.6755	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful worsening is defined as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≤ -10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global QoL domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 3 of 3

Table 14.2.18.7.3.1.7.16
EORTC QLQ-C30 Fatigue - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Worsening
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
	P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups	p-value [b]	0.6837	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful worsening is defined as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≤ -10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global QoL domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 1 of 3

Table 14.2.18.7.3.1.8.16
EORTC QLQ-C30 Nausea Vomiting - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Worsening
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics		Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
SF3B1 mutation status Mutated	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25		N	101	47
	Number of subjects with clinically meaningful worsening at Week 25		n	14	7
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful worsening at Week 25 (observed case)		%	14/101 (13.9%)	7/47 (14.9%)
		RR (95% CI)[a]		0.93 (0.40, 2.15)	
		p-value [a]		0.8667	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful worsening is defined as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≤ -10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global QoL domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 2 of 3

Table 14.2.18.7.3.1.8.16
EORTC QLQ-C30 Nausea Vomiting - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Worsening
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
SF3B1 mutation status Non-mutated	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25	N	9	6
	Number of subjects with clinically meaningful worsening at Week 25	n	3	0
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful worsening at Week 25 (observed case)	%	3/9 (33.3%)	0/6 (0.0%)
		RR (95% CI)[a]	NE (NE, NE)	
		p-value [a]	NE	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful worsening is defined as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≤ -10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global QoL domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 3 of 3

Table 14.2.18.7.3.1.8.16
EORTC QLQ-C30 Nausea Vomiting - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Worsening
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
	P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups	p-value [b]	NE	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful worsening is defined as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≤ -10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global QoL domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 1 of 3

Table 14.2.18.7.3.1.9.16
EORTC QLQ-C30 Pain - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Worsening
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics		Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
SF3B1 mutation status Mutated	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25		N	100	47
	Number of subjects with clinically meaningful worsening at Week 25		n	25	14
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful worsening at Week 25 (observed case)		%	25/100 (25.0%)	14/47 (29.8%)
		RR (95% CI)[a]		0.84 (0.48, 1.46)	
		p-value [a]		0.5360	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful worsening is defined as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≤ -10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global QoL domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 2 of 3

Table 14.2.18.7.3.1.9.16
EORTC QLQ-C30 Pain - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Worsening
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
SF3B1 mutation status Non-mutated	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25	N	9	6
	Number of subjects with clinically meaningful worsening at Week 25	n	2	0
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful worsening at Week 25 (observed case)	%	2/9 (22.2%)	0/6 (0.0%)
		RR (95% CI)[a]	NE (NE, NE)	
		p-value [a]	NE	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful worsening is defined as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≤ -10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global QoL domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 3 of 3

Table 14.2.18.7.3.1.9.16
EORTC QLQ-C30 Pain - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Worsening
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
	P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups	p-value [b]	NE	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful worsening is defined as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≤ -10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global QoL domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 1 of 5

Table 14.2.18.7.3.1.1.17
EORTC QLQ-C30 Global QoL - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Worsening
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Longest duration of prior ESA treatment < 6 months	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25	N	38	13
	Number of subjects with clinically meaningful worsening at Week 25	n	13	1
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful worsening at Week 25 (observed case)	%	13/38 (34.2%)	1/13 (7.7%)
		RR (95% CI)[a]	4.45 (0.64, 30.76)	
		p-value [a]	0.1304	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful worsening is defined as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≤ -10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global QoL domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 2 of 5

Table 14.2.18.7.3.1.1.17
EORTC QLQ-C30 Global QoL - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Worsening
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Longest duration of prior ESA treatment 6-12 months	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25	N	24	9
	Number of subjects with clinically meaningful worsening at Week 25	n	6	3
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful worsening at Week 25 (observed case)	%	6/24 (25.0%)	3/9 (33.3%)
		RR (95% CI)[a]	0.75 (0.24, 2.38)	
		p-value [a]	0.6254	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful worsening is defined as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≤ -10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global QoL domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Table 14.2.18.7.3.1.1.17
EORTC QLQ-C30 Global QoL - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Worsening
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics		Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Longest duration of prior ESA treatment >12-24 months	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25		N	23	15
	Number of subjects with clinically meaningful worsening at Week 25		n	6	3
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful worsening at Week 25 (observed case)		%	6/23 (26.1%)	3/15 (20.0%)
		RR (95% CI)[a]		1.30 (0.38, 4.43)	
		p-value [a]		0.6704	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful worsening is defined as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≤ -10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global QoL domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30
Run Date: 29AUG2022

Table 14.2.18.7.3.1.1.17
EORTC QLQ-C30 Global QoL - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Worsening
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Longest duration of prior ESA treatment > 24 months	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25	N	21	13
	Number of subjects with clinically meaningful worsening at Week 25	n	5	2
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful worsening at Week 25 (observed case)	%	5/21 (23.8%)	2/13 (15.4%)
		RR (95% CI)[a]	1.55 (0.35, 6.85)	
		p-value [a]	0.5648	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful worsening is defined as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≤ -10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global QoL domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30
Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 5 of 5

Table 14.2.18.7.3.1.1.17
EORTC QLQ-C30 Global QoL - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Worsening
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
	P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups	p-value [b]	0.4793	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful worsening is defined as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≤ -10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global QoL domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 1 of 5

Table 14.2.18.7.3.1.10.17
EORTC QLQ-C30 Dyspnea - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Worsening
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics		Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Longest duration of prior ESA treatment < 6 months	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25		N	38	14
	Number of subjects with clinically meaningful worsening at Week 25		n	9	1
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful worsening at Week 25 (observed case)		%	9/38 (23.7%)	1/14 (7.1%)
		RR (95% CI)[a]		3.32 (0.46, 23.85)	
		p-value [a]		0.2337	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful worsening is defined as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≤ -10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global QoL domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Table 14.2.18.7.3.1.10.17
EORTC QLQ-C30 Dyspnea - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Worsening
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics		Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Longest duration of prior ESA treatment 6-12 months	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25		N	23	9
	Number of subjects with clinically meaningful worsening at Week 25		n	9	1
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful worsening at Week 25 (observed case)		%	9/23 (39.1%)	1/9 (11.1%)
		RR (95% CI)[a]		3.52 (0.52, 23.95)	
		p-value [a]		0.1980	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful worsening is defined as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≤ -10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global QoL domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30 Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 3 of 5

Table 14.2.18.7.3.1.10.17
EORTC QLQ-C30 Dyspnea - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Worsening
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Longest duration of prior ESA treatment >12-24 months	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25	N	20	15
	Number of subjects with clinically meaningful worsening at Week 25	n	5	5
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful worsening at Week 25 (observed case)	%	5/20 (25.0%)	5/15 (33.3%)
		RR (95% CI)[a]	0.75 (0.26, 2.13)	
		p-value [a]	0.5889	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful worsening is defined as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≤ -10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global QoL domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 4 of 5

Table 14.2.18.7.3.1.10.17
EORTC QLQ-C30 Dyspnea - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Worsening
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics		Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Longest duration of prior ESA treatment > 24 months	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25		N	21	13
	Number of subjects with clinically meaningful worsening at Week 25		n	6	1
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful worsening at Week 25 (observed case)		%	6/21 (28.6%)	1/13 (7.7%)
		RR (95% CI)[a]		3.71 (0.50, 27.47)	
		p-value [a]		0.1987	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful worsening is defined as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≤ -10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global QoL domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 5 of 5

Table 14.2.18.7.3.1.10.17
EORTC QLQ-C30 Dyspnea - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Worsening
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
	P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups	p-value [b]	0.2763	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful worsening is defined as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≤ -10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global QoL domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 1 of 5

Table 14.2.18.7.3.1.11.17
EORTC QLQ-C30 Insomnia - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Worsening
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics		Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Longest duration of prior ESA treatment < 6 months	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25		N	37	14
	Number of subjects with clinically meaningful worsening at Week 25		n	5	6
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful worsening at Week 25 (observed case)		%	5/37 (13.5%)	6/14 (42.9%)
		RR (95% CI)[a]		0.32 (0.11, 0.87)	
		p-value [a]		0.0258	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful worsening is defined as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≤ -10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global QoL domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 2 of 5

Table 14.2.18.7.3.1.11.17
EORTC QLQ-C30 Insomnia - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Worsening
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Longest duration of prior ESA treatment 6-12 months	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25	N	24	9
	Number of subjects with clinically meaningful worsening at Week 25	n	6	1
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful worsening at Week 25 (observed case)	%	6/24 (25.0%)	1/9 (11.1%)
		RR (95% CI)[a]	2.25 (0.31, 16.19)	
		p-value [a]	0.4206	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful worsening is defined as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≤ -10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global QoL domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 3 of 5

Table 14.2.18.7.3.1.11.17
EORTC QLQ-C30 Insomnia - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Worsening
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Longest duration of prior ESA treatment >12-24 months	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25	N	22	15
	Number of subjects with clinically meaningful worsening at Week 25	n	4	5
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful worsening at Week 25 (observed case)	%	4/22 (18.2%)	5/15 (33.3%)
		RR (95% CI)[a]	0.55 (0.17, 1.70)	
		p-value [a]	0.2971	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful worsening is defined as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≤ -10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global QoL domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 4 of 5

Table 14.2.18.7.3.1.11.17
EORTC QLQ-C30 Insomnia - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Worsening
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Longest duration of prior ESA treatment > 24 months	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25	N	21	13
	Number of subjects with clinically meaningful worsening at Week 25	n	3	5
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful worsening at Week 25 (observed case)	%	3/21 (14.3%)	5/13 (38.5%)
		RR (95% CI)[a]	0.37 (0.11, 1.30)	
		p-value [a]	0.1214	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful worsening is defined as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≤ -10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global QoL domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 5 of 5

Table 14.2.18.7.3.1.11.17
EORTC QLQ-C30 Insomnia - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Worsening
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
	P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups	p-value [b]	0.3599	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful worsening is defined as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≤ -10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global QoL domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 1 of 5

Table 14.2.18.7.3.1.12.17
EORTC QLQ-C30 Appetite Loss - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Worsening
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics		Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Longest duration of prior ESA treatment < 6 months	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25		N	38	14
	Number of subjects with clinically meaningful worsening at Week 25		n	9	2
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful worsening at Week 25 (observed case)		%	9/38 (23.7%)	2/14 (14.3%)
		RR (95% CI)[a]		1.66 (0.41, 6.75)	
		p-value [a]		0.4804	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful worsening is defined as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≤ -10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global QoL domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Table 14.2.18.7.3.1.12.17
EORTC QLQ-C30 Appetite Loss - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Worsening
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics		Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Longest duration of prior ESA treatment 6-12 months	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25		N	23	9
	Number of subjects with clinically meaningful worsening at Week 25		n	2	2
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful worsening at Week 25 (observed case)		%	2/23 (8.7%)	2/9 (22.2%)
		RR (95% CI)[a]		0.39 (0.06, 2.37)	
		p-value [a]		0.3075	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful worsening is defined as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≤ -10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global QoL domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30 Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 3 of 5

Table 14.2.18.7.3.1.12.17
EORTC QLQ-C30 Appetite Loss - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Worsening
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics		Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Longest duration of prior ESA treatment >12-24 months	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25		N	23	15
	Number of subjects with clinically meaningful worsening at Week 25		n	5	1
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful worsening at Week 25 (observed case)		%	5/23 (21.7%)	1/15 (6.7%)
		RR (95% CI)[a]		3.26 (0.42, 25.23)	
		p-value [a]		0.2575	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful worsening is defined as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≤ -10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global QoL domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 4 of 5

Table 14.2.18.7.3.1.12.17
EORTC QLQ-C30 Appetite Loss - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Worsening
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Longest duration of prior ESA treatment > 24 months	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25	N	21	13
	Number of subjects with clinically meaningful worsening at Week 25	n	6	4
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful worsening at Week 25 (observed case)	%	6/21 (28.6%)	4/13 (30.8%)
		RR (95% CI)[a]	0.93 (0.32, 2.68)	
		p-value [a]	0.8909	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful worsening is defined as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≤ -10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global QoL domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 5 of 5

Table 14.2.18.7.3.1.12.17
EORTC QLQ-C30 Appetite Loss - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Worsening
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
	P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups	p-value [b]	0.4279	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful worsening is defined as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≤ -10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global QoL domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 1 of 5

Table 14.2.18.7.3.1.13.17
EORTC QLQ-C30 Constipation - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Worsening
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics		Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Longest duration of prior ESA treatment < 6 months	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25		N	38	13
	Number of subjects with clinically meaningful worsening at Week 25		n	4	1
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful worsening at Week 25 (observed case)		%	4/38 (10.5%)	1/13 (7.7%)
		RR (95% CI)[a]		1.37 (0.17, 11.16)	
		p-value [a]		0.7696	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful worsening is defined as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≤ -10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global QoL domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 2 of 5

Table 14.2.18.7.3.1.13.17
EORTC QLQ-C30 Constipation - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Worsening
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Longest duration of prior ESA treatment 6-12 months	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25	N	24	9
	Number of subjects with clinically meaningful worsening at Week 25	n	2	0
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful worsening at Week 25 (observed case)	%	2/24 (8.3%)	0/9 (0.0%)
		RR (95% CI)[a]	NE (NE, NE)	
		p-value [a]	NE	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful worsening is defined as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≤ -10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global QoL domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 3 of 5

Table 14.2.18.7.3.1.13.17
EORTC QLQ-C30 Constipation - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Worsening
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics		Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Longest duration of prior ESA treatment >12-24 months	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25		N	23	15
	Number of subjects with clinically meaningful worsening at Week 25		n	3	1
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful worsening at Week 25 (observed case)		%	3/23 (13.0%)	1/15 (6.7%)
		RR (95% CI)[a]		1.96 (0.22, 17.10)	
		p-value [a]		0.5439	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful worsening is defined as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≤ -10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global QoL domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 4 of 5

Table 14.2.18.7.3.1.13.17
EORTC QLQ-C30 Constipation - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Worsening
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Longest duration of prior ESA treatment > 24 months	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25	N	21	13
	Number of subjects with clinically meaningful worsening at Week 25	n	5	3
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful worsening at Week 25 (observed case)	%	5/21 (23.8%)	3/13 (23.1%)
		RR (95% CI)[a]	1.03 (0.29, 3.61)	
		p-value [a]	0.9610	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful worsening is defined as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≤ -10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global QoL domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 5 of 5

Table 14.2.18.7.3.1.13.17
EORTC QLQ-C30 Constipation - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Worsening
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
	P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups	p-value [b]	0.8776	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful worsening is defined as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≤ -10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global QoL domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 1 of 5

Table 14.2.18.7.3.1.14.17
EORTC QLQ-C30 Diarrhea - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Worsening
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Longest duration of prior ESA treatment < 6 months	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25	N	38	13
	Number of subjects with clinically meaningful worsening at Week 25	n	6	1
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful worsening at Week 25 (observed case)	%	6/38 (15.8%)	1/13 (7.7%)
		RR (95% CI)[a]	2.05 (0.27, 15.49)	
		p-value [a]	0.4856	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful worsening is defined as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≤ -10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global QoL domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 2 of 5

Table 14.2.18.7.3.1.14.17
EORTC QLQ-C30 Diarrhea - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Worsening
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Longest duration of prior ESA treatment 6-12 months	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25	N	24	9
	Number of subjects with clinically meaningful worsening at Week 25	n	4	0
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful worsening at Week 25 (observed case)	%	4/24 (16.7%)	0/9 (0.0%)
		RR (95% CI)[a]	NE (NE, NE)	
		p-value [a]	NE	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful worsening is defined as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≤ -10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global QoL domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 3 of 5

Table 14.2.18.7.3.1.14.17
EORTC QLQ-C30 Diarrhea - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Worsening
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics		Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Longest duration of prior ESA treatment >12-24 months	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25		N	23	15
	Number of subjects with clinically meaningful worsening at Week 25		n	2	1
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful worsening at Week 25 (observed case)		%	2/23 (8.7%)	1/15 (6.7%)
		RR (95% CI)[a]		1.30 (0.13, 13.15)	
		p-value [a]		0.8217	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful worsening is defined as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≤ -10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global QoL domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 4 of 5

Table 14.2.18.7.3.1.14.17
EORTC QLQ-C30 Diarrhea - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Worsening
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Longest duration of prior ESA treatment > 24 months	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25	N	21	13
	Number of subjects with clinically meaningful worsening at Week 25	n	3	2
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful worsening at Week 25 (observed case)	%	3/21 (14.3%)	2/13 (15.4%)
		RR (95% CI)[a]	0.93 (0.18, 4.84)	
		p-value [a]	0.9299	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful worsening is defined as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≤ -10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global QoL domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 5 of 5

Table 14.2.18.7.3.1.14.17
EORTC QLQ-C30 Diarrhea - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Worsening
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
	P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups	p-value [b]	0.8372	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful worsening is defined as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≤ -10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global QoL domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 1 of 5

Table 14.2.18.7.3.1.15.17
EORTC QLQ-C30 Financial Difficulties - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Worsening
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics		Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Longest duration of prior ESA treatment < 6 months	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25		N	37	13
	Number of subjects with clinically meaningful worsening at Week 25		n	6	1
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful worsening at Week 25 (observed case)		%	6/37 (16.2%)	1/13 (7.7%)
		RR (95% CI)[a]		2.11 (0.28, 15.90)	
		p-value [a]		0.4694	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful worsening is defined as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≤ -10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global QoL domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 2 of 5

Table 14.2.18.7.3.1.15.17
EORTC QLQ-C30 Financial Difficulties – Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Worsening
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Longest duration of prior ESA treatment 6-12 months	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25	N	23	9
	Number of subjects with clinically meaningful worsening at Week 25	n	1	0
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful worsening at Week 25 (observed case)	%	1/23 (4.3%)	0/9 (0.0%)
		RR (95% CI)[a]	NE (NE, NE)	
		p-value [a]	NE	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful worsening is defined as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≤ -10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global QoL domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 3 of 5

Table 14.2.18.7.3.1.15.17
EORTC QLQ-C30 Financial Difficulties - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Worsening
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Longest duration of prior ESA treatment >12-24 months	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25	N	23	15
	Number of subjects with clinically meaningful worsening at Week 25	n	1	1
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful worsening at Week 25 (observed case)	%	1/23 (4.3%)	1/15 (6.7%)
		RR (95% CI)[a]	0.65 (0.04, 9.65)	
		p-value [a]	0.7559	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful worsening is defined as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≤ -10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global QoL domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 4 of 5

Table 14.2.18.7.3.1.15.17
EORTC QLQ-C30 Financial Difficulties - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Worsening
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Longest duration of prior ESA treatment > 24 months	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25	N	21	13
	Number of subjects with clinically meaningful worsening at Week 25	n	2	2
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful worsening at Week 25 (observed case)	%	2/21 (9.5%)	2/13 (15.4%)
		RR (95% CI)[a]	0.62 (0.10, 3.87)	
		p-value [a]	0.6083	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful worsening is defined as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≤ -10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global QoL domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 5 of 5

Table 14.2.18.7.3.1.15.17
EORTC QLQ-C30 Financial Difficulties - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Worsening
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
	P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups	p-value [b]	0.6438	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful worsening is defined as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≤ -10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global QoL domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 1 of 5

Table 14.2.18.7.3.1.2.17
EORTC QLQ-C30 Physical Functioning – Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Worsening
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics		Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Longest duration of prior ESA treatment < 6 months	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25		N	38	14
	Number of subjects with clinically meaningful worsening at Week 25		n	12	1
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful worsening at Week 25 (observed case)		%	12/38 (31.6%)	1/14 (7.1%)
		RR (95% CI)[a]		4.42 (0.63, 30.94)	
		p-value [a]		0.1343	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful worsening is defined as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≤ -10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global QoL domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Table 14.2.18.7.3.1.2.17
EORTC QLQ-C30 Physical Functioning - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Worsening
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Longest duration of prior ESA treatment 6-12 months	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25	N	24	9
	Number of subjects with clinically meaningful worsening at Week 25	n	6	0
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful worsening at Week 25 (observed case)	%	6/24 (25.0%)	0/9 (0.0%)
		RR (95% CI)[a]	NE (NE, NE)	
		p-value [a]	NE	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful worsening is defined as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≤ -10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global QoL domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30 Run Date: 29AUG2022

Table 14.2.18.7.3.1.2.17
EORTC QLQ-C30 Physical Functioning - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Worsening
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Longest duration of prior ESA treatment >12-24 months	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25	N	23	15
	Number of subjects with clinically meaningful worsening at Week 25	n	9	4
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful worsening at Week 25 (observed case)	%	9/23 (39.1%)	4/15 (26.7%)
		RR (95% CI)[a]	1.47 (0.55, 3.92)	
		p-value [a]	0.4440	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful worsening is defined as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≤ -10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global QoL domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30 Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 4 of 5

Table 14.2.18.7.3.1.2.17
EORTC QLQ-C30 Physical Functioning - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Worsening
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Longest duration of prior ESA treatment > 24 months	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25	N	21	13
	Number of subjects with clinically meaningful worsening at Week 25	n	6	1
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful worsening at Week 25 (observed case)	%	6/21 (28.6%)	1/13 (7.7%)
		RR (95% CI)[a]	3.71 (0.50, 27.47)	
		p-value [a]	0.1987	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful worsening is defined as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≤ -10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global QoL domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 5 of 5

Table 14.2.18.7.3.1.2.17
EORTC QLQ-C30 Physical Functioning - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Worsening
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
	P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups	p-value [b]	0.5007	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful worsening is defined as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≤ -10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global QoL domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 1 of 5

Table 14.2.18.7.3.1.3.17
EORTC QLQ-C30 Role Functioning - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Worsening
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Longest duration of prior ESA treatment < 6 months	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25	N	38	14
	Number of subjects with clinically meaningful worsening at Week 25	n	18	3
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful worsening at Week 25 (observed case)	%	18/38 (47.4%)	3/14 (21.4%)
		RR (95% CI)[a]	2.21 (0.77, 6.36)	
		p-value [a]	0.1415	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful worsening is defined as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≤ -10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global QoL domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Table 14.2.18.7.3.1.3.17
EORTC QLQ-C30 Role Functioning - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Worsening
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Longest duration of prior ESA treatment 6-12 months	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25	N	24	9
	Number of subjects with clinically meaningful worsening at Week 25	n	4	2
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful worsening at Week 25 (observed case)	%	4/24 (16.7%)	2/9 (22.2%)
		RR (95% CI)[a]	0.75 (0.16, 3.41)	
		p-value [a]	0.7097	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful worsening is defined as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≤ -10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global QoL domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30 Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 3 of 5

Table 14.2.18.7.3.1.3.17
EORTC QLQ-C30 Role Functioning - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Worsening
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics		Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Longest duration of prior ESA treatment >12-24 months	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25		N	23	15
	Number of subjects with clinically meaningful worsening at Week 25		n	7	6
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful worsening at Week 25 (observed case)		%	7/23 (30.4%)	6/15 (40.0%)
		RR (95% CI)[a]		0.76 (0.32, 1.83)	
		p-value [a]		0.5405	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful worsening is defined as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≤ -10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global QoL domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Table 14.2.18.7.3.1.3.17
EORTC QLQ-C30 Role Functioning - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Worsening
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Longest duration of prior ESA treatment > 24 months	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25	N	21	13
	Number of subjects with clinically meaningful worsening at Week 25	n	4	5
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful worsening at Week 25 (observed case)	%	4/21 (19.0%)	5/13 (38.5%)
		RR (95% CI)[a]	0.50 (0.16, 1.52)	
		p-value [a]	0.2180	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful worsening is defined as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≤ -10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global QoL domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30 Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 5 of 5

Table 14.2.18.7.3.1.3.17
EORTC QLQ-C30 Role Functioning - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Worsening
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
	P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups	p-value [b]	0.2544	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful worsening is defined as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≤ -10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global QoL domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 1 of 5

Table 14.2.18.7.3.1.4.17
EORTC QLQ-C30 Cognitive Functioning - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Worsening
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics		Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Longest duration of prior ESA treatment < 6 months	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25		N	38	13
	Number of subjects with clinically meaningful worsening at Week 25		n	11	3
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful worsening at Week 25 (observed case)		%	11/38 (28.9%)	3/13 (23.1%)
		RR (95% CI)[a]		1.25 (0.41, 3.81)	
		p-value [a]		0.6891	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful worsening is defined as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≤ -10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global QoL domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Table 14.2.18.7.3.1.4.17
EORTC QLQ-C30 Cognitive Functioning - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Worsening
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Longest duration of prior ESA treatment 6-12 months	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25	N	24	9
	Number of subjects with clinically meaningful worsening at Week 25	n	4	2
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful worsening at Week 25 (observed case)	%	4/24 (16.7%)	2/9 (22.2%)
		RR (95% CI)[a]	0.75 (0.16, 3.41)	
		p-value [a]	0.7097	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful worsening is defined as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≤ -10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global QoL domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30 Run Date: 29AUG2022

Table 14.2.18.7.3.1.4.17
EORTC QLQ-C30 Cognitive Functioning - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Worsening
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Longest duration of prior ESA treatment >12-24 months	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25	N	23	15
	Number of subjects with clinically meaningful worsening at Week 25	n	9	6
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful worsening at Week 25 (observed case)	%	9/23 (39.1%)	6/15 (40.0%)
		RR (95% CI)[a]	0.98 (0.44, 2.18)	
		p-value [a]	0.9572	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful worsening is defined as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≤ -10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global QoL domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30 Run Date: 29AUG2022

Table 14.2.18.7.3.1.4.17
EORTC QLQ-C30 Cognitive Functioning - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Worsening
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Longest duration of prior ESA treatment > 24 months	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25	N	21	13
	Number of subjects with clinically meaningful worsening at Week 25	n	3	5
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful worsening at Week 25 (observed case)	%	3/21 (14.3%)	5/13 (38.5%)
		RR (95% CI)[a]	0.37 (0.11, 1.30)	
		p-value [a]	0.1214	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful worsening is defined as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≤ -10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global QoL domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30 Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 5 of 5

Table 14.2.18.7.3.1.4.17
EORTC QLQ-C30 Cognitive Functioning - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Worsening
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
	P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups	p-value [b]	0.5145	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful worsening is defined as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≤ -10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global QoL domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 1 of 5

Table 14.2.18.7.3.1.5.17
EORTC QLQ-C30 Emotional Functioning - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Worsening
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Longest duration of prior ESA treatment < 6 months	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25	N	38	13
	Number of subjects with clinically meaningful worsening at Week 25	n	11	3
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful worsening at Week 25 (observed case)	%	11/38 (28.9%)	3/13 (23.1%)
		RR (95% CI)[a]	1.25 (0.41, 3.81)	
		p-value [a]	0.6891	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful worsening is defined as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≤ -10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global QoL domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Table 14.2.18.7.3.1.5.17
EORTC QLQ-C30 Emotional Functioning - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Worsening
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Longest duration of prior ESA treatment 6-12 months	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25	N	24	9
	Number of subjects with clinically meaningful worsening at Week 25	n	3	1
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful worsening at Week 25 (observed case)	%	3/24 (12.5%)	1/9 (11.1%)
		RR (95% CI)[a]	1.13 (0.13, 9.46)	
		p-value [a]	0.9137	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful worsening is defined as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≤ -10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global QoL domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30 Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation Cutoff Date: 26NOV2020
Protocol: ACE-536-MDS-001 Page 3 of 5

Table 14.2.18.7.3.1.5.17
EORTC QLQ-C30 Emotional Functioning - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Worsening
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Longest duration of prior ESA treatment >12-24 months	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25	N	23	15
	Number of subjects with clinically meaningful worsening at Week 25	n	8	7
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful worsening at Week 25 (observed case)	%	8/23 (34.8%)	7/15 (46.7%)
		RR (95% CI)[a]	0.75 (0.34, 1.62)	
		p-value [a]	0.4592	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful worsening is defined as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≤ -10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global QoL domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30 Run Date: 29AUG2022

Table 14.2.18.7.3.1.5.17
EORTC QLQ-C30 Emotional Functioning - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Worsening
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Longest duration of prior ESA treatment > 24 months	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25	N	21	13
	Number of subjects with clinically meaningful worsening at Week 25	n	5	2
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful worsening at Week 25 (observed case)	%	5/21 (23.8%)	2/13 (15.4%)
		RR (95% CI)[a]	1.55 (0.35, 6.85)	
		p-value [a]	0.5648	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful worsening is defined as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≤ -10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global QoL domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30 Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 5 of 5

Table 14.2.18.7.3.1.5.17
EORTC QLQ-C30 Emotional Functioning - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Worsening
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
	P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups	p-value [b]	0.7907	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful worsening is defined as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≤ -10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global QoL domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 1 of 5

Table 14.2.18.7.3.1.6.17
EORTC QLQ-C30 Social Functioning – Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Worsening
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics		Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Longest duration of prior ESA treatment < 6 months	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25		N	38	13
	Number of subjects with clinically meaningful worsening at Week 25		n	17	5
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful worsening at Week 25 (observed case)		%	17/38 (44.7%)	5/13 (38.5%)
		RR (95% CI)[a]		1.16 (0.54, 2.52)	
		p-value [a]		0.7016	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful worsening is defined as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≤ -10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global QoL domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Table 14.2.18.7.3.1.6.17
EORTC QLQ-C30 Social Functioning – Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Worsening
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Longest duration of prior ESA treatment 6-12 months	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25	N	24	9
	Number of subjects with clinically meaningful worsening at Week 25	n	2	2
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful worsening at Week 25 (observed case)	%	2/24 (8.3%)	2/9 (22.2%)
		RR (95% CI)[a]	0.38 (0.06, 2.28)	
		p-value [a]	0.2866	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful worsening is defined as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≤ -10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global QoL domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30 Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 3 of 5

Table 14.2.18.7.3.1.6.17
EORTC QLQ-C30 Social Functioning - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Worsening
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Longest duration of prior ESA treatment >12-24 months	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25	N	23	15
	Number of subjects with clinically meaningful worsening at Week 25	n	7	3
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful worsening at Week 25 (observed case)	%	7/23 (30.4%)	3/15 (20.0%)
		RR (95% CI)[a]	1.52 (0.46, 4.98)	
		p-value [a]	0.4877	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful worsening is defined as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≤ -10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global QoL domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 4 of 5

Table 14.2.18.7.3.1.6.17
EORTC QLQ-C30 Social Functioning - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Worsening
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Longest duration of prior ESA treatment > 24 months	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25	N	21	13
	Number of subjects with clinically meaningful worsening at Week 25	n	7	5
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful worsening at Week 25 (observed case)	%	7/21 (33.3%)	5/13 (38.5%)
		RR (95% CI)[a]	0.87 (0.35, 2.17)	
		p-value [a]	0.7594	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful worsening is defined as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≤ -10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global QoL domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 5 of 5

Table 14.2.18.7.3.1.6.17
EORTC QLQ-C30 Social Functioning - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Worsening
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
	P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups	p-value [b]	0.6038	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful worsening is defined as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≤ -10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global QoL domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 1 of 5

Table 14.2.18.7.3.1.7.17
EORTC QLQ-C30 Fatigue - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Worsening
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics		Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Longest duration of prior ESA treatment < 6 months	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25		N	38	14
	Number of subjects with clinically meaningful worsening at Week 25		n	19	1
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful worsening at Week 25 (observed case)		%	19/38 (50.0%)	1/14 (7.1%)
		RR (95% CI)[a]		7.00 (1.03, 47.52)	
		p-value [a]		0.0464	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful worsening is defined as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≤ -10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global QoL domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 2 of 5

Table 14.2.18.7.3.1.7.17
EORTC QLQ-C30 Fatigue - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Worsening
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics		Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Longest duration of prior ESA treatment 6-12 months	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25		N	24	9
	Number of subjects with clinically meaningful worsening at Week 25		n	6	1
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful worsening at Week 25 (observed case)		%	6/24 (25.0%)	1/9 (11.1%)
		RR (95% CI)[a]		2.25 (0.31, 16.19)	
		p-value [a]		0.4206	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful worsening is defined as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≤ -10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global QoL domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 3 of 5

Table 14.2.18.7.3.1.7.17
EORTC QLQ-C30 Fatigue - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Worsening
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics		Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Longest duration of prior ESA treatment >12-24 months	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25		N	22	15
	Number of subjects with clinically meaningful worsening at Week 25		n	11	5
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful worsening at Week 25 (observed case)		%	11/22 (50.0%)	5/15 (33.3%)
		RR (95% CI)[a]		1.50 (0.65, 3.44)	
		p-value [a]		0.3376	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful worsening is defined as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≤ -10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global QoL domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 4 of 5

Table 14.2.18.7.3.1.7.17
EORTC QLQ-C30 Fatigue - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Worsening
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics		Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Longest duration of prior ESA treatment > 24 months	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25		N	21	13
	Number of subjects with clinically meaningful worsening at Week 25		n	11	4
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful worsening at Week 25 (observed case)		%	11/21 (52.4%)	4/13 (30.8%)
		RR (95% CI)[a]		1.70 (0.68, 4.24)	
		p-value [a]		0.2527	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful worsening is defined as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≤ -10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global QoL domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 5 of 5

Table 14.2.18.7.3.1.7.17
EORTC QLQ-C30 Fatigue - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Worsening
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
	P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups	p-value [b]	0.5378	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful worsening is defined as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≤ -10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global QoL domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 1 of 5

Table 14.2.18.7.3.1.8.17
EORTC QLQ-C30 Nausea Vomiting - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Worsening
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics		Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Longest duration of prior ESA treatment < 6 months	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25		N	38	14
	Number of subjects with clinically meaningful worsening at Week 25		n	5	0
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful worsening at Week 25 (observed case)		%	5/38 (13.2%)	0/14 (0.0%)
		RR (95% CI)[a]		NE (NE, NE)	
		p-value [a]		NE	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful worsening is defined as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≤ -10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global QoL domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 2 of 5

Table 14.2.18.7.3.1.8.17
EORTC QLQ-C30 Nausea Vomiting - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Worsening
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Longest duration of prior ESA treatment 6-12 months	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25	N	24	9
	Number of subjects with clinically meaningful worsening at Week 25	n	6	0
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful worsening at Week 25 (observed case)	%	6/24 (25.0%)	0/9 (0.0%)
		RR (95% CI)[a]	NE (NE, NE)	
		p-value [a]	NE	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful worsening is defined as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≤ -10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global QoL domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 3 of 5

Table 14.2.18.7.3.1.8.17
EORTC QLQ-C30 Nausea Vomiting - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Worsening
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics		Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Longest duration of prior ESA treatment >12-24 months	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25		N	23	15
	Number of subjects with clinically meaningful worsening at Week 25		n	2	4
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful worsening at Week 25 (observed case)		%	2/23 (8.7%)	4/15 (26.7%)
		RR (95% CI)[a]		0.33 (0.07, 1.56)	
		p-value [a]		0.1612	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful worsening is defined as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≤ -10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global QoL domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Table 14.2.18.7.3.1.8.17
EORTC QLQ-C30 Nausea Vomiting - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Worsening
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Longest duration of prior ESA treatment > 24 months	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25	N	21	13
	Number of subjects with clinically meaningful worsening at Week 25	n	3	1
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful worsening at Week 25 (observed case)	%	3/21 (14.3%)	1/13 (7.7%)
		RR (95% CI)[a]	1.86 (0.22, 16.02)	
		p-value [a]	0.5734	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful worsening is defined as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≤ -10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global QoL domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30 Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 5 of 5

Table 14.2.18.7.3.1.8.17
EORTC QLQ-C30 Nausea Vomiting - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Worsening
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
	P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups	p-value [b]	0.2007	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful worsening is defined as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≤ -10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global QoL domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 1 of 5

Table 14.2.18.7.3.1.9.17
EORTC QLQ-C30 Pain - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Worsening
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Longest duration of prior ESA treatment < 6 months	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25	N	38	14
	Number of subjects with clinically meaningful worsening at Week 25	n	10	1
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful worsening at Week 25 (observed case)	%	10/38 (26.3%)	1/14 (7.1%)
		RR (95% CI)[a]	3.68 (0.52, 26.21)	
		p-value [a]	0.1927	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful worsening is defined as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≤ -10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global QoL domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Table 14.2.18.7.3.1.9.17
EORTC QLQ-C30 Pain - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Worsening
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Longest duration of prior ESA treatment 6-12 months	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25	N	24	9
	Number of subjects with clinically meaningful worsening at Week 25	n	9	1
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful worsening at Week 25 (observed case)	%	9/24 (37.5%)	1/9 (11.1%)
		RR (95% CI)[a]	3.38 (0.50, 22.99)	
		p-value [a]	0.2140	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful worsening is defined as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≤ -10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global QoL domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30
Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 3 of 5

Table 14.2.18.7.3.1.9.17
EORTC QLQ-C30 Pain - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Worsening
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Longest duration of prior ESA treatment >12-24 months	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25	N	22	15
	Number of subjects with clinically meaningful worsening at Week 25	n	4	8
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful worsening at Week 25 (observed case)	%	4/22 (18.2%)	8/15 (53.3%)
		RR (95% CI)[a]	0.34 (0.12, 0.93)	
		p-value [a]	0.0358	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful worsening is defined as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≤ -10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global QoL domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Table 14.2.18.7.3.1.9.17
EORTC QLQ-C30 Pain - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Worsening
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Longest duration of prior ESA treatment > 24 months	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25	N	21	13
	Number of subjects with clinically meaningful worsening at Week 25	n	3	2
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful worsening at Week 25 (observed case)	%	3/21 (14.3%)	2/13 (15.4%)
		RR (95% CI)[a]	0.93 (0.18, 4.84)	
		p-value [a]	0.9299	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful worsening is defined as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≤ -10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global QoL domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30
Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 5 of 5

Table 14.2.18.7.3.1.9.17
EORTC QLQ-C30 Pain - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Worsening
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
	P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups	p-value [b]	0.0632	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful worsening is defined as a change from baseline ≥ 10 for the EORTC QLQ-C30 symptom domains and as a change from baseline ≤ -10 for the EORTC QLQ-C30 functional and global QoL domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 1 of 4

Table 14.2.18.7.4.1.1.1
EORTC QLQ-C30 Physical Functioning - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Worsening
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Age ≤ 64	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25	N	25	11
	Number of subjects with clinically meaningful worsening at Week 25	n	5	0
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful worsening at Week 25 (observed case)	%	5/25 (20.0%)	0/11 (0.0%)
		RR (95% CI)[a]	NE (NE, NE)	
		p-value [a]	NE	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful worsening is defined as a change from baseline ≥ 15 for the EORTC QLQ-C30 Fatigue and as a change from baseline ≤ -15 for the EORTC QLQ-C30 Physical functioning. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 2 of 4

Table 14.2.18.7.4.1.1.1
EORTC QLQ-C30 Physical Functioning - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Worsening
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Age 65-74	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25	N	44	22
	Number of subjects with clinically meaningful worsening at Week 25	n	8	3
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful worsening at Week 25 (observed case)	%	8/44 (18.2%)	3/22 (13.6%)
		RR (95% CI)[a]	1.33 (0.39, 4.54)	
		p-value [a]	0.6451	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful worsening is defined as a change from baseline ≥ 15 for the EORTC QLQ-C30 Fatigue and as a change from baseline ≤ -15 for the EORTC QLQ-C30 Physical functioning. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 3 of 4

Table 14.2.18.7.4.1.1.1
EORTC QLQ-C30 Physical Functioning - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Worsening
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Age ≥ 75	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25	N	41	21
	Number of subjects with clinically meaningful worsening at Week 25	n	8	0
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful worsening at Week 25 (observed case)	%	8/41 (19.5%)	0/21 (0.0%)
		RR (95% CI)[a]	NE (NE, NE)	
		p-value [a]	NE	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful worsening is defined as a change from baseline ≥ 15 for the EORTC QLQ-C30 Fatigue and as a change from baseline ≤ -15 for the EORTC QLQ-C30 Physical functioning. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation Cutoff Date: 26NOV2020
Protocol: ACE-536-MDS-001 Page 4 of 4

Table 14.2.18.7.4.1.1.1
EORTC QLQ-C30 Physical Functioning - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Worsening
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
	P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups	p-value [b]	NE	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful worsening is defined as a change from baseline ≥ 15 for the EORTC QLQ-C30 Fatigue and as a change from baseline ≤ -15 for the EORTC QLQ-C30 Physical functioning. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30 Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 1 of 4

Table 14.2.18.7.4.1.2.1
EORTC QLQ-C30 Fatigue - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Worsening
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics		Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Age ≤ 64	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25		N	25	11
	Number of subjects with clinically meaningful worsening at Week 25		n	5	1
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful worsening at Week 25 (observed case)		%	5/25 (20.0%)	1/11 (9.1%)
		RR (95% CI)[a]		2.20 (0.29, 16.69)	
		p-value [a]		0.4457	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful worsening is defined as a change from baseline ≥ 15 for the EORTC QLQ-C30 Fatigue and as a change from baseline ≤ -15 for the EORTC QLQ-C30 Physical functioning. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 2 of 4

Table 14.2.18.7.4.1.2.1
EORTC QLQ-C30 Fatigue - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Worsening
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Age 65-74	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25	N	43	22
	Number of subjects with clinically meaningful worsening at Week 25	n	12	5
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful worsening at Week 25 (observed case)	%	12/43 (27.9%)	5/22 (22.7%)
		RR (95% CI)[a]	1.23 (0.50, 3.04)	
		p-value [a]	0.6576	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful worsening is defined as a change from baseline ≥ 15 for the EORTC QLQ-C30 Fatigue and as a change from baseline ≤ -15 for the EORTC QLQ-C30 Physical functioning. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 3 of 4

Table 14.2.18.7.4.1.2.1
EORTC QLQ-C30 Fatigue - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Worsening
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Age ≥ 75	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25	N	41	21
	Number of subjects with clinically meaningful worsening at Week 25	n	10	3
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful worsening at Week 25 (observed case)	%	10/41 (24.4%)	3/21 (14.3%)
		RR (95% CI)[a]	1.71 (0.53, 5.55)	
		p-value [a]	0.3735	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful worsening is defined as a change from baseline ≥ 15 for the EORTC QLQ-C30 Fatigue and as a change from baseline ≤ -15 for the EORTC QLQ-C30 Physical functioning. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 4 of 4

Table 14.2.18.7.4.1.2.1
EORTC QLQ-C30 Fatigue - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Worsening
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
	P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups	p-value [b]	0.8333	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful worsening is defined as a change from baseline ≥ 15 for the EORTC QLQ-C30 Fatigue and as a change from baseline ≤ -15 for the EORTC QLQ-C30 Physical functioning. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 1 of 3

Table 14.2.18.7.4.1.1.2
EORTC QLQ-C30 Physical Functioning - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Worsening
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Male	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25	N	66	35
	Number of subjects with clinically meaningful worsening at Week 25	n	12	2
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful worsening at Week 25 (observed case)	%	12/66 (18.2%)	2/35 (5.7%)
		RR (95% CI)[a]	3.18 (0.75, 13.43)	
		p-value [a]	0.1151	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful worsening is defined as a change from baseline ≥ 15 for the EORTC QLQ-C30 Fatigue and as a change from baseline ≤ -15 for the EORTC QLQ-C30 Physical functioning. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 2 of 3

Table 14.2.18.7.4.1.1.2
EORTC QLQ-C30 Physical Functioning - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Worsening
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Female	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25	N	44	19
	Number of subjects with clinically meaningful worsening at Week 25	n	9	1
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful worsening at Week 25 (observed case)	%	9/44 (20.5%)	1/19 (5.3%)
		RR (95% CI)[a]	3.89 (0.53, 28.56)	
		p-value [a]	0.1823	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful worsening is defined as a change from baseline ≥ 15 for the EORTC QLQ-C30 Fatigue and as a change from baseline ≤ -15 for the EORTC QLQ-C30 Physical functioning. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 3 of 3

Table 14.2.18.7.4.1.1.2
EORTC QLQ-C30 Physical Functioning - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Worsening
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
	P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups	p-value [b]	0.8734	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful worsening is defined as a change from baseline ≥ 15 for the EORTC QLQ-C30 Fatigue and as a change from baseline ≤ -15 for the EORTC QLQ-C30 Physical functioning. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 1 of 3

Table 14.2.18.7.4.1.2.2
EORTC QLQ-C30 Fatigue - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Worsening
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics		Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Male	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25		N	65	35
	Number of subjects with clinically meaningful worsening at Week 25		n	17	7
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful worsening at Week 25 (observed case)		%	17/65 (26.2%)	7/35 (20.0%)
		RR (95% CI)[a]		1.31 (0.60, 2.85)	
		p-value [a]		0.4994	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful worsening is defined as a change from baseline ≥ 15 for the EORTC QLQ-C30 Fatigue and as a change from baseline ≤ -15 for the EORTC QLQ-C30 Physical functioning. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 2 of 3

Table 14.2.18.7.4.1.2.2
EORTC QLQ-C30 Fatigue - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Worsening
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Female	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25	N	44	19
	Number of subjects with clinically meaningful worsening at Week 25	n	10	2
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful worsening at Week 25 (observed case)	%	10/44 (22.7%)	2/19 (10.5%)
		RR (95% CI)[a]	2.16 (0.52, 8.93)	
		p-value [a]	0.2879	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful worsening is defined as a change from baseline ≥ 15 for the EORTC QLQ-C30 Fatigue and as a change from baseline ≤ -15 for the EORTC QLQ-C30 Physical functioning. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 3 of 3

Table 14.2.18.7.4.1.2.2
EORTC QLQ-C30 Fatigue - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Worsening
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
	P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups	p-value [b]	0.5438	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful worsening is defined as a change from baseline ≥ 15 for the EORTC QLQ-C30 Fatigue and as a change from baseline ≤ -15 for the EORTC QLQ-C30 Physical functioning. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 1 of 3

Table 14.2.18.7.4.1.1.3
EORTC QLQ-C30 Physical Functioning - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Worsening
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
White	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25	N	81	35
	Number of subjects with clinically meaningful worsening at Week 25	n	14	3
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful worsening at Week 25 (observed case)	%	14/81 (17.3%)	3/35 (8.6%)
		RR (95% CI)[a]	2.02 (0.62, 6.58)	
		p-value [a]	0.2449	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful worsening is defined as a change from baseline ≥ 15 for the EORTC QLQ-C30 Fatigue and as a change from baseline ≤ -15 for the EORTC QLQ-C30 Physical functioning. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 2 of 3

Table 14.2.18.7.4.1.1.3
EORTC QLQ-C30 Physical Functioning - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Worsening
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Not Collected or Reported	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25	N	28	18
	Number of subjects with clinically meaningful worsening at Week 25	n	7	0
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful worsening at Week 25 (observed case)	%	7/28 (25.0%)	0/18 (0.0%)
		RR (95% CI)[a]	NE (NE, NE)	
		p-value [a]	NE	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful worsening is defined as a change from baseline ≥ 15 for the EORTC QLQ-C30 Fatigue and as a change from baseline ≤ -15 for the EORTC QLQ-C30 Physical functioning. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation Cutoff Date: 26NOV2020
Protocol: ACE-536-MDS-001 Page 3 of 3

Table 14.2.18.7.4.1.1.3
EORTC QLQ-C30 Physical Functioning - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Worsening
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
	P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups	p-value [b]	NE	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful worsening is defined as a change from baseline ≥ 15 for the EORTC QLQ-C30 Fatigue and as a change from baseline ≤ -15 for the EORTC QLQ-C30 Physical functioning. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30 Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 1 of 3

Table 14.2.18.7.4.1.2.3
EORTC QLQ-C30 Fatigue - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Worsening
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics		Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
White	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25		N	80	35
	Number of subjects with clinically meaningful worsening at Week 25		n	19	9
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful worsening at Week 25 (observed case)		%	19/80 (23.8%)	9/35 (25.7%)
		RR (95% CI)[a]		0.92 (0.46, 1.83)	
		p-value [a]		0.8205	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful worsening is defined as a change from baseline ≥ 15 for the EORTC QLQ-C30 Fatigue and as a change from baseline ≤ -15 for the EORTC QLQ-C30 Physical functioning. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 2 of 3

Table 14.2.18.7.4.1.2.3
EORTC QLQ-C30 Fatigue - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Worsening
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics		Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Not Collected or Reported	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25		N	28	18
	Number of subjects with clinically meaningful worsening at Week 25		n	7	0
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful worsening at Week 25 (observed case)		%	7/28 (25.0%)	0/18 (0.0%)
		RR (95% CI)[a]		NE (NE, NE)	
		p-value [a]		NE	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful worsening is defined as a change from baseline ≥ 15 for the EORTC QLQ-C30 Fatigue and as a change from baseline ≤ -15 for the EORTC QLQ-C30 Physical functioning. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 3 of 3

Table 14.2.18.7.4.1.2.3
EORTC QLQ-C30 Fatigue - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Worsening
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
	P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups	p-value [b]	NE	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful worsening is defined as a change from baseline ≥ 15 for the EORTC QLQ-C30 Fatigue and as a change from baseline ≤ -15 for the EORTC QLQ-C30 Physical functioning. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 1 of 3

Table 14.2.18.7.4.1.1.4
EORTC QLQ-C30 Physical Functioning - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Worsening
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
North America	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25	N	29	15
	Number of subjects with clinically meaningful worsening at Week 25	n	4	1
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful worsening at Week 25 (observed case)	%	4/29 (13.8%)	1/15 (6.7%)
		RR (95% CI)[a]	2.07 (0.25, 16.91)	
		p-value [a]	0.4976	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful worsening is defined as a change from baseline ≥ 15 for the EORTC QLQ-C30 Fatigue and as a change from baseline ≤ -15 for the EORTC QLQ-C30 Physical functioning. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Table 14.2.18.7.4.1.1.4
EORTC QLQ-C30 Physical Functioning - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Worsening
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Europe, the Middle East and Africa	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25	N	81	39
	Number of subjects with clinically meaningful worsening at Week 25	n	17	2
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful worsening at Week 25 (observed case)	%	17/81 (21.0%)	2/39 (5.1%)
		RR (95% CI)[a]	4.09 (0.99, 16.84)	
		p-value [a]	0.0509	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful worsening is defined as a change from baseline ≥ 15 for the EORTC QLQ-C30 Fatigue and as a change from baseline ≤ -15 for the EORTC QLQ-C30 Physical functioning. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30 Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 3 of 3

Table 14.2.18.7.4.1.1.4
EORTC QLQ-C30 Physical Functioning - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Worsening
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
	P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups	p-value [b]	0.5976	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful worsening is defined as a change from baseline ≥ 15 for the EORTC QLQ-C30 Fatigue and as a change from baseline ≤ -15 for the EORTC QLQ-C30 Physical functioning. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 1 of 3

Table 14.2.18.7.4.1.2.4
EORTC QLQ-C30 Fatigue - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Worsening
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics		Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
North America	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25		N	29	15
	Number of subjects with clinically meaningful worsening at Week 25		n	6	3
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful worsening at Week 25 (observed case)		%	6/29 (20.7%)	3/15 (20.0%)
		RR (95% CI)[a]		1.03 (0.30, 3.57)	
		p-value [a]		0.9572	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful worsening is defined as a change from baseline ≥ 15 for the EORTC QLQ-C30 Fatigue and as a change from baseline ≤ -15 for the EORTC QLQ-C30 Physical functioning. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 2 of 3

Table 14.2.18.7.4.1.2.4
EORTC QLQ-C30 Fatigue - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Worsening
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics		Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Europe, the Middle East and Africa	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25		N	80	39
	Number of subjects with clinically meaningful worsening at Week 25		n	21	6
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful worsening at Week 25 (observed case)		%	21/80 (26.3%)	6/39 (15.4%)
		RR (95% CI)[a]		1.71 (0.75, 3.88)	
		p-value [a]		0.2030	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful worsening is defined as a change from baseline ≥ 15 for the EORTC QLQ-C30 Fatigue and as a change from baseline ≤ -15 for the EORTC QLQ-C30 Physical functioning. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 3 of 3

Table 14.2.18.7.4.1.2.4
EORTC QLQ-C30 Fatigue - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Worsening
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
	P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups	p-value [b]	0.5093	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful worsening is defined as a change from baseline ≥ 15 for the EORTC QLQ-C30 Fatigue and as a change from baseline ≤ -15 for the EORTC QLQ-C30 Physical functioning. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 1 of 3

Table 14.2.18.7.4.1.1.5
EORTC QLQ-C30 Physical Functioning - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Worsening
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
MDS WHO classification at baseline MDS RCMD	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25	N	104	52
	Number of subjects with clinically meaningful worsening at Week 25	n	21	3
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful worsening at Week 25 (observed case)	%	21/104 (20.2%)	3/52 (5.8%)
		RR (95% CI)[a]	3.50 (1.09, 11.20)	
		p-value [a]	0.0348	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful worsening is defined as a change from baseline ≥ 15 for the EORTC QLQ-C30 Fatigue and as a change from baseline ≤ -15 for the EORTC QLQ-C30 Physical functioning. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 2 of 3

Table 14.2.18.7.4.1.1.5
EORTC QLQ-C30 Physical Functioning - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Worsening
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
MDS WHO classification at baseline MDS RARS	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25	N	5	2
	Number of subjects with clinically meaningful worsening at Week 25		0	0
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful worsening at Week 25 (observed case)	%	0/5 (0.0%)	0/2 (0.0%)
		RR (95% CI)[a]	NE (NE, NE)	
		p-value [a]	NE	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful worsening is defined as a change from baseline ≥ 15 for the EORTC QLQ-C30 Fatigue and as a change from baseline ≤ -15 for the EORTC QLQ-C30 Physical functioning. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation Cutoff Date: 26NOV2020
Protocol: ACE-536-MDS-001 Page 3 of 3

Table 14.2.18.7.4.1.1.5
EORTC QLQ-C30 Physical Functioning - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Worsening
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
	P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups	p-value [b]	NE	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful worsening is defined as a change from baseline ≥ 15 for the EORTC QLQ-C30 Fatigue and as a change from baseline ≤ -15 for the EORTC QLQ-C30 Physical functioning. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30 Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 1 of 3

Table 14.2.18.7.4.1.2.5
EORTC QLQ-C30 Fatigue - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Worsening
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics		Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
MDS WHO classification at baseline MDS RCMD	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25		N	103	52
	Number of subjects with clinically meaningful worsening at Week 25		n	27	9
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful worsening at Week 25 (observed case)		%	27/103 (26.2%)	9/52 (17.3%)
		RR (95% CI)[a]		1.51 (0.77, 2.98)	
		p-value [a]		0.2292	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful worsening is defined as a change from baseline ≥ 15 for the EORTC QLQ-C30 Fatigue and as a change from baseline ≤ -15 for the EORTC QLQ-C30 Physical functioning. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 2 of 3

Table 14.2.18.7.4.1.2.5
EORTC QLQ-C30 Fatigue - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Worsening
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics		Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
MDS WHO classification at baseline MDS RARS	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25		N	5	2
	Number of subjects with clinically meaningful worsening at Week 25			0	0
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful worsening at Week 25 (observed case)		%	0/5 (0.0%)	0/2 (0.0%)
		RR (95% CI)[a]		NE (NE, NE)	
		p-value [a]		NE	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful worsening is defined as a change from baseline ≥ 15 for the EORTC QLQ-C30 Fatigue and as a change from baseline ≤ -15 for the EORTC QLQ-C30 Physical functioning. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 3 of 3

Table 14.2.18.7.4.1.2.5
EORTC QLQ-C30 Fatigue - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Worsening
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
	P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups	p-value [b]	NE	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful worsening is defined as a change from baseline ≥ 15 for the EORTC QLQ-C30 Fatigue and as a change from baseline ≤ -15 for the EORTC QLQ-C30 Physical functioning. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 1 of 4

Table 14.2.18.7.4.1.1.6
EORTC QLQ-C30 Physical Functioning - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Worsening
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics		Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Time since initial diagnosis at baseline ≤ 2 years	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25		N	31	12
	Number of subjects with clinically meaningful worsening at Week 25		n	6	0
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful worsening at Week 25 (observed case)		%	6/31 (19.4%)	0/12 (0.0%)
		RR (95% CI)[a]		NE (NE, NE)	
		p-value [a]		NE	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful worsening is defined as a change from baseline ≥ 15 for the EORTC QLQ-C30 Fatigue and as a change from baseline ≤ -15 for the EORTC QLQ-C30 Physical functioning. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Table 14.2.18.7.4.1.1.6
EORTC QLQ-C30 Physical Functioning - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Worsening
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Time since initial diagnosis at baseline >2 to 5 years	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25	N	45	24
	Number of subjects with clinically meaningful worsening at Week 25	n	6	0
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful worsening at Week 25 (observed case)	%	6/45 (13.3%)	0/24 (0.0%)
		RR (95% CI)[a]	NE (NE, NE)	
		p-value [a]	NE	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful worsening is defined as a change from baseline ≥ 15 for the EORTC QLQ-C30 Fatigue and as a change from baseline ≤ -15 for the EORTC QLQ-C30 Physical functioning. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30 Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 3 of 4

Table 14.2.18.7.4.1.1.6
EORTC QLQ-C30 Physical Functioning - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Worsening
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Time since initial diagnosis at baseline > 5 years	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25	N	34	18
	Number of subjects with clinically meaningful worsening at Week 25	n	9	3
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful worsening at Week 25 (observed case)	%	9/34 (26.5%)	3/18 (16.7%)
		RR (95% CI)[a]	1.59 (0.49, 5.14)	
		p-value [a]	0.4404	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful worsening is defined as a change from baseline ≥ 15 for the EORTC QLQ-C30 Fatigue and as a change from baseline ≤ -15 for the EORTC QLQ-C30 Physical functioning. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 4 of 4

Table 14.2.18.7.4.1.1.6
EORTC QLQ-C30 Physical Functioning - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Worsening
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
	P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups	p-value [b]	NE	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful worsening is defined as a change from baseline ≥ 15 for the EORTC QLQ-C30 Fatigue and as a change from baseline ≤ -15 for the EORTC QLQ-C30 Physical functioning. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 1 of 4

Table 14.2.18.7.4.1.2.6
EORTC QLQ-C30 Fatigue - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Worsening
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics		Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Time since initial diagnosis at baseline ≤ 2 years	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25		N	31	12
	Number of subjects with clinically meaningful worsening at Week 25		n	7	1
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful worsening at Week 25 (observed case)		%	7/31 (22.6%)	1/12 (8.3%)
		RR (95% CI)[a]		2.71 (0.37, 19.75)	
		p-value [a]		0.3254	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful worsening is defined as a change from baseline ≥ 15 for the EORTC QLQ-C30 Fatigue and as a change from baseline ≤ -15 for the EORTC QLQ-C30 Physical functioning. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 2 of 4

Table 14.2.18.7.4.1.2.6
EORTC QLQ-C30 Fatigue - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Worsening
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics		Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Time since initial diagnosis at baseline >2 to 5 years	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25		N	44	24
	Number of subjects with clinically meaningful worsening at Week 25		n	11	3
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful worsening at Week 25 (observed case)		%	11/44 (25.0%)	3/24 (12.5%)
		RR (95% CI)[a]		2.00 (0.62, 6.48)	
		p-value [a]		0.2479	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful worsening is defined as a change from baseline ≥ 15 for the EORTC QLQ-C30 Fatigue and as a change from baseline ≤ -15 for the EORTC QLQ-C30 Physical functioning. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 3 of 4

Table 14.2.18.7.4.1.2.6
EORTC QLQ-C30 Fatigue - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Worsening
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics		Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Time since initial diagnosis at baseline > 5 years	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25		N	34	18
	Number of subjects with clinically meaningful worsening at Week 25		n	9	5
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful worsening at Week 25 (observed case)		%	9/34 (26.5%)	5/18 (27.8%)
		RR (95% CI)[a]		0.95 (0.38, 2.42)	
		p-value [a]		0.9193	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful worsening is defined as a change from baseline ≥ 15 for the EORTC QLQ-C30 Fatigue and as a change from baseline ≤ -15 for the EORTC QLQ-C30 Physical functioning. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 4 of 4

Table 14.2.18.7.4.1.2.6
EORTC QLQ-C30 Fatigue - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Worsening
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
	P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups	p-value [b]	0.4887	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful worsening is defined as a change from baseline ≥ 15 for the EORTC QLQ-C30 Fatigue and as a change from baseline ≤ -15 for the EORTC QLQ-C30 Physical functioning. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 1 of 3

Table 14.2.18.7.4.1.1.7
EORTC QLQ-C30 Physical Functioning - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Worsening
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
ECOG at baseline 0-1	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25	N	106	45
	Number of subjects with clinically meaningful worsening at Week 25	n	21	3
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful worsening at Week 25 (observed case)	%	21/106 (19.8%)	3/45 (6.7%)
		RR (95% CI)[a]	2.97 (0.93, 9.46)	
		p-value [a]	0.0654	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful worsening is defined as a change from baseline ≥ 15 for the EORTC QLQ-C30 Fatigue and as a change from baseline ≤ -15 for the EORTC QLQ-C30 Physical functioning. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 2 of 3

Table 14.2.18.7.4.1.1.7
EORTC QLQ-C30 Physical Functioning - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Worsening
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
ECOG at baseline 2	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25	N	4	9
	Number of subjects with clinically meaningful worsening at Week 25		0	0
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful worsening at Week 25 (observed case)	%	0/4 (0.0%)	0/9 (0.0%)
		RR (95% CI)[a]	NE (NE, NE)	
		p-value [a]	NE	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful worsening is defined as a change from baseline ≥ 15 for the EORTC QLQ-C30 Fatigue and as a change from baseline ≤ -15 for the EORTC QLQ-C30 Physical functioning. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 3 of 3

Table 14.2.18.7.4.1.1.7
EORTC QLQ-C30 Physical Functioning - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Worsening
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
	P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups	p-value [b]	NE	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful worsening is defined as a change from baseline ≥ 15 for the EORTC QLQ-C30 Fatigue and as a change from baseline ≤ -15 for the EORTC QLQ-C30 Physical functioning. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 1 of 3

Table 14.2.18.7.4.1.2.7
EORTC QLQ-C30 Fatigue - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Worsening
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics		Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
ECOG at baseline 0-1	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25		N	105	45
	Number of subjects with clinically meaningful worsening at Week 25		n	26	8
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful worsening at Week 25 (observed case)		%	26/105 (24.8%)	8/45 (17.8%)
		RR (95% CI)[a]		1.39 (0.68, 2.84)	
		p-value [a]		0.3612	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful worsening is defined as a change from baseline ≥ 15 for the EORTC QLQ-C30 Fatigue and as a change from baseline ≤ -15 for the EORTC QLQ-C30 Physical functioning. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 2 of 3

Table 14.2.18.7.4.1.2.7
EORTC QLQ-C30 Fatigue - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Worsening
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
ECOG at baseline 2	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25	N	4	9
	Number of subjects with clinically meaningful worsening at Week 25	n	1	1
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful worsening at Week 25 (observed case)	%	1/4 (25.0%)	1/9 (11.1%)
		RR (95% CI)[a]	2.25 (0.18, 27.66)	
		p-value [a]	0.5264	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful worsening is defined as a change from baseline ≥ 15 for the EORTC QLQ-C30 Fatigue and as a change from baseline ≤ -15 for the EORTC QLQ-C30 Physical functioning. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 3 of 3

Table 14.2.18.7.4.1.2.7
EORTC QLQ-C30 Fatigue - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Worsening
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
	P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups	p-value [b]	0.7185	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful worsening is defined as a change from baseline ≥ 15 for the EORTC QLQ-C30 Fatigue and as a change from baseline ≤ -15 for the EORTC QLQ-C30 Physical functioning. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 1 of 4

Table 14.2.18.7.4.1.1.9
EORTC QLQ-C30 Physical Functioning - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Worsening
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics		Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Baseline transfusion burden < 4 RBC units/8 weeks	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25		N	36	15
	Number of subjects with clinically meaningful worsening at Week 25		n	4	1
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful worsening at Week 25 (observed case)		%	4/36 (11.1%)	1/15 (6.7%)
		RR (95% CI)[a]		1.67 (0.20, 13.70)	
		p-value [a]		0.6346	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful worsening is defined as a change from baseline ≥ 15 for the EORTC QLQ-C30 Fatigue and as a change from baseline ≤ -15 for the EORTC QLQ-C30 Physical functioning. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Table 14.2.18.7.4.1.1.9
EORTC QLQ-C30 Physical Functioning - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Worsening
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics		Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Baseline transfusion burden 4-5 RBC units/8 weeks	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25		N	31	16
	Number of subjects with clinically meaningful worsening at Week 25		n	8	0
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful worsening at Week 25 (observed case)		%	8/31 (25.8%)	0/16 (0.0%)
		RR (95% CI)[a]		NE (NE, NE)	
		p-value [a]		NE	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful worsening is defined as a change from baseline ≥ 15 for the EORTC QLQ-C30 Fatigue and as a change from baseline ≤ -15 for the EORTC QLQ-C30 Physical functioning. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30 Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 3 of 4

Table 14.2.18.7.4.1.1.9
EORTC QLQ-C30 Physical Functioning - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Worsening
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics		Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Baseline transfusion burden ≥ 6 RBC units/8 weeks	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25		N	43	23
	Number of subjects with clinically meaningful worsening at Week 25		n	9	2
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful worsening at Week 25 (observed case)		%	9/43 (20.9%)	2/23 (8.7%)
		RR (95% CI)[a]		2.41 (0.57, 10.22)	
		p-value [a]		0.2339	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful worsening is defined as a change from baseline ≥ 15 for the EORTC QLQ-C30 Fatigue and as a change from baseline ≤ -15 for the EORTC QLQ-C30 Physical functioning. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 4 of 4

Table 14.2.18.7.4.1.1.9
EORTC QLQ-C30 Physical Functioning - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Worsening
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
	P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups	p-value [b]	0.7780	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful worsening is defined as a change from baseline ≥ 15 for the EORTC QLQ-C30 Fatigue and as a change from baseline ≤ -15 for the EORTC QLQ-C30 Physical functioning. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 1 of 4

Table 14.2.18.7.4.1.2.9
EORTC QLQ-C30 Fatigue - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Worsening
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics		Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Baseline transfusion burden < 4 RBC units/8 weeks	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25		N	36	15
	Number of subjects with clinically meaningful worsening at Week 25		n	11	3
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful worsening at Week 25 (observed case)		%	11/36 (30.6%)	3/15 (20.0%)
		RR (95% CI)[a]		1.53 (0.50, 4.71)	
		p-value [a]		0.4605	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful worsening is defined as a change from baseline ≥ 15 for the EORTC QLQ-C30 Fatigue and as a change from baseline ≤ -15 for the EORTC QLQ-C30 Physical functioning. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 2 of 4

Table 14.2.18.7.4.1.2.9
EORTC QLQ-C30 Fatigue - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Worsening
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics		Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Baseline transfusion burden 4-5 RBC units/8 weeks	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25		N	31	16
	Number of subjects with clinically meaningful worsening at Week 25		n	8	1
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful worsening at Week 25 (observed case)		%	8/31 (25.8%)	1/16 (6.3%)
		RR (95% CI)[a]		4.13 (0.56, 30.19)	
		p-value [a]		0.1624	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful worsening is defined as a change from baseline ≥ 15 for the EORTC QLQ-C30 Fatigue and as a change from baseline ≤ -15 for the EORTC QLQ-C30 Physical functioning. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 3 of 4

Table 14.2.18.7.4.1.2.9
EORTC QLQ-C30 Fatigue - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Worsening
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics		Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Baseline transfusion burden ≥ 6 RBC units/8 weeks	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25		N	42	23
	Number of subjects with clinically meaningful worsening at Week 25		n	8	5
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful worsening at Week 25 (observed case)		%	8/42 (19.0%)	5/23 (21.7%)
		RR (95% CI)[a]		0.88 (0.32, 2.37)	
		p-value [a]		0.7946	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful worsening is defined as a change from baseline ≥ 15 for the EORTC QLQ-C30 Fatigue and as a change from baseline ≤ -15 for the EORTC QLQ-C30 Physical functioning. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 4 of 4

Table 14.2.18.7.4.1.2.9
EORTC QLQ-C30 Fatigue - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Worsening
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
	P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups	p-value [b]	0.3718	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful worsening is defined as a change from baseline ≥ 15 for the EORTC QLQ-C30 Fatigue and as a change from baseline ≤ -15 for the EORTC QLQ-C30 Physical functioning. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 1 of 4

Table 14.2.18.7.4.1.1.12
EORTC QLQ-C30 Physical Functioning - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Worsening
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Baseline IPSS-R Very Low	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25	N	11	5
	Number of subjects with clinically meaningful worsening at Week 25	n	4	2
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful worsening at Week 25 (observed case)	%	4/11 (36.4%)	2/5 (40.0%)
		RR (95% CI)[a]	0.91 (0.24, 3.43)	
		p-value [a]	0.8881	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful worsening is defined as a change from baseline ≥ 15 for the EORTC QLQ-C30 Fatigue and as a change from baseline ≤ -15 for the EORTC QLQ-C30 Physical functioning. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 2 of 4

Table 14.2.18.7.4.1.1.12
EORTC QLQ-C30 Physical Functioning - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Worsening
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Baseline IPSS-R Low	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25	N	81	38
	Number of subjects with clinically meaningful worsening at Week 25	n	13	1
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful worsening at Week 25 (observed case)	%	13/81 (16.0%)	1/38 (2.6%)
		RR (95% CI)[a]	6.10 (0.83, 44.93)	
		p-value [a]	0.0760	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful worsening is defined as a change from baseline ≥ 15 for the EORTC QLQ-C30 Fatigue and as a change from baseline ≤ -15 for the EORTC QLQ-C30 Physical functioning. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 3 of 4

Table 14.2.18.7.4.1.1.12
EORTC QLQ-C30 Physical Functioning - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Worsening
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Baseline IPSS-R Intermediate	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25	N	18	11
	Number of subjects with clinically meaningful worsening at Week 25	n	4	0
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful worsening at Week 25 (observed case)	%	4/18 (22.2%)	0/11 (0.0%)
		RR (95% CI)[a]	NE (NE, NE)	
		p-value [a]	NE	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful worsening is defined as a change from baseline ≥ 15 for the EORTC QLQ-C30 Fatigue and as a change from baseline ≤ -15 for the EORTC QLQ-C30 Physical functioning. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 4 of 4

Table 14.2.18.7.4.1.1.12
EORTC QLQ-C30 Physical Functioning - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Worsening
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
	P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups	p-value [b]	0.1198	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful worsening is defined as a change from baseline ≥ 15 for the EORTC QLQ-C30 Fatigue and as a change from baseline ≤ -15 for the EORTC QLQ-C30 Physical functioning. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 1 of 4

Table 14.2.18.7.4.1.2.12
EORTC QLQ-C30 Fatigue - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Worsening
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics		Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Baseline IPSS-R Very Low	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25		N	11	5
	Number of subjects with clinically meaningful worsening at Week 25		n	2	2
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful worsening at Week 25 (observed case)		%	2/11 (18.2%)	2/5 (40.0%)
		RR (95% CI)[a]		0.45 (0.09, 2.37)	
		p-value [a]		0.3491	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful worsening is defined as a change from baseline ≥ 15 for the EORTC QLQ-C30 Fatigue and as a change from baseline ≤ -15 for the EORTC QLQ-C30 Physical functioning. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 2 of 4

Table 14.2.18.7.4.1.2.12
EORTC QLQ-C30 Fatigue - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Worsening
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Baseline IPSS-R Low	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25	N	80	38
	Number of subjects with clinically meaningful worsening at Week 25	n	19	6
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful worsening at Week 25 (observed case)	%	19/80 (23.8%)	6/38 (15.8%)
		RR (95% CI)[a]	1.50 (0.65, 3.46)	
		p-value [a]	0.3366	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful worsening is defined as a change from baseline ≥ 15 for the EORTC QLQ-C30 Fatigue and as a change from baseline ≤ -15 for the EORTC QLQ-C30 Physical functioning. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 3 of 4

Table 14.2.18.7.4.1.2.12
EORTC QLQ-C30 Fatigue - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Worsening
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics		Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Baseline IPSS-R Intermediate	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25		N	18	11
	Number of subjects with clinically meaningful worsening at Week 25		n	6	1
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful worsening at Week 25 (observed case)		%	6/18 (33.3%)	1/11 (9.1%)
		RR (95% CI)[a]		3.67 (0.51, 26.55)	
		p-value [a]		0.1983	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful worsening is defined as a change from baseline ≥ 15 for the EORTC QLQ-C30 Fatigue and as a change from baseline ≤ -15 for the EORTC QLQ-C30 Physical functioning. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 4 of 4

Table 14.2.18.7.4.1.2.12
EORTC QLQ-C30 Fatigue - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Worsening
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
	P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups	p-value [b]	0.2574	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful worsening is defined as a change from baseline ≥ 15 for the EORTC QLQ-C30 Fatigue and as a change from baseline ≤ -15 for the EORTC QLQ-C30 Physical functioning. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 1 of 4

Table 14.2.18.7.4.1.1.13
EORTC QLQ-C30 Physical Functioning - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Worsening
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Baseline platelet count < 100 x 10^9/L	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25	N	7	5
	Number of subjects with clinically meaningful worsening at Week 25	n	2	0
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful worsening at Week 25 (observed case)	%	2/7 (28.6%)	0/5 (0.0%)
		RR (95% CI)[a]	NE (NE, NE)	
		p-value [a]	NE	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful worsening is defined as a change from baseline ≥ 15 for the EORTC QLQ-C30 Fatigue and as a change from baseline ≤ -15 for the EORTC QLQ-C30 Physical functioning. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Table 14.2.18.7.4.1.1.13
EORTC QLQ-C30 Physical Functioning - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Worsening
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Baseline platelet count 100-400 x 10^9/L	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25	N	90	42
	Number of subjects with clinically meaningful worsening at Week 25	n	18	3
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful worsening at Week 25 (observed case)	%	18/90 (20.0%)	3/42 (7.1%)
		RR (95% CI)[a]	2.80 (0.87, 8.99)	
		p-value [a]	0.0835	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful worsening is defined as a change from baseline ≥ 15 for the EORTC QLQ-C30 Fatigue and as a change from baseline ≤ -15 for the EORTC QLQ-C30 Physical functioning. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30 Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 3 of 4

Table 14.2.18.7.4.1.1.13
EORTC QLQ-C30 Physical Functioning - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Worsening
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Baseline platelet count > 400 x 10^9/L	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25	N	13	7
	Number of subjects with clinically meaningful worsening at Week 25	n	1	0
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful worsening at Week 25 (observed case)	%	1/13 (7.7%)	0/7 (0.0%)
		RR (95% CI)[a]	NE (NE, NE)	
		p-value [a]	NE	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful worsening is defined as a change from baseline ≥ 15 for the EORTC QLQ-C30 Fatigue and as a change from baseline ≤ -15 for the EORTC QLQ-C30 Physical functioning. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation Cutoff Date: 26NOV2020
Protocol: ACE-536-MDS-001 Page 4 of 4

Table 14.2.18.7.4.1.1.13
EORTC QLQ-C30 Physical Functioning - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Worsening
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
	P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups	p-value [b]	NE	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful worsening is defined as a change from baseline ≥ 15 for the EORTC QLQ-C30 Fatigue and as a change from baseline ≤ -15 for the EORTC QLQ-C30 Physical functioning. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30 Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 1 of 4

Table 14.2.18.7.4.1.2.13
EORTC QLQ-C30 Fatigue - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Worsening
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics		Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Baseline platelet count < 100 x 10^9/L	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25		N	7	5
	Number of subjects with clinically meaningful worsening at Week 25		n	3	1
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful worsening at Week 25 (observed case)		%	3/7 (42.9%)	1/5 (20.0%)
		RR (95% CI)[a]		2.14 (0.30, 15.07)	
		p-value [a]		0.4438	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful worsening is defined as a change from baseline ≥ 15 for the EORTC QLQ-C30 Fatigue and as a change from baseline ≤ -15 for the EORTC QLQ-C30 Physical functioning. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 2 of 4

Table 14.2.18.7.4.1.2.13
EORTC QLQ-C30 Fatigue - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Worsening
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics		Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Baseline platelet count 100-400 x 10^9/L	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25		N	89	42
	Number of subjects with clinically meaningful worsening at Week 25		n	21	8
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful worsening at Week 25 (observed case)		%	21/89 (23.6%)	8/42 (19.0%)
		RR (95% CI)[a]		1.24 (0.60, 2.56)	
		p-value [a]		0.5638	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful worsening is defined as a change from baseline ≥ 15 for the EORTC QLQ-C30 Fatigue and as a change from baseline ≤ -15 for the EORTC QLQ-C30 Physical functioning. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 3 of 4

Table 14.2.18.7.4.1.2.13
EORTC QLQ-C30 Fatigue - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Worsening
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics		Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Baseline platelet count > 400 x 10^9/L	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25		N	13	7
	Number of subjects with clinically meaningful worsening at Week 25		n	3	0
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful worsening at Week 25 (observed case)		%	3/13 (23.1%)	0/7 (0.0%)
		RR (95% CI)[a]		NE (NE, NE)	
		p-value [a]		NE	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful worsening is defined as a change from baseline ≥ 15 for the EORTC QLQ-C30 Fatigue and as a change from baseline ≤ -15 for the EORTC QLQ-C30 Physical functioning. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 4 of 4

Table 14.2.18.7.4.1.2.13
EORTC QLQ-C30 Fatigue - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Worsening
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
	P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups	p-value [b]	0.6059	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful worsening is defined as a change from baseline ≥ 15 for the EORTC QLQ-C30 Fatigue and as a change from baseline ≤ -15 for the EORTC QLQ-C30 Physical functioning. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 1 of 3

Table 14.2.18.7.4.1.1.14
EORTC QLQ-C30 Physical Functioning - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Worsening
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Baseline renal status creatinine clearance <60	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25	N	32	8
	Number of subjects with clinically meaningful worsening at Week 25	n	9	1
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful worsening at Week 25 (observed case)	%	9/32 (28.1%)	1/8 (12.5%)
		RR (95% CI)[a]	2.25 (0.33, 15.27)	
		p-value [a]	0.4066	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful worsening is defined as a change from baseline ≥ 15 for the EORTC QLQ-C30 Fatigue and as a change from baseline ≤ -15 for the EORTC QLQ-C30 Physical functioning. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 2 of 3

Table 14.2.18.7.4.1.1.14
EORTC QLQ-C30 Physical Functioning - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Worsening
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Baseline renal status creatinine clearance ≥ 60	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25	N	78	46
	Number of subjects with clinically meaningful worsening at Week 25	n	12	2
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful worsening at Week 25 (observed case)	%	12/78 (15.4%)	2/46 (4.3%)
		RR (95% CI)[a]	3.54 (0.83, 15.11)	
		p-value [a]	0.0880	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful worsening is defined as a change from baseline ≥ 15 for the EORTC QLQ-C30 Fatigue and as a change from baseline ≤ -15 for the EORTC QLQ-C30 Physical functioning. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 3 of 3

Table 14.2.18.7.4.1.1.14
EORTC QLQ-C30 Physical Functioning - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Worsening
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
	P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups	p-value [b]	0.7120	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful worsening is defined as a change from baseline ≥ 15 for the EORTC QLQ-C30 Fatigue and as a change from baseline ≤ -15 for the EORTC QLQ-C30 Physical functioning. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 1 of 3

Table 14.2.18.7.4.1.2.14
EORTC QLQ-C30 Fatigue - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Worsening
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics		Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Baseline renal status creatinine clearance <60	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25		N	32	8
	Number of subjects with clinically meaningful worsening at Week 25		n	8	1
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful worsening at Week 25 (observed case)		%	8/32 (25.0%)	1/8 (12.5%)
		RR (95% CI)[a]		2.00 (0.29, 13.77)	
		p-value [a]		0.4813	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful worsening is defined as a change from baseline ≥ 15 for the EORTC QLQ-C30 Fatigue and as a change from baseline ≤ -15 for the EORTC QLQ-C30 Physical functioning. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 2 of 3

Table 14.2.18.7.4.1.2.14
EORTC QLQ-C30 Fatigue - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Worsening
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Baseline renal status creatinine clearance ≥ 60	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25	N	77	46
	Number of subjects with clinically meaningful worsening at Week 25	n	19	8
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful worsening at Week 25 (observed case)	%	19/77 (24.7%)	8/46 (17.4%)
		RR (95% CI)[a]	1.42 (0.68, 2.98)	
		p-value [a]	0.3547	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful worsening is defined as a change from baseline ≥ 15 for the EORTC QLQ-C30 Fatigue and as a change from baseline ≤ -15 for the EORTC QLQ-C30 Physical functioning. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 3 of 3

Table 14.2.18.7.4.1.2.14
EORTC QLQ-C30 Fatigue - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Worsening
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
	P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups	p-value [b]	0.7447	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful worsening is defined as a change from baseline ≥ 15 for the EORTC QLQ-C30 Fatigue and as a change from baseline ≤ -15 for the EORTC QLQ-C30 Physical functioning. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 1 of 5

Table 14.2.18.7.4.1.1.15
EORTC QLQ-C30 Physical Functioning - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Worsening
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Baseline serum EPO < 100 U/L	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25	N	37	23
	Number of subjects with clinically meaningful worsening at Week 25	n	8	1
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful worsening at Week 25 (observed case)	%	8/37 (21.6%)	1/23 (4.3%)
		RR (95% CI)[a]	4.97 (0.66, 37.21)	
		p-value [a]	0.1183	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful worsening is defined as a change from baseline ≥ 15 for the EORTC QLQ-C30 Fatigue and as a change from baseline ≤ -15 for the EORTC QLQ-C30 Physical functioning. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Table 14.2.18.7.4.1.1.15
EORTC QLQ-C30 Physical Functioning - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Worsening
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Baseline serum EPO 100- < 200 U/L	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25	N	26	12
	Number of subjects with clinically meaningful worsening at Week 25	n	4	0
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful worsening at Week 25 (observed case)	%	4/26 (15.4%)	0/12 (0.0%)
		RR (95% CI)[a]	NE (NE, NE)	
		p-value [a]	NE	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful worsening is defined as a change from baseline ≥ 15 for the EORTC QLQ-C30 Fatigue and as a change from baseline ≤ -15 for the EORTC QLQ-C30 Physical functioning. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30 Run Date: 29AUG2022

Table 14.2.18.7.4.1.1.15
EORTC QLQ-C30 Physical Functioning - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Worsening
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Baseline serum EPO 200-500 U/L	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25	N	28	11
	Number of subjects with clinically meaningful worsening at Week 25	n	7	2
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful worsening at Week 25 (observed case)	%	7/28 (25.0%)	2/11 (18.2%)
		RR (95% CI)[a]	1.38 (0.34, 5.62)	
		p-value [a]	0.6576	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful worsening is defined as a change from baseline ≥ 15 for the EORTC QLQ-C30 Fatigue and as a change from baseline ≤ -15 for the EORTC QLQ-C30 Physical functioning. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30 Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 4 of 5

Table 14.2.18.7.4.1.1.15
EORTC QLQ-C30 Physical Functioning - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Worsening
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Baseline serum EPO > 500 U/L	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25	N	18	8
	Number of subjects with clinically meaningful worsening at Week 25	n	2	0
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful worsening at Week 25 (observed case)	%	2/18 (11.1%)	0/8 (0.0%)
		RR (95% CI)[a]	NE (NE, NE)	
		p-value [a]	NE	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful worsening is defined as a change from baseline ≥ 15 for the EORTC QLQ-C30 Fatigue and as a change from baseline ≤ -15 for the EORTC QLQ-C30 Physical functioning. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 5 of 5

Table 14.2.18.7.4.1.1.15
EORTC QLQ-C30 Physical Functioning - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Worsening
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
	P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups	p-value [b]	0.3050	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful worsening is defined as a change from baseline ≥ 15 for the EORTC QLQ-C30 Fatigue and as a change from baseline ≤ -15 for the EORTC QLQ-C30 Physical functioning. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 1 of 5

Table 14.2.18.7.4.1.2.15
EORTC QLQ-C30 Fatigue - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Worsening
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics		Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Baseline serum EPO < 100 U/L	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25		N	37	23
	Number of subjects with clinically meaningful worsening at Week 25		n	9	3
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful worsening at Week 25 (observed case)		%	9/37 (24.3%)	3/23 (13.0%)
		RR (95% CI)[a]		1.86 (0.56, 6.18)	
		p-value [a]		0.3082	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful worsening is defined as a change from baseline ≥ 15 for the EORTC QLQ-C30 Fatigue and as a change from baseline ≤ -15 for the EORTC QLQ-C30 Physical functioning. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 2 of 5

Table 14.2.18.7.4.1.2.15
EORTC QLQ-C30 Fatigue - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Worsening
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Baseline serum EPO 100- < 200 U/L	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25	N	26	12
	Number of subjects with clinically meaningful worsening at Week 25	n	6	1
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful worsening at Week 25 (observed case)	%	6/26 (23.1%)	1/12 (8.3%)
		RR (95% CI)[a]	2.77 (0.37, 20.53)	
		p-value [a]	0.3190	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful worsening is defined as a change from baseline ≥ 15 for the EORTC QLQ-C30 Fatigue and as a change from baseline ≤ -15 for the EORTC QLQ-C30 Physical functioning. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 3 of 5

Table 14.2.18.7.4.1.2.15
EORTC QLQ-C30 Fatigue - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Worsening
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics		Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Baseline serum EPO 200-500 U/L	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25		N	27	11
	Number of subjects with clinically meaningful worsening at Week 25		n	7	5
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful worsening at Week 25 (observed case)		%	7/27 (25.9%)	5/11 (45.5%)
		RR (95% CI)[a]		0.57 (0.23, 1.42)	
		p-value [a]		0.2258	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful worsening is defined as a change from baseline ≥ 15 for the EORTC QLQ-C30 Fatigue and as a change from baseline ≤ -15 for the EORTC QLQ-C30 Physical functioning. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 4 of 5

Table 14.2.18.7.4.1.2.15
EORTC QLQ-C30 Fatigue - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Worsening
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Baseline serum EPO > 500 U/L	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25	N	18	8
	Number of subjects with clinically meaningful worsening at Week 25	n	5	0
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful worsening at Week 25 (observed case)	%	5/18 (27.8%)	0/8 (0.0%)
		RR (95% CI)[a]	NE (NE, NE)	
		p-value [a]	NE	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful worsening is defined as a change from baseline ≥ 15 for the EORTC QLQ-C30 Fatigue and as a change from baseline ≤ -15 for the EORTC QLQ-C30 Physical functioning. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 5 of 5

Table 14.2.18.7.4.1.2.15
EORTC QLQ-C30 Fatigue - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Worsening
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
	P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups	p-value [b]	0.1739	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful worsening is defined as a change from baseline ≥ 15 for the EORTC QLQ-C30 Fatigue and as a change from baseline ≤ -15 for the EORTC QLQ-C30 Physical functioning. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 1 of 3

Table 14.2.18.7.4.1.1.16
EORTC QLQ-C30 Physical Functioning - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Worsening
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
SF3B1 mutation status Mutated	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25	N	101	47
	Number of subjects with clinically meaningful worsening at Week 25	n	20	3
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful worsening at Week 25 (observed case)	%	20/101 (19.8%)	3/47 (6.4%)
		RR (95% CI)[a]	3.10 (0.97, 9.93)	
		p-value [a]	0.0564	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful worsening is defined as a change from baseline ≥ 15 for the EORTC QLQ-C30 Fatigue and as a change from baseline ≤ -15 for the EORTC QLQ-C30 Physical functioning. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 2 of 3

Table 14.2.18.7.4.1.1.16
EORTC QLQ-C30 Physical Functioning - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Worsening
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
SF3B1 mutation status Non-mutated	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25	N	9	6
	Number of subjects with clinically meaningful worsening at Week 25	n	1	0
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful worsening at Week 25 (observed case)	%	1/9 (11.1%)	0/6 (0.0%)
		RR (95% CI)[a]	NE (NE, NE)	
		p-value [a]	NE	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful worsening is defined as a change from baseline ≥ 15 for the EORTC QLQ-C30 Fatigue and as a change from baseline ≤ -15 for the EORTC QLQ-C30 Physical functioning. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation Cutoff Date: 26NOV2020
Protocol: ACE-536-MDS-001 Page 3 of 3

Table 14.2.18.7.4.1.1.16
EORTC QLQ-C30 Physical Functioning - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Worsening
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
	P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups	p-value [b]	NE	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful worsening is defined as a change from baseline ≥ 15 for the EORTC QLQ-C30 Fatigue and as a change from baseline ≤ -15 for the EORTC QLQ-C30 Physical functioning. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30 Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 1 of 3

Table 14.2.18.7.4.1.2.16
EORTC QLQ-C30 Fatigue - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Worsening
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics		Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
SF3B1 mutation status Mutated	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25		N	100	47
	Number of subjects with clinically meaningful worsening at Week 25		n	24	7
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful worsening at Week 25 (observed case)		%	24/100 (24.0%)	7/47 (14.9%)
		RR (95% CI)[a]		1.61 (0.75, 3.47)	
		p-value [a]		0.2229	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful worsening is defined as a change from baseline ≥ 15 for the EORTC QLQ-C30 Fatigue and as a change from baseline ≤ -15 for the EORTC QLQ-C30 Physical functioning. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 2 of 3

Table 14.2.18.7.4.1.2.16
EORTC QLQ-C30 Fatigue - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Worsening
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics		Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
SF3B1 mutation status Non-mutated	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25		N	9	6
	Number of subjects with clinically meaningful worsening at Week 25		n	3	2
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful worsening at Week 25 (observed case)		%	3/9 (33.3%)	2/6 (33.3%)
		RR (95% CI)[a]		1.00 (0.23, 4.31)	
		p-value [a]		1.0000	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful worsening is defined as a change from baseline ≥ 15 for the EORTC QLQ-C30 Fatigue and as a change from baseline ≤ -15 for the EORTC QLQ-C30 Physical functioning. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 3 of 3

Table 14.2.18.7.4.1.2.16
EORTC QLQ-C30 Fatigue - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Worsening
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
	P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups	p-value [b]	0.5709	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful worsening is defined as a change from baseline ≥ 15 for the EORTC QLQ-C30 Fatigue and as a change from baseline ≤ -15 for the EORTC QLQ-C30 Physical functioning. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 1 of 5

Table 14.2.18.7.4.1.1.17
EORTC QLQ-C30 Physical Functioning - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Worsening
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Longest duration of prior ESA treatment < 6 months	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25	N	38	14
	Number of subjects with clinically meaningful worsening at Week 25	n	8	0
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful worsening at Week 25 (observed case)	%	8/38 (21.1%)	0/14 (0.0%)
		RR (95% CI)[a]	NE (NE, NE)	
		p-value [a]	NE	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful worsening is defined as a change from baseline ≥ 15 for the EORTC QLQ-C30 Fatigue and as a change from baseline ≤ -15 for the EORTC QLQ-C30 Physical functioning. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Table 14.2.18.7.4.1.1.17
EORTC QLQ-C30 Physical Functioning - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Worsening
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Longest duration of prior ESA treatment 6-12 months	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25	N	24	9
	Number of subjects with clinically meaningful worsening at Week 25	n	3	0
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful worsening at Week 25 (observed case)	%	3/24 (12.5%)	0/9 (0.0%)
		RR (95% CI)[a]	NE (NE, NE)	
		p-value [a]	NE	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful worsening is defined as a change from baseline ≥ 15 for the EORTC QLQ-C30 Fatigue and as a change from baseline ≤ -15 for the EORTC QLQ-C30 Physical functioning. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30 Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 3 of 5

Table 14.2.18.7.4.1.1.17
EORTC QLQ-C30 Physical Functioning - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Worsening
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Longest duration of prior ESA treatment >12-24 months	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25	N	23	15
	Number of subjects with clinically meaningful worsening at Week 25	n	5	2
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful worsening at Week 25 (observed case)	%	5/23 (21.7%)	2/15 (13.3%)
		RR (95% CI)[a]	1.63 (0.36, 7.35)	
		p-value [a]	0.5244	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful worsening is defined as a change from baseline ≥ 15 for the EORTC QLQ-C30 Fatigue and as a change from baseline ≤ -15 for the EORTC QLQ-C30 Physical functioning. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 4 of 5

Table 14.2.18.7.4.1.1.17
EORTC QLQ-C30 Physical Functioning - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Worsening
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Longest duration of prior ESA treatment > 24 months	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25	N	21	13
	Number of subjects with clinically meaningful worsening at Week 25	n	5	0
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful worsening at Week 25 (observed case)	%	5/21 (23.8%)	0/13 (0.0%)
		RR (95% CI)[a]	NE (NE, NE)	
		p-value [a]	NE	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful worsening is defined as a change from baseline ≥ 15 for the EORTC QLQ-C30 Fatigue and as a change from baseline ≤ -15 for the EORTC QLQ-C30 Physical functioning. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation Cutoff Date: 26NOV2020
Protocol: ACE-536-MDS-001 Page 5 of 5

Table 14.2.18.7.4.1.1.17
EORTC QLQ-C30 Physical Functioning - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Worsening
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
	P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups	p-value [b]	NE	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful worsening is defined as a change from baseline ≥ 15 for the EORTC QLQ-C30 Fatigue and as a change from baseline ≤ -15 for the EORTC QLQ-C30 Physical functioning. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30 Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 1 of 5

Table 14.2.18.7.4.1.2.17
EORTC QLQ-C30 Fatigue - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Worsening
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics		Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Longest duration of prior ESA treatment < 6 months	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25		N	38	14
	Number of subjects with clinically meaningful worsening at Week 25		n	11	0
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful worsening at Week 25 (observed case)		%	11/38 (28.9%)	0/14 (0.0%)
		RR (95% CI)[a]		NE (NE, NE)	
		p-value [a]		NE	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful worsening is defined as a change from baseline ≥ 15 for the EORTC QLQ-C30 Fatigue and as a change from baseline ≤ -15 for the EORTC QLQ-C30 Physical functioning. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Table 14.2.18.7.4.1.2.17
EORTC QLQ-C30 Fatigue - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Worsening
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Longest duration of prior ESA treatment 6-12 months	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25	N	24	9
	Number of subjects with clinically meaningful worsening at Week 25	n	3	1
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful worsening at Week 25 (observed case)	%	3/24 (12.5%)	1/9 (11.1%)
		RR (95% CI)[a]	1.13 (0.13, 9.46)	
		p-value [a]	0.9137	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful worsening is defined as a change from baseline ≥ 15 for the EORTC QLQ-C30 Fatigue and as a change from baseline ≤ -15 for the EORTC QLQ-C30 Physical functioning. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30 Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 3 of 5

Table 14.2.18.7.4.1.2.17
EORTC QLQ-C30 Fatigue - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Worsening
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Longest duration of prior ESA treatment >12-24 months	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25	N	22	15
	Number of subjects with clinically meaningful worsening at Week 25	n	4	5
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful worsening at Week 25 (observed case)	%	4/22 (18.2%)	5/15 (33.3%)
		RR (95% CI)[a]	0.55 (0.17, 1.70)	
		p-value [a]	0.2971	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful worsening is defined as a change from baseline ≥ 15 for the EORTC QLQ-C30 Fatigue and as a change from baseline ≤ -15 for the EORTC QLQ-C30 Physical functioning. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 4 of 5

Table 14.2.18.7.4.1.2.17
EORTC QLQ-C30 Fatigue - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Worsening
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics		Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Longest duration of prior ESA treatment > 24 months	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25		N	21	13
	Number of subjects with clinically meaningful worsening at Week 25		n	9	1
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful worsening at Week 25 (observed case)		%	9/21 (42.9%)	1/13 (7.7%)
		RR (95% CI)[a]		5.57 (0.80, 39.03)	
		p-value [a]		0.0838	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful worsening is defined as a change from baseline ≥ 15 for the EORTC QLQ-C30 Fatigue and as a change from baseline ≤ -15 for the EORTC QLQ-C30 Physical functioning. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 5 of 5

Table 14.2.18.7.4.1.2.17
EORTC QLQ-C30 Fatigue - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Worsening
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
	P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups	p-value [b]	0.1294	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QLQ-C30 questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QLQ-C30 is considered evaluable for a given visit if at least half of the QLQ-C30 items are answered. Clinically meaningful worsening is defined as a change from baseline ≥ 15 for the EORTC QLQ-C30 Fatigue and as a change from baseline ≤ -15 for the EORTC QLQ-C30 Physical functioning. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQLQC30

Run Date: 29AUG2022

Table 14.2.18.1.2
Compliance Quotient QoL-E Questionnaire
(Intent-to-Treat Population)

Visit		Luspatercept+BSC (N=153)	Placebo+BSC (N=76)
	Number of subjects who completed the questionnaire at baseline and at least one post-baseline visit	149	76
C1D1	Number of subjects still on treatment	153	76
	Number and proportion of subjects who completed the questionnaire	151/153 (98.7%)	76/76 (100.0%)
C3D1	Number of subjects still on treatment	151	76
	Number and proportion of subjects who completed the questionnaire	134/153 (87.6%)	70/76 (92.1%)
C5D1	Number of subjects still on treatment	143	73
	Number and proportion of subjects who completed the questionnaire	130/153 (85.0%)	67/76 (88.2%)
C7D1	Number of subjects still on treatment	127	70
	Number and proportion of subjects who completed the questionnaire	111/153 (72.5%)	60/76 (78.9%)
Week 25	Number of subjects still on treatment	118	67
	Number and proportion of subjects who completed the questionnaire	110/153 (71.9%)	53/76 (69.7%)

Note: A subject is considered compliant at a visit if at least one domain is nonmissing in the QoL-E. The denominator is based on the number of ITT population. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. C1D1=Cycle 1 Day 1 in the primary treatment phase; EC1D1= Cycle 1 Day 1 in the extension treatment phase; EOT=end of treatment visit; NA = not applicable; QoL-E = Quality of Life Assessment in Myelodysplastic Syndromes.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQOLE ADEX
Run Date: 23JUN2022

Table 14.2.18.1.2
Compliance Quotient QoL-E Questionnaire
(Intent-to-Treat Population)

Visit		Luspatercept+BSC (N=153)	Placebo+BSC (N=76)
EC1D1	Number of subjects still on treatment	100	26
	Number and proportion of subjects who completed the questionnaire	46/153 (30.1%)	9/76 (11.8%)
EC3D1	Number of subjects still on treatment	94	19
	Number and proportion of subjects who completed the questionnaire	84/153 (54.9%)	17/76 (22.4%)
EC5D1	Number of subjects still on treatment	89	16
	Number and proportion of subjects who completed the questionnaire	78/153 (51.0%)	15/76 (19.7%)
EC7D1	Number of subjects still on treatment	86	14
	Number and proportion of subjects who completed the questionnaire	75/153 (49.0%)	13/76 (17.1%)
EC9D1	Number of subjects still on treatment	78	9
	Number and proportion of subjects who completed the questionnaire	67/153 (43.8%)	7/76 (9.2%)

Note: A subject is considered compliant at a visit if at least one domain is nonmissing in the QoL-E. The denominator is based on the number of ITT population. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. C1D1=Cycle 1 Day 1 in the primary treatment phase; EC1D1= Cycle 1 Day 1 in the extension treatment phase; EOT=end of treatment visit; NA = not applicable; QoL-E = Quality of Life Assessment in Myelodysplastic Syndromes.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQOLE ADEX
Run Date: 23JUN2022

Table 14.2.18.1.2
Compliance Quotient QoL-E Questionnaire
(Intent-to-Treat Population)

Visit		Luspatercept+BSC (N=153)	Placebo+BSC (N=76)
EC11D1	Number of subjects still on treatment	73	7
	Number and proportion of subjects who completed the questionnaire	61/153 (39.9%)	7/76 (9.2%)
EC13D1	Number of subjects still on treatment	69	6
	Number and proportion of subjects who completed the questionnaire	59/153 (38.6%)	6/76 (7.9%)
EC15D1	Number of subjects still on treatment	66	6
	Number and proportion of subjects who completed the questionnaire	57/153 (37.3%)	6/76 (7.9%)
EC17D1	Number of subjects still on treatment	62	4
	Number and proportion of subjects who completed the questionnaire	55/153 (35.9%)	3/76 (3.9%)
EC19D1	Number of subjects still on treatment	60	3
	Number and proportion of subjects who completed the questionnaire	52/153 (34.0%)	3/76 (3.9%)
EC21D1	Number of subjects still on treatment	56	2
	Number and proportion of subjects who completed the questionnaire	46/153 (30.1%)	2/76 (2.6%)

Note: A subject is considered compliant at a visit if at least one domain is nonmissing in the QoL-E. The denominator is based on the number of ITT population. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. C1D1=Cycle 1 Day 1 in the primary treatment phase; EC1D1= Cycle 1 Day 1 in the extension treatment phase; EOT=end of treatment visit; NA = not applicable; QoL-E = Quality of Life Assessment in Myelodysplastic Syndromes.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQOLE ADEX
Run Date: 23JUN2022

Table 14.2.18.1.2
Compliance Quotient QoL-E Questionnaire
(Intent-to-Treat Population)

Visit		Luspatercept+BSC (N=153)	Placebo+BSC (N=76)
EC23D1	Number of subjects still on treatment	50	1
	Number and proportion of subjects who completed the questionnaire	39/153 (25.5%)	1/76 (1.3%)
EC25D1	Number of subjects still on treatment	46	1
	Number and proportion of subjects who completed the questionnaire	38/153 (24.8%)	1/76 (1.3%)
EC27D1	Number of subjects still on treatment	44	0
	Number and proportion of subjects who completed the questionnaire	38/153 (24.8%)	0/76 (0.0%)
EC29D1	Number of subjects still on treatment	43	0
	Number and proportion of subjects who completed the questionnaire	36/153 (23.5%)	0/76 (0.0%)
EC31D1	Number of subjects still on treatment	42	0
	Number and proportion of subjects who completed the questionnaire	33/153 (21.6%)	0/76 (0.0%)

Note: A subject is considered compliant at a visit if at least one domain is nonmissing in the QoL-E. The denominator is based on the number of ITT population. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. C1D1=Cycle 1 Day 1 in the primary treatment phase; EC1D1= Cycle 1 Day 1 in the extension treatment phase; EOT=end of treatment visit; NA = not applicable; QoL-E = Quality of Life Assessment in Myelodysplastic Syndromes.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQOLE ADEX
Run Date: 23JUN2022

Table 14.2.18.1.2
Compliance Quotient QoL-E Questionnaire
(Intent-to-Treat Population)

Visit		Luspatercept+BSC (N=153)	Placebo+BSC (N=76)
EC33D1	Number of subjects still on treatment	39	0
	Number and proportion of subjects who completed the questionnaire	34/153 (22.2%)	0/76 (0.0%)
EC35D1	Number of subjects still on treatment	38	0
	Number and proportion of subjects who completed the questionnaire	31/153 (20.3%)	0/76 (0.0%)
EC37D1	Number of subjects still on treatment	38	0
	Number and proportion of subjects who completed the questionnaire	32/153 (20.9%)	0/76 (0.0%)
EC39D1	Number of subjects still on treatment	34	0
	Number and proportion of subjects who completed the questionnaire	25/153 (16.3%)	0/76 (0.0%)
EC41D1	Number of subjects still on treatment	27	0
	Number and proportion of subjects who completed the questionnaire	25/153 (16.3%)	0/76 (0.0%)
EC43D1	Number of subjects still on treatment	24	0
	Number and proportion of subjects who completed the questionnaire	19/153 (12.4%)	0/76 (0.0%)

Note: A subject is considered compliant at a visit if at least one domain is nonmissing in the QoL-E. The denominator is based on the number of ITT population. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. C1D1=Cycle 1 Day 1 in the primary treatment phase; EC1D1= Cycle 1 Day 1 in the extension treatment phase; EOT=end of treatment visit; NA = not applicable; QoL-E = Quality of Life Assessment in Myelodysplastic Syndromes.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQOLE ADEX
Run Date: 23JUN2022

Table 14.2.18.1.2
Compliance Quotient QoL-E Questionnaire
(Intent-to-Treat Population)

Visit		Luspatercept+BSC (N=153)	Placebo+BSC (N=76)
EC45D1	Number of subjects still on treatment	19	0
	Number and proportion of subjects who completed the questionnaire	16/153 (10.5%)	0/76 (0.0%)
EC47D1	Number of subjects still on treatment	16	0
	Number and proportion of subjects who completed the questionnaire	13/153 (8.5%)	0/76 (0.0%)
EC49D1	Number of subjects still on treatment	12	0
	Number and proportion of subjects who completed the questionnaire	11/153 (7.2%)	0/76 (0.0%)
EC51D1	Number of subjects still on treatment	8	0
	Number and proportion of subjects who completed the questionnaire	3/153 (2.0%)	0/76 (0.0%)
EC53D1	Number of subjects still on treatment	5	0
	Number and proportion of subjects who completed the questionnaire	4/153 (2.6%)	0/76 (0.0%)

Note: A subject is considered compliant at a visit if at least one domain is nonmissing in the QoL-E. The denominator is based on the number of ITT population. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. C1D1=Cycle 1 Day 1 in the primary treatment phase; EC1D1= Cycle 1 Day 1 in the extension treatment phase; EOT=end of treatment visit; NA = not applicable; QoL-E = Quality of Life Assessment in Myelodysplastic Syndromes.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQOLE ADEX
Run Date: 23JUN2022

Table 14.2.18.1.2
Compliance Quotient QoL-E Questionnaire
(Intent-to-Treat Population)

Visit		Luspatercept+BSC (N=153)	Placebo+BSC (N=76)
EC55D1	Number of subjects still on treatment	4	0
	Number and proportion of subjects who completed the questionnaire	3/153 (2.0%)	0/76 (0.0%)
EC57D1	Number of subjects still on treatment	2	0
	Number and proportion of subjects who completed the questionnaire	2/153 (1.3%)	0/76 (0.0%)
EC59D1	Number of subjects still on treatment	1	0
	Number and proportion of subjects who completed the questionnaire	1/153 (0.7%)	0/76 (0.0%)
EOT	Number of subjects still on treatment	NA	NA
	Number and proportion of subjects who completed the questionnaire	91/153 (59.5%)	34/76 (44.7%)

Note: A subject is considered compliant at a visit if at least one domain is nonmissing in the QoL-E. The denominator is based on the number of ITT population. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. C1D1=Cycle 1 Day 1 in the primary treatment phase; EC1D1= Cycle 1 Day 1 in the extension treatment phase; EOT=end of treatment visit; NA = not applicable; QoL-E = Quality of Life Assessment in Myelodysplastic Syndromes.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQOLE ADEX
Run Date: 23JUN2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 1 of 9

Table 14.2.18.7.1.2.1
QoL-E Physical Well-being - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Improvement
(HRQoL Evaluable Population)

Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Number of HRQoL evaluable subjects at baseline	N	149	76
Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25	N	107	53
Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful improvement at Week 25 (Observed cases)	n/N (%)	18/107 (16.8%)	9/53 (17.0%)
	OR (95% CI)[a]	0.95 (0.39, 2.30)	
	RR (95% CI)[a]	0.96 (0.47, 1.97)	
	p-value [a]	0.9144	
	Risk Diff (95% CI)[a]	-0.7% (-13.0, 11.7)	
Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful improvement at Week 25 (Worse outcome imputation)	n/N (%)	18/149 (12.1%)	9/76 (11.8%)
	OR (95% CI)[a]	1.03 (0.44, 2.44)	
	RR (95% CI)[a]	1.03 (0.49, 2.17)	
	p-value [a]	0.9412	
	Risk Diff (95% CI)[a]	0.3% (-8.6, 9.3)	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QoL-E questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QoL-E is considered evaluable for a given visit if at least one domain is non-missing. Clinically meaningful improvement is defined as a change from baseline ≥ 15 for all domains of the QOL-E. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; Diff = Difference; HRQoL = Health-related Quality of Life; OR = Odds Ratio; QoL-E = Quality of Life Assessment in Myelodysplastic Syndromes; RD = Responder Definition; RR = Relative Risk.
Worse outcome imputation: Subjects with a missing score at the timepoint of interest will be assumed to have had the more disadvantageous outcome.
[a] Odds ratios (OR; 95% CI), Relative risk (RR; 95% CI and p-value) and Risk differences (95% CI) are calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test stratifying by the randomization factors in MEDALIST (i.e., (1) RBC transfusion burden at baseline (≥ 6 units/8 weeks versus < 6 units/8 weeks [based on the mean of the 2 consecutive 8-week periods immediately prior to randomization]) and (2) IPSS-R score at baseline (very low or low versus intermediate)).
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQOLE

Run Date: 23JUN2022

Table 14.2.18.7.1.2.2
QoL-E Functional Well-being - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Improvement
(HRQoL Evaluable Population)

Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Number of HRQoL evaluable subjects at baseline	N	149	76
Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25	N	105	53
Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful improvement at Week 25 (Observed cases)	n/N (%)	25/105 (23.8%)	20/53 (37.7%)
	OR (95% CI)[a]	0.52 (0.26, 1.06)	
	RR (95% CI)[a]	0.63 (0.38, 1.03)	
	p-value [a]	0.0657	
	Risk Diff (95% CI)[a]	-14.0% (-29.6, 1.6)	
Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful improvement at Week 25 (Worse outcome imputation)	n/N (%)	25/149 (16.8%)	20/76 (26.3%)
	OR (95% CI)[a]	0.58 (0.30, 1.13)	
	RR (95% CI)[a]	0.65 (0.38, 1.09)	
	p-value [a]	0.1036	
	Risk Diff (95% CI)[a]	-9.3% (-20.9, 2.4)	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QoL-E questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QoL-E is considered evaluable for a given visit if at least one domain is non-missing. Clinically meaningful improvement is defined as a change from baseline ≥ 15 for all domains of the QOL-E. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; Diff = Difference; HRQoL = Health-related Quality of Life; OR = Odds Ratio; QoL-E = Quality of Life Assessment in Myelodysplastic Syndromes; RD = Responder Definition; RR = Relative Risk.
Worse outcome imputation: Subjects with a missing score at the timepoint of interest will be assumed to have had the more disadvantageous outcome.
[a] Odds ratios (OR; 95% CI), Relative risk (RR; 95% CI and p-value) and Risk differences (95% CI) are calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test stratifying by the randomization factors in MEDALIST (i.e., (1) RBC transfusion burden at baseline (≥ 6 units/8 weeks versus < 6 units/8 weeks [based on the mean of the 2 consecutive 8-week periods immediately prior to randomization]) and (2) IPSS-R score at baseline (very low or low versus intermediate)).
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQOLE Run Date: 23JUN2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 3 of 9

Table 14.2.18.7.1.2.3
QoL-E Social and Family Life – Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Improvement
(HRQoL Evaluable Population)

Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Number of HRQoL evaluable subjects at baseline	N	149	76
Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25	N	91	42
Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful improvement at Week 25 (Observed cases)	n/N (%)	18/91 (19.8%)	13/42 (31.0%)
	OR (95% CI)[a]	0.54 (0.23, 1.25)	
	RR (95% CI)[a]	0.63 (0.34, 1.16)	
	p-value [a]	0.1373	
	Risk Diff (95% CI)[a]	-11.7% (-28.1, 4.7)	
Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful improvement at Week 25 (Worse outcome imputation)	n/N (%)	18/149 (12.1%)	13/76 (17.1%)
	OR (95% CI)[a]	0.66 (0.30, 1.43)	
	RR (95% CI)[a]	0.70 (0.36, 1.35)	
	p-value [a]	0.2863	
	Risk Diff (95% CI)[a]	-5.2% (-15.1, 4.8)	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QoL-E questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QoL-E is considered evaluable for a given visit if at least one domain is non-missing. Clinically meaningful improvement is defined as a change from baseline ≥ 15 for all domains of the QOL-E. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; Diff = Difference; HRQoL = Health-related Quality of Life; OR = Odds Ratio; QoL-E = Quality of Life Assessment in Myelodysplastic Syndromes; RD = Responder Definition; RR = Relative Risk.
Worse outcome imputation: Subjects with a missing score at the timepoint of interest will be assumed to have had the more disadvantageous outcome.
[a] Odds ratios (OR; 95% CI), Relative risk (RR; 95% CI and p-value) and Risk differences (95% CI) are calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test stratifying by the randomization factors in MEDALIST (i.e., (1) RBC transfusion burden at baseline (≥ 6 units/8 weeks versus < 6 units/8 weeks [based on the mean of the 2 consecutive 8-week periods immediately prior to randomization]) and (2) IPSS-R score at baseline (very low or low versus intermediate)).
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQOLE

Run Date: 23JUN2022

Table 14.2.18.7.1.2.4
QoL-E Sexual Well-being - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Improvement
(HRQoL Evaluable Population)

Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Number of HRQoL evaluable subjects at baseline	N	149	76
Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25	N	101	48
Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful improvement at Week 25 (Observed cases)	n/N (%)	29/101 (28.7%)	11/48 (22.9%)
	OR (95% CI)[a]	1.30 (0.57, 2.92)	
	RR (95% CI)[a]	1.20 (0.67, 2.18)	
	p-value [a]	0.5385	
	Risk Diff (95% CI)[a]	4.8% (-9.9, 19.4)	
Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful improvement at Week 25 (Worse outcome imputation)	n/N (%)	29/149 (19.5%)	11/76 (14.5%)
	OR (95% CI)[a]	1.40 (0.65, 3.01)	
	RR (95% CI)[a]	1.32 (0.71, 2.46)	
	p-value [a]	0.3876	
	Risk Diff (95% CI)[a]	4.7% (-5.5, 14.8)	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QoL-E questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QoL-E is considered evaluable for a given visit if at least one domain is non-missing. Clinically meaningful improvement is defined as a change from baseline ≥ 15 for all domains of the QOL-E. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; Diff = Difference; HRQoL = Health-related Quality of Life; OR = Odds Ratio; QoL-E = Quality of Life Assessment in Myelodysplastic Syndromes; RD = Responder Definition; RR = Relative Risk.
Worse outcome imputation: Subjects with a missing score at the timepoint of interest will be assumed to have had the more disadvantageous outcome.
[a] Odds ratios (OR; 95% CI), Relative risk (RR; 95% CI and p-value) and Risk differences (95% CI) are calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test stratifying by the randomization factors in MEDALIST (i.e., (1) RBC transfusion burden at baseline (≥ 6 units/8 weeks versus < 6 units/8 weeks [based on the mean of the 2 consecutive 8-week periods immediately prior to randomization]) and (2) IPSS-R score at baseline (very low or low versus intermediate)).
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQOLE Run Date: 23JUN2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 5 of 9

Table 14.2.18.7.1.2.5
QoL-E Fatigue - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Improvement
(HRQoL Evaluable Population)

Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Number of HRQoL evaluable subjects at baseline	N	149	76
Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25	N	109	53
Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful improvement at Week 25 (Observed cases)	n/N (%)	9/109 (8.3%)	5/53 (9.4%)
	OR (95% CI)[a]	0.92 (0.29, 2.92)	
	RR (95% CI)[a]	0.93 (0.33, 2.58)	
	p-value [a]	0.8854	
	Risk Diff (95% CI)[a]	-0.7% (-10.0, 8.7)	
Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful improvement at Week 25 (Worse outcome imputation)	n/N (%)	9/149 (6.0%)	5/76 (6.6%)
	OR (95% CI)[a]	0.99 (0.32, 3.09)	
	RR (95% CI)[a]	0.99 (0.35, 2.82)	
	p-value [a]	0.9907	
	Risk Diff (95% CI)[a]	0.0% (-6.8, 6.7)	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QoL-E questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QoL-E is considered evaluable for a given visit if at least one domain is non-missing. Clinically meaningful improvement is defined as a change from baseline ≥ 15 for all domains of the QOL-E. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; Diff = Difference; HRQoL = Health-related Quality of Life; OR = Odds Ratio; QoL-E = Quality of Life Assessment in Myelodysplastic Syndromes; RD = Responder Definition; RR = Relative Risk.
Worse outcome imputation: Subjects with a missing score at the timepoint of interest will be assumed to have had the more disadvantageous outcome.
[a] Odds ratios (OR; 95% CI), Relative risk (RR; 95% CI and p-value) and Risk differences (95% CI) are calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test stratifying by the randomization factors in MEDALIST (i.e., (1) RBC transfusion burden at baseline (≥ 6 units/8 weeks versus < 6 units/8 weeks [based on the mean of the 2 consecutive 8-week periods immediately prior to randomization]) and (2) IPSS-R score at baseline (very low or low versus intermediate)).
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQOLE

Run Date: 23JUN2022

Table 14.2.18.7.1.2.6
QoL-E MDS-specific symptoms - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Improvement
(HRQoL Evaluable Population)

Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Number of HRQoL evaluable subjects at baseline	N	149	76
Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25	N	107	52
Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful improvement at Week 25 (Observed cases)	n/N (%)	20/107 (18.7%)	8/52 (15.4%)
	OR (95% CI)[a]	1.24 (0.50, 3.07)	
	RR (95% CI)[a]	1.20 (0.55, 2.61)	
	p-value [a]	0.6433	
	Risk Diff (95% CI)[a]	3.0% (-9.2, 15.3)	
Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful improvement at Week 25 (Worse outcome imputation)	n/N (%)	20/149 (13.4%)	8/76 (10.5%)
	OR (95% CI)[a]	1.36 (0.57, 3.25)	
	RR (95% CI)[a]	1.31 (0.60, 2.90)	
	p-value [a]	0.4987	
	Risk Diff (95% CI)[a]	3.2% (-5.6, 12.1)	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QoL-E questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QoL-E is considered evaluable for a given visit if at least one domain is non-missing. Clinically meaningful improvement is defined as a change from baseline ≥ 15 for all domains of the QOL-E. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; Diff = Difference; HRQoL = Health-related Quality of Life; OR = Odds Ratio; QoL-E = Quality of Life Assessment in Myelodysplastic Syndromes; RD = Responder Definition; RR = Relative Risk.
Worse outcome imputation: Subjects with a missing score at the timepoint of interest will be assumed to have had the more disadvantageous outcome.
[a] Odds ratios (OR; 95% CI), Relative risk (RR; 95% CI and p-value) and Risk differences (95% CI) are calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test stratifying by the randomization factors in MEDALIST (i.e., (1) RBC transfusion burden at baseline (≥ 6 units/8 weeks versus < 6 units/8 weeks [based on the mean of the 2 consecutive 8-week periods immediately prior to randomization]) and (2) IPSS-R score at baseline (very low or low versus intermediate)).
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQOLE Run Date: 23JUN2022

Table 14.2.18.7.1.2.7
QoL-E General - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Improvement
(HRQoL Evaluable Population)

Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Number of HRQoL evaluable subjects at baseline	N	149	76
Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25	N	89	42
Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful improvement at Week 25 (Observed cases)	n/N (%)	14/89 (15.7%)	9/42 (21.4%)
	OR (95% CI)[a]	0.66 (0.25, 1.69)	
	RR (95% CI)[a]	0.71 (0.33, 1.54)	
	p-value [a]	0.3833	
	Risk Diff (95% CI)[a]	-6.2% (-20.8, 8.3)	
Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful improvement at Week 25 (Worse outcome imputation)	n/N (%)	14/149 (9.4%)	9/76 (11.8%)
	OR (95% CI)[a]	0.77 (0.31, 1.87)	
	RR (95% CI)[a]	0.79 (0.35, 1.75)	
	p-value [a]	0.5566	
	Risk Diff (95% CI)[a]	-2.5% (-11.2, 6.1)	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QoL-E questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QoL-E is considered evaluable for a given visit if at least one domain is non-missing. Clinically meaningful improvement is defined as a change from baseline ≥ 15 for all domains of the QOL-E. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; Diff = Difference; HRQoL = Health-related Quality of Life; OR = Odds Ratio; QoL-E = Quality of Life Assessment in Myelodysplastic Syndromes; RD = Responder Definition; RR = Relative Risk.
Worse outcome imputation: Subjects with a missing score at the timepoint of interest will be assumed to have had the more disadvantageous outcome.
[a] Odds ratios (OR; 95% CI), Relative risk (RR; 95% CI and p-value) and Risk differences (95% CI) are calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test stratifying by the randomization factors in MEDALIST (i.e., (1) RBC transfusion burden at baseline (≥ 6 units/8 weeks versus < 6 units/8 weeks [based on the mean of the 2 consecutive 8-week periods immediately prior to randomization]) and (2) IPSS-R score at baseline (very low or low versus intermediate)).
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQOLE Run Date: 23JUN2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 8 of 9

Table 14.2.18.7.1.2.8
QoL-E All - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Improvement
(HRQoL Evaluable Population)

Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Number of HRQoL evaluable subjects at baseline	N	149	76
Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25	N	89	41
Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful improvement at Week 25 (Observed cases)	n/N (%)	12/89 (13.5%)	6/41 (14.6%)
	OR (95% CI)[a]	0.87 (0.30, 2.55)	
	RR (95% CI)[a]	0.89 (0.35, 2.25)	
	p-value [a]	0.8037	
	Risk Diff (95% CI)[a]	-1.6% (-14.7, 11.4)	
Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful improvement at Week 25 (Worse outcome imputation)	n/N (%)	12/149 (8.1%)	6/76 (7.9%)
	OR (95% CI)[a]	1.03 (0.37, 2.87)	
	RR (95% CI)[a]	1.03 (0.39, 2.68)	
	p-value [a]	0.9581	
	Risk Diff (95% CI)[a]	0.2% (-7.3, 7.7)	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QoL-E questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QoL-E is considered evaluable for a given visit if at least one domain is non-missing. Clinically meaningful improvement is defined as a change from baseline ≥ 15 for all domains of the QOL-E. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; Diff = Difference; HRQoL = Health-related Quality of Life; OR = Odds Ratio; QoL-E = Quality of Life Assessment in Myelodysplastic Syndromes; RD = Responder Definition; RR = Relative Risk.
Worse outcome imputation: Subjects with a missing score at the timepoint of interest will be assumed to have had the more disadvantageous outcome.
[a] Odds ratios (OR; 95% CI), Relative risk (RR; 95% CI and p-value) and Risk differences (95% CI) are calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test stratifying by the randomization factors in MEDALIST (i.e., (1) RBC transfusion burden at baseline (≥ 6 units/8 weeks versus < 6 units/8 weeks [based on the mean of the 2 consecutive 8-week periods immediately prior to randomization]) and (2) IPSS-R score at baseline (very low or low versus intermediate)).
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQOLE

Run Date: 23JUN2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 9 of 9

Table 14.2.18.7.1.2.9
QoL-E Treatment Outcome Index - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Improvement
(HRQoL Evaluable Population)

Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Number of HRQoL evaluable subjects at baseline	N	149	76
Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25	N	103	52
Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful improvement at Week 25 (Observed cases)	n/N (%)	18/103 (17.5%)	14/52 (26.9%)
	OR (95% CI)[a]	0.57 (0.26, 1.26)	
	RR (95% CI)[a]	0.64 (0.34, 1.19)	
	p-value [a]	0.1596	
	Risk Diff (95% CI)[a]	-9.8% (-24.0, 4.4)	
Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful improvement at Week 25 (Worse outcome imputation)	n/N (%)	18/149 (12.1%)	14/76 (18.4%)
	OR (95% CI)[a]	0.61 (0.28, 1.30)	
	RR (95% CI)[a]	0.65 (0.34, 1.25)	
	p-value [a]	0.1980	
	Risk Diff (95% CI)[a]	-6.4% (-16.7, 3.8)	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QoL-E questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QoL-E is considered evaluable for a given visit if at least one domain is non-missing. Clinically meaningful improvement is defined as a change from baseline ≥ 15 for all domains of the QOL-E.
BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; Diff = Difference; HRQoL = Health-related Quality of Life; OR = Odds Ratio; QoL-E = Quality of Life Assessment in Myelodysplastic Syndromes; RD = Responder Definition; RR = Relative Risk.
Worse outcome imputation: Subjects with a missing score at the timepoint of interest will be assumed to have had the more disadvantageous outcome.
[a] Odds ratios (OR; 95% CI), Relative risk (RR; 95% CI and p-value) and Risk differences (95% CI) are calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test stratifying by the randomization factors in MEDALIST (i.e., (1) RBC transfusion burden at baseline (≥ 6 units/8 weeks versus < 6 units/8 weeks [based on the mean of the 2 consecutive 8-week periods immediately prior to randomization]) and (2) IPSS-R score at baseline (very low or low versus intermediate)).
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQOLE

Run Date: 23JUN2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 1 of 9

Table 14.2.18.7.3.2.1
QoL-E Physical Well-being - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Worsening
(HRQoL Evaluable Population)

Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Number of HRQoL evaluable subjects at baseline	N	149	76
Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25	N	107	53
Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful worsening at Week 25 (Observed cases)	n/N (%)	26/107 (24.3%)	5/53 (9.4%)
	OR (95% CI)[a]	3.03 (1.08, 8.47)	
	RR (95% CI)[a]	2.51 (1.03, 6.11)	
	p-value [a]	0.0430	
	Risk Diff (95% CI)[a]	14.5% (3.2, 25.8)	
Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful worsening at Week 25 (Worse outcome imputation)	n/N (%)	68/149 (45.6%)	28/76 (36.8%)
	OR (95% CI)[a]	1.41 (0.79, 2.49)	
	RR (95% CI)[a]	1.22 (0.86, 1.72)	
	p-value [a]	0.2581	
	Risk Diff (95% CI)[a]	8.1% (-5.3, 21.5)	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QoL-E questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QoL-E is considered evaluable for a given visit if at least one domain is non-missing. Clinically meaningful worsening is defined as a change from baseline ≤ -15 for all domains of the QOL-E. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; Diff = Difference; HRQoL = Health-related Quality of Life; OR = Odds Ratio; QoL-E = Quality of Life Assessment in Myelodysplastic Syndromes; RD = Responder Definition; RR = Relative Risk.
Worse outcome imputation: Subjects with a missing score at the timepoint of interest will be assumed to have had the more disadvantageous outcome.
[a] Odds ratios (OR; 95% CI), Relative risk (RR; 95% CI and p-value) and Risk differences (95% CI) are calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test stratifying by the randomization factors in MEDALIST (i.e., (1) RBC transfusion burden at baseline (≥ 6 units/8 weeks versus < 6 units/8 weeks [based on the mean of the 2 consecutive 8-week periods immediately prior to randomization]) and (2) IPSS-R score at baseline (very low or low versus intermediate)).
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQOLE

Run Date: 23JUN2022

Table 14.2.18.7.3.2.2
QoL-E Functional Well-being - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Worsening
(HRQoL Evaluable Population)

Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Number of HRQoL evaluable subjects at baseline	N	149	76
Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25	N	105	53
Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful worsening at Week 25 (Observed cases)	n/N (%)	33/105 (31.4%)	9/53 (17.0%)
	OR (95% CI)[a]	2.19 (0.96, 4.96)	
	RR (95% CI)[a]	1.85 (0.95, 3.60)	
	p-value [a]	0.0722	
	Risk Diff (95% CI)[a]	14.4% (0.7, 28.0)	
Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful worsening at Week 25 (Worse outcome imputation)	n/N (%)	77/149 (51.7%)	32/76 (42.1%)
	OR (95% CI)[a]	1.42 (0.82, 2.48)	
	RR (95% CI)[a]	1.21 (0.89, 1.65)	
	p-value [a]	0.2300	
	Risk Diff (95% CI)[a]	8.8% (-5.0, 22.6)	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QoL-E questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QoL-E is considered evaluable for a given visit if at least one domain is non-missing. Clinically meaningful worsening is defined as a change from baseline ≤ -15 for all domains of the QOL-E. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; Diff = Difference; HRQoL = Health-related Quality of Life; OR = Odds Ratio; QoL-E = Quality of Life Assessment in Myelodysplastic Syndromes; RD = Responder Definition; RR = Relative Risk.
Worse outcome imputation: Subjects with a missing score at the timepoint of interest will be assumed to have had the more disadvantageous outcome.
[a] Odds ratios (OR; 95% CI), Relative risk (RR; 95% CI and p-value) and Risk differences (95% CI) are calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test stratifying by the randomization factors in MEDALIST (i.e., (1) RBC transfusion burden at baseline (≥ 6 units/8 weeks versus < 6 units/8 weeks [based on the mean of the 2 consecutive 8-week periods immediately prior to randomization]) and (2) IPSS-R score at baseline (very low or low versus intermediate)).
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQOLE Run Date: 23JUN2022

Table 14.2.18.7.3.2.3
QoL-E Social and Family Life - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Worsening
(HRQoL Evaluable Population)

Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Number of HRQoL evaluable subjects at baseline	N	149	76
Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25	N	91	42
Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful worsening at Week 25 (Observed cases)	n/N (%)	27/91 (29.7%)	12/42 (28.6%)
	OR (95% CI)[a]	1.09 (0.49, 2.43)	
	RR (95% CI)[a]	1.06 (0.61, 1.86)	
	p-value [a]	0.8283	
	Risk Diff (95% CI)[a]	1.9% (-15.2, 18.9)	
Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful worsening at Week 25 (Worse outcome imputation)	n/N (%)	85/149 (57.0%)	46/76 (60.5%)
	OR (95% CI)[a]	0.88 (0.50, 1.54)	
	RR (95% CI)[a]	0.95 (0.75, 1.19)	
	p-value [a]	0.6375	
	Risk Diff (95% CI)[a]	-3.3% (-16.9, 10.4)	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QoL-E questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QoL-E is considered evaluable for a given visit if at least one domain is non-missing. Clinically meaningful worsening is defined as a change from baseline ≤ -15 for all domains of the QOL-E. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; Diff = Difference; HRQoL = Health-related Quality of Life; OR = Odds Ratio; QoL-E = Quality of Life Assessment in Myelodysplastic Syndromes; RD = Responder Definition; RR = Relative Risk.
Worse outcome imputation: Subjects with a missing score at the timepoint of interest will be assumed to have had the more disadvantageous outcome.
[a] Odds ratios (OR; 95% CI), Relative risk (RR; 95% CI and p-value) and Risk differences (95% CI) are calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test stratifying by the randomization factors in MEDALIST (i.e., (1) RBC transfusion burden at baseline (≥ 6 units/8 weeks versus < 6 units/8 weeks [based on the mean of the 2 consecutive 8-week periods immediately prior to randomization]) and (2) IPSS-R score at baseline (very low or low versus intermediate)).
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQOLE Run Date: 23JUN2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 4 of 9

Table 14.2.18.7.3.2.4
QoL-E Sexual Well-being - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Worsening
(HRQoL Evaluable Population)

Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Number of HRQoL evaluable subjects at baseline	N	149	76
Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25	N	101	48
Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful worsening at Week 25 (Observed cases)	n/N (%)	20/101 (19.8%)	11/48 (22.9%)
	OR (95% CI)[a]	0.89 (0.38, 2.07)	
	RR (95% CI)[a]	0.91 (0.49, 1.71)	
	p-value [a]	0.7779	
	Risk Diff (95% CI)[a]	-2.0% (-16.0, 12.1)	
Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful worsening at Week 25 (Worse outcome imputation)	n/N (%)	68/149 (45.6%)	39/76 (51.3%)
	OR (95% CI)[a]	0.80 (0.46, 1.40)	
	RR (95% CI)[a]	0.89 (0.68, 1.18)	
	p-value [a]	0.4310	
	Risk Diff (95% CI)[a]	-5.4% (-19.1, 8.3)	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QoL-E questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QoL-E is considered evaluable for a given visit if at least one domain is non-missing. Clinically meaningful worsening is defined as a change from baseline ≤ -15 for all domains of the QOL-E. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; Diff = Difference; HRQoL = Health-related Quality of Life; OR = Odds Ratio; QoL-E = Quality of Life Assessment in Myelodysplastic Syndromes; RD = Responder Definition; RR = Relative Risk.
Worse outcome imputation: Subjects with a missing score at the timepoint of interest will be assumed to have had the more disadvantageous outcome.
[a] Odds ratios (OR; 95% CI), Relative risk (RR; 95% CI and p-value) and Risk differences (95% CI) are calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test stratifying by the randomization factors in MEDALIST (i.e., (1) RBC transfusion burden at baseline (≥ 6 units/8 weeks versus < 6 units/8 weeks [based on the mean of the 2 consecutive 8-week periods immediately prior to randomization]) and (2) IPSS-R score at baseline (very low or low versus intermediate)).
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQOLE

Run Date: 23JUN2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 5 of 9

Table 14.2.18.7.3.2.5
QoL-E Fatigue - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Worsening
(HRQoL Evaluable Population)

Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Number of HRQoL evaluable subjects at baseline	N	149	76
Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25	N	109	53
Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful worsening at Week 25 (Observed cases)	n/N (%)	18/109 (16.5%)	4/53 (7.5%)
	OR (95% CI)[a]	2.46 (0.78, 7.76)	
	RR (95% CI)[a]	2.22 (0.78, 6.34)	
	p-value [a]	0.1353	
	Risk Diff (95% CI)[a]	9.1% (-0.9, 19.0)	
Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful worsening at Week 25 (Worse outcome imputation)	n/N (%)	58/149 (38.9%)	27/76 (35.5%)
	OR (95% CI)[a]	1.13 (0.63, 2.02)	
	RR (95% CI)[a]	1.08 (0.75, 1.56)	
	p-value [a]	0.6818	
	Risk Diff (95% CI)[a]	2.8% (-10.5, 16.1)	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QoL-E questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QoL-E is considered evaluable for a given visit if at least one domain is non-missing. Clinically meaningful worsening is defined as a change from baseline ≤ -15 for all domains of the QOL-E. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; Diff = Difference; HRQoL = Health-related Quality of Life; OR = Odds Ratio; QoL-E = Quality of Life Assessment in Myelodysplastic Syndromes; RD = Responder Definition; RR = Relative Risk.
Worse outcome imputation: Subjects with a missing score at the timepoint of interest will be assumed to have had the more disadvantageous outcome.
[a] Odds ratios (OR; 95% CI), Relative risk (RR; 95% CI and p-value) and Risk differences (95% CI) are calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test stratifying by the randomization factors in MEDALIST (i.e., (1) RBC transfusion burden at baseline (≥ 6 units/8 weeks versus < 6 units/8 weeks [based on the mean of the 2 consecutive 8-week periods immediately prior to randomization]) and (2) IPSS-R score at baseline (very low or low versus intermediate)).
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQOLE

Run Date: 23JUN2022

Table 14.2.18.7.3.2.6
QoL-E MDS-specific symptoms – Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Worsening
(HRQoL Evaluable Population)

Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Number of HRQoL evaluable subjects at baseline	N	149	76
Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25	N	107	52
Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful worsening at Week 25 (Observed cases)	n/N (%)	25/107 (23.4%)	8/52 (15.4%)
	OR (95% CI)[a]	1.94 (0.76, 4.96)	
	RR (95% CI)[a]	1.64 (0.80, 3.36)	
	p-value [a]	0.1762	
	Risk Diff (95% CI)[a]	9.4% (-2.7, 21.4)	
Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful worsening at Week 25 (Worse outcome imputation)	n/N (%)	67/149 (45.0%)	32/76 (42.1%)
	OR (95% CI)[a]	1.15 (0.65, 2.03)	
	RR (95% CI)[a]	1.08 (0.79, 1.47)	
	p-value [a]	0.6464	
	Risk Diff (95% CI)[a]	3.2% (-10.2, 16.6)	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QoL-E questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QoL-E is considered evaluable for a given visit if at least one domain is non-missing. Clinically meaningful worsening is defined as a change from baseline ≤ -15 for all domains of the QOL-E. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; Diff = Difference; HRQoL = Health-related Quality of Life; OR = Odds Ratio; QoL-E = Quality of Life Assessment in Myelodysplastic Syndromes; RD = Responder Definition; RR = Relative Risk.
Worse outcome imputation: Subjects with a missing score at the timepoint of interest will be assumed to have had the more disadvantageous outcome.
[a] Odds ratios (OR; 95% CI), Relative risk (RR; 95% CI and p-value) and Risk differences (95% CI) are calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test stratifying by the randomization factors in MEDALIST (i.e., (1) RBC transfusion burden at baseline (≥ 6 units/8 weeks versus < 6 units/8 weeks [based on the mean of the 2 consecutive 8-week periods immediately prior to randomization]) and (2) IPSS-R score at baseline (very low or low versus intermediate)).
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQOLE Run Date: 23JUN2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 7 of 9

Table 14.2.18.7.3.2.7
QoL-E General – Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Worsening
(HRQoL Evaluable Population)

Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Number of HRQoL evaluable subjects at baseline	N	149	76
Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25	N	89	42
Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful worsening at Week 25 (Observed cases)	n/N (%)	19/89 (21.3%)	2/42 (4.8%)
	OR (95% CI)[a]	4.85 (1.14, 20.67)	
	RR (95% CI)[a]	4.10 (1.11, 15.10)	
	p-value [a]	0.0339	
	Risk Diff (95% CI)[a]	16.8% (5.5, 28.1)	
Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful worsening at Week 25 (Worse outcome imputation)	n/N (%)	79/149 (53.0%)	36/76 (47.4%)
	OR (95% CI)[a]	1.25 (0.72, 2.18)	
	RR (95% CI)[a]	1.12 (0.84, 1.48)	
	p-value [a]	0.4341	
	Risk Diff (95% CI)[a]	5.7% (-8.2, 19.5)	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QoL-E questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QoL-E is considered evaluable for a given visit if at least one domain is non-missing. Clinically meaningful worsening is defined as a change from baseline ≤ -15 for all domains of the QOL-E. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; Diff = Difference; HRQoL = Health-related Quality of Life; OR = Odds Ratio; QoL-E = Quality of Life Assessment in Myelodysplastic Syndromes; RD = Responder Definition; RR = Relative Risk.
Worse outcome imputation: Subjects with a missing score at the timepoint of interest will be assumed to have had the more disadvantageous outcome.
[a] Odds ratios (OR; 95% CI), Relative risk (RR; 95% CI and p-value) and Risk differences (95% CI) are calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test stratifying by the randomization factors in MEDALIST (i.e., (1) RBC transfusion burden at baseline (≥ 6 units/8 weeks versus < 6 units/8 weeks [based on the mean of the 2 consecutive 8-week periods immediately prior to randomization]) and (2) IPSS-R score at baseline (very low or low versus intermediate)).
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQOLE

Run Date: 23JUN2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 8 of 9

Table 14.2.18.7.3.2.8
QoL-E All - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Worsening
(HRQoL Evaluable Population)

Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Number of HRQoL evaluable subjects at baseline	N	149	76
Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25	N	89	41
Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful worsening at Week 25 (Observed cases)	n/N (%)	16/89 (18.0%)	6/41 (14.6%)
	OR (95% CI)[a]	1.42 (0.49, 4.14)	
	RR (95% CI)[a]	1.34 (0.53, 3.39)	
	p-value [a]	0.5344	
	Risk Diff (95% CI)[a]	4.5% (-8.6, 17.7)	
Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful worsening at Week 25 (Worse outcome imputation)	n/N (%)	76/149 (51.0%)	41/76 (53.9%)
	OR (95% CI)[a]	0.90 (0.51, 1.58)	
	RR (95% CI)[a]	0.95 (0.74, 1.23)	
	p-value [a]	0.7149	
	Risk Diff (95% CI)[a]	-2.5% (-16.2, 11.1)	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QoL-E questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QoL-E is considered evaluable for a given visit if at least one domain is non-missing. Clinically meaningful worsening is defined as a change from baseline ≤ -15 for all domains of the QOL-E. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; Diff = Difference; HRQoL = Health-related Quality of Life; OR = Odds Ratio; QoL-E = Quality of Life Assessment in Myelodysplastic Syndromes; RD = Responder Definition; RR = Relative Risk.
Worse outcome imputation: Subjects with a missing score at the timepoint of interest will be assumed to have had the more disadvantageous outcome.
[a] Odds ratios (OR; 95% CI), Relative risk (RR; 95% CI and p-value) and Risk differences (95% CI) are calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test stratifying by the randomization factors in MEDALIST (i.e., (1) RBC transfusion burden at baseline (≥ 6 units/8 weeks versus < 6 units/8 weeks [based on the mean of the 2 consecutive 8-week periods immediately prior to randomization]) and (2) IPSS-R score at baseline (very low or low versus intermediate)).
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQOLE

Run Date: 23JUN2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 9 of 9

Table 14.2.18.7.3.2.9
QoL-E Treatment Outcome Index - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Worsening
(HRQoL Evaluable Population)

Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Number of HRQoL evaluable subjects at baseline	N	149	76
Number of HRQoL evaluable subjects at Week 25	N	103	52
Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful worsening at Week 25 (Observed cases)	n/N (%)	21/103 (20.4%)	9/52 (17.3%)
	OR (95% CI)[a]	1.20 (0.50, 2.86)	
	RR (95% CI)[a]	1.15 (0.57, 2.32)	
	p-value [a]	0.6881	
	Risk Diff (95% CI)[a]	2.7% (-10.2, 15.6)	
Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful worsening at Week 25 (Worse outcome imputation)	n/N (%)	67/149 (45.0%)	33/76 (43.4%)
	OR (95% CI)[a]	1.03 (0.59, 1.82)	
	RR (95% CI)[a]	1.02 (0.75, 1.38)	
	p-value [a]	0.9138	
	Risk Diff (95% CI)[a]	0.7% (-12.8, 14.3)	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QoL-E questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QoL-E is considered evaluable for a given visit if at least one domain is non-missing. Clinically meaningful worsening is defined as a change from baseline ≤ -15 for all domains of the QOL-E. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; Diff = Difference; HRQoL = Health-related Quality of Life; OR = Odds Ratio; QoL-E = Quality of Life Assessment in Myelodysplastic Syndromes; RD = Responder Definition; RR = Relative Risk.
Worse outcome imputation: Subjects with a missing score at the timepoint of interest will be assumed to have had the more disadvantageous outcome.
[a] Odds ratios (OR; 95% CI), Relative risk (RR; 95% CI and p-value) and Risk differences (95% CI) are calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test stratifying by the randomization factors in MEDALIST (i.e., (1) RBC transfusion burden at baseline (≥ 6 units/8 weeks versus < 6 units/8 weeks [based on the mean of the 2 consecutive 8-week periods immediately prior to randomization]) and (2) IPSS-R score at baseline (very low or low versus intermediate)).
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
Data Source: ADQOLE

Run Date: 23JUN2022

Celgene Corporation Cutoff Date: 26NOV2020
Protocol: ACE-536-MDS-001 Page 1 of 9

Table.14.2.18.6.1.2.1
QoL-E Physical Well-being - Least Square Mean Change from Baseline from Mixed Model Repeated Measures Analysis
(HRQoL Evaluable Population)

Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Number of HRQoL evaluable subjects	N	149	76
Number (percentage) of HRQoL evaluable subjects with non-missing score at baseline	n(%)	146 (98.0%)	76 (100.0%)
Observed mean domain score at baseline	Mean (SD)	53.51 (20.80)	51.48 (22.91)
Number (percentage) of HRQoL evaluable subjects with non-missing score at Week 25	n(%)	109 (73.2%)	53 (69.7%)
Observed mean domain score at Week 25	Mean (SD)	53.90 (22.35)	54.25 (23.89)
Number (percentage) of HRQoL evaluable subjects with non-missing score at both baseline and Week 25	n(%)	107 (71.8%)	53 (69.7%)
LS mean change from baseline at Week 25			
Within-group	LS mean change from baseline (95%CI)	-4.37 (-8.32, -0.42)	0.65 (-4.52, 5.82)
Difference (Luspatercept+BSC vs. Placebo+BSC)	LS mean difference	-5.02	
	95% CI	-11.10, 1.06	
	p-value	0.1047	
	Effect size by Hedges' g (95% CI)	-0.27 (-0.60, 0.06)	
Within-group	LS mean change from baseline (95% CI)	-2.46 (-5.40, 0.47)	-0.31 (-3.94, 3.32)
Difference (Luspatercept+BSC vs. Placebo+BSC)	LS mean difference	-2.15	
	95% CI	-6.19, 1.88	
	p-value	0.2941	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QoL-E questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QoL-E is considered evaluable for a given visit if at least one domain is non-missing. Only assessment data through Week 25 are considered in the analyses (End of Treatment visit is excluded). Within-group least square (LS) mean change and between-group difference in LS mean change are estimated from a mixed effects model. Changes in scores from baseline (screening) are used as the dependent variable. The model assumes an unstructured covariance and includes the following covariates: baseline domain score, treatment group (luspatercept+BSC vs. placebo+BSC), visit (continuous; coded with intergers to represent cycle numbers), the stratification factors (i.e., (1) RBC transfusion burden at baseline (≥ 6 units/8 weeks versus < 6 units/8 weeks [based on the mean of the 2 consecutive 8-week periods immediately prior to randomization]) and (2) IPSS-R score at baseline (very low or low versus intermediate)), a baseline-score*visit interaction term, and a treatment-group*visit interaction term as fixed effects, with intercept and visit as random effects. Effect size (95% CI) for between-group difference is estimated using Hedges' g. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; LS = Least Square; QLQ-C30 = Quality of Life Questionnaire - Core 30; QoL-E = Quality of Life Assessment in Myelodysplastic Syndromes; SD = Standard Deviation; SE = Standard Error.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
footnote4

Data Source: ADQOLE Run Date: 07JUL2022

Celgene Corporation Cutoff Date: 26NOV2020
Protocol: ACE-536-MDS-001 Page 2 of 9

Table.14.2.18.6.1.2.2
QoL-E Functional Well-being - Least Square Mean Change from Baseline from Mixed Model Repeated Measures Analysis
(HRQoL Evaluable Population)

Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Number of HRQoL evaluable subjects	N	149	76
Number (percentage) of HRQoL evaluable subjects with non-missing score at baseline	n(%)	146 (98.0%)	76 (100.0%)
Observed mean domain score at baseline	Mean (SD)	55.33 (33.66)	51.02 (29.55)
Number (percentage) of HRQoL evaluable subjects with non-missing score at Week 25	n(%)	107 (71.8%)	53 (69.7%)
Observed mean domain score at Week 25	Mean (SD)	53.89 (32.69)	61.01 (32.44)
Number (percentage) of HRQoL evaluable subjects with non-missing score at both baseline and Week 25	n(%)	105 (70.5%)	53 (69.7%)
LS mean change from baseline at Week 25			
Within-group	LS mean change from baseline (95%CI)	-2.76 (-8.68, 3.16)	2.97 (-4.64, 10.57)
Difference (Luspatercept+BSC vs. Placebo+BSC)	LS mean difference	-5.72	
	95% CI	-14.52, 3.07	
	p-value	0.2007	
	Effect size by Hedges' g (95% CI)	-0.21 (-0.55, 0.12)	
Within-group	LS mean change from baseline (95% CI)	-0.99 (-5.92, 3.94)	2.39 (-3.68, 8.46)
Difference (Luspatercept+BSC vs. Placebo+BSC)	LS mean difference	-3.38	
	95% CI	-10.10, 3.33	
	p-value	0.3217	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QoL-E questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QoL-E is considered evaluable for a given visit if at least one domain is non-missing. Only assessment data through Week 25 are considered in the analyses (End of Treatment visit is excluded). Within-group least square (LS) mean change and between-group difference in LS mean change are estimated from a mixed effects model. Changes in scores from baseline (screening) are used as the dependent variable. The model assumes an unstructured covariance and includes the following covariates: baseline domain score, treatment group (luspatercept+BSC vs. placebo+BSC), visit (continuous; coded with intergers to represent cycle numbers), the stratification factors (i.e., (1) RBC transfusion burden at baseline (≥ 6 units/8 weeks versus < 6 units/8 weeks [based on the mean of the 2 consecutive 8-week periods immediately prior to randomization]) and (2) IPSS-R score at baseline (very low or low versus intermediate)), a baseline-score*visit interaction term, and a treatment-group*visit interaction term as fixed effects, with intercept and visit as random effects. Effect size (95% CI) for between-group difference is estimated using Hedges' g. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; LS = Least Square; QLQ-C30 = Quality of Life Questionnaire - Core 30; QoL-E = Quality of Life Assessment in Myelodysplastic Syndromes; SD = Standard Deviation; SE = Standard Error.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
footnote4

Data Source: ADQOLE Run Date: 07JUL2022

Celgene Corporation Cutoff Date: 26NOV2020
Protocol: ACE-536-MDS-001 Page 3 of 9

Table.14.2.18.6.1.2.3
QoL-E Social and Family Life – Least Square Mean Change from Baseline from Mixed Model Repeated Measures Analysis
(HRQoL Evaluable Population)

Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Number of HRQoL evaluable subjects	N	149	76
Number (percentage) of HRQoL evaluable subjects with non-missing score at baseline	n(%)	137 (91.9%)	68 (89.5%)
Observed mean domain score at baseline	Mean (SD)	48.91 (37.73)	47.43 (37.69)
Number (percentage) of HRQoL evaluable subjects with non-missing score at Week 25	n(%)	101 (67.8%)	48 (63.2%)
Observed mean domain score at Week 25	Mean (SD)	47.52 (34.55)	53.65 (37.54)
Number (percentage) of HRQoL evaluable subjects with non-missing score at both baseline and Week 25	n(%)	91 (61.1%)	42 (55.3%)
LS mean change from baseline at Week 25			
Within-group	LS mean change from baseline (95%CI)	-7.07 (-12.70, -1.43	0.54 (-6.86, 7.95)
Difference (Luspatercept+BSC vs. Placebo+BSC)	LS mean difference	-7.61	
	95% CI	-16.12, 0.90	
	p-value	0.0792	
	Effect size by Hedges' g (95% CI)	-0.33 (-0.69, 0.04)	
Within-group	LS mean change from baseline (95% CI)	-5.21 (-9.80, -0.63)	-0.88 (-6.47, 4.71)
Difference (Luspatercept+BSC vs. Placebo+BSC)	LS mean difference	-4.34	
	95% CI	-10.49, 1.82	
	p-value	0.1660	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QoL-E questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QoL-E is considered evaluable for a given visit if at least one domain is non-missing. Only assessment data through Week 25 are considered in the analyses (End of Treatment visit is excluded). Within-group least square (LS) mean change and between-group difference in LS mean change are estimated from a mixed effects model. Changes in scores from baseline (screening) are used as the dependent variable. The model assumes an unstructured covariance and includes the following covariates: baseline domain score, treatment group (luspatercept+BSC vs. placebo+BSC), visit (continuous; coded with intergers to represent cycle numbers), the stratification factors (i.e., (1) RBC transfusion burden at baseline (≥ 6 units/8 weeks versus < 6 units/8 weeks [based on the mean of the 2 consecutive 8-week periods immediately prior to randomization]) and (2) IPSS-R score at baseline (very low or low versus intermediate)), a baseline-score*visit interaction term, and a treatment-group*visit interaction term as fixed effects, with intercept and visit as random effects. Effect size (95% CI) for between-group difference is estimated using Hedges' g. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; LS = Least Square; QLQ-C30 = Quality of Life Questionnaire – Core 30; QoL-E = Quality of Life Assessment in Myelodysplastic Syndromes; SD = Standard Deviation; SE = Standard Error.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
footnote4

Data Source: ADQOLE Run Date: 07JUL2022

Celgene Corporation Cutoff Date: 26NOV2020
Protocol: ACE-536-MDS-001 Page 4 of 9

Table.14.2.18.6.1.2.4
QoL-E Sexual Well-being – Least Square Mean Change from Baseline from Mixed Model Repeated Measures Analysis
(HRQoL Evaluable Population)

Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Number of HRQoL evaluable subjects	N	149	76
Number (percentage) of HRQoL evaluable subjects with non-missing score at baseline	n(%)	141 (94.6%)	71 (93.4%)
Observed mean domain score at baseline	Mean (SD)	62.17 (34.94)	63.03 (38.88)
Number (percentage) of HRQoL evaluable subjects with non-missing score at Week 25	n(%)	104 (69.8%)	51 (67.1%)
Observed mean domain score at Week 25	Mean (SD)	65.54 (35.03)	61.93 (36.71)
Number (percentage) of HRQoL evaluable subjects with non-missing score at both baseline and Week 25	n(%)	101 (67.8%)	48 (63.2%)
LS mean change from baseline at Week 25			
Within-group	LS mean change from baseline (95%CI)	-0.20 (-5.63, 5.23)	-0.89 (-7.99, 6.21)
Difference (Luspatercept+BSC vs. Placebo+BSC)	LS mean difference	0.70	
	95% CI	-7.51, 8.91	
	p-value	0.8672	
	Effect size by Hedges' g (95% CI)	0.03 (-0.31, 0.37)	
Within-group	LS mean change from baseline (95% CI)	-1.06 (-5.62, 3.50)	-2.01 (-7.68, 3.65)
Difference (Luspatercept+BSC vs. Placebo+BSC)	LS mean difference	0.96	
	95% CI	-5.36, 7.27	
	p-value	0.7654	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QoL-E questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QoL-E is considered evaluable for a given visit if at least one domain is non-missing. Only assessment data through Week 25 are considered in the analyses (End of Treatment visit is excluded). Within-group least square (LS) mean change and between-group difference in LS mean change are estimated from a mixed effects model. Changes in scores from baseline (screening) are used as the dependent variable. The model assumes an unstructured covariance and includes the following covariates: baseline domain score, treatment group (luspatercept+BSC vs. placebo+BSC), visit (continuous; coded with intergers to represent cycle numbers), the stratification factors (i.e., (1) RBC transfusion burden at baseline (≥ 6 units/8 weeks versus < 6 units/8 weeks [based on the mean of the 2 consecutive 8-week periods immediately prior to randomization]) and (2) IPSS-R score at baseline (very low or low versus intermediate)), a baseline-score*visit interaction term, and a treatment-group*visit interaction term as fixed effects, with intercept and visit as random effects. Effect size (95% CI) for between-group difference is estimated using Hedges' g. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; LS = Least Square; QLQ-C30 = Quality of Life Questionnaire – Core 30; QoL-E = Quality of Life Assessment in Myelodysplastic Syndromes; SD = Standard Deviation; SE = Standard Error.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
footnote4

Data Source: ADQOLE Run Date: 07JUL2022

Table.14.2.18.6.1.2.5
QoL-E Fatigue – Least Square Mean Change from Baseline from Mixed Model Repeated Measures Analysis
(HRQoL Evaluable Population)

Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Number of HRQoL evaluable subjects	N	149	76
Number (percentage) of HRQoL evaluable subjects with non-missing score at baseline	n(%)	149 (100.0%)	76 (100.0%)
Observed mean domain score at baseline	Mean (SD)	75.78 (14.03)	73.62 (14.20)
Number (percentage) of HRQoL evaluable subjects with non-missing score at Week 25	n(%)	109 (73.2%)	53 (69.7%)
Observed mean domain score at Week 25	Mean (SD)	73.26 (14.79)	77.54 (14.48)
Number (percentage) of HRQoL evaluable subjects with non-missing score at both baseline and Week 25	n(%)	109 (73.2%)	53 (69.7%)
LS mean change from baseline at Week 25			
Within-group	LS mean change from baseline (95%CI)	-3.57 (-6.06, -1.07)	1.64 (-1.64, 4.93)
Difference (Luspatercept+BSC vs. Placebo+BSC)	LS mean difference	-5.21	
	95% CI	-9.03, -1.39	
	p-value	0.0079	
	Effect size by Hedges' g (95% CI)	-0.45 (-0.78, -0.11)	
Within-group	LS mean change from baseline (95% CI)	-3.19 (-5.11, -1.27)	0.27 (-2.11, 2.66)
Difference (Luspatercept+BSC vs. Placebo+BSC)	LS mean difference	-3.46	
	95% CI	-6.09, -0.83	
	p-value	0.0101	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QoL-E questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QoL-E is considered evaluable for a given visit if at least one domain is non-missing. Only assessment data through Week 25 are considered in the analyses (End of Treatment visit is excluded). Within-group least square (LS) mean change and between-group difference in LS mean change are estimated from a mixed effects model. Changes in scores from baseline (screening) are used as the dependent variable. The model assumes an unstructured covariance and includes the following covariates: baseline domain score, treatment group (luspatercept+BSC vs. placebo+BSC), visit (continuous; coded with intergers to represent cycle numbers), the stratification factors (i.e., (1) RBC transfusion burden at baseline (≥ 6 units/8 weeks versus < 6 units/8 weeks [based on the mean of the 2 consecutive 8-week periods immediately prior to randomization]) and (2) IPSS-R score at baseline (very low or low versus intermediate)), a baseline-score*visit interaction term, and a treatment-group*visit interaction term as fixed effects, with intercept and visit as random effects. Effect size (95% CI) for between-group difference is estimated using Hedges' g. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; LS = Least Square; QLQ-C30 = Quality of Life Questionnaire – Core 30; QoL-E = Quality of Life Assessment in Myelodysplastic Syndromes; SD = Standard Deviation; SE = Standard Error.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
footnote4

Data Source: ADQOLE Run Date: 07JUL2022

Table.14.2.18.6.1.2.6
QoL-E MDS-specific symptoms – Least Square Mean Change from Baseline from Mixed Model Repeated Measures Analysis
(HRQoL Evaluable Population)

Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Number of HRQoL evaluable subjects	N	149	76
Number (percentage) of HRQoL evaluable subjects with non-missing score at baseline	n(%)	148 (99.3%)	75 (98.7%)
Observed mean domain score at baseline	Mean (SD)	56.68 (24.19)	57.59 (22.97)
Number (percentage) of HRQoL evaluable subjects with non-missing score at Week 25	n(%)	108 (72.5%)	53 (69.7%)
Observed mean domain score at Week 25	Mean (SD)	59.85 (24.98)	58.89 (24.51)
Number (percentage) of HRQoL evaluable subjects with non-missing score at both baseline and Week 25	n(%)	107 (71.8%)	52 (68.4%)
LS mean change from baseline at Week 25			
Within-group	LS mean change from baseline (95%CI)	-1.20 (-5.01, 2.62)	1.22 (-3.77, 6.20)
Difference (Luspatercept+BSC vs. Placebo+BSC)	LS mean difference	-2.41	
	95% CI	-8.17, 3.34	
	p-value	0.4089	
	Effect size by Hedges' g (95% CI)	-0.14 (-0.47, 0.19)	
Within-group	LS mean change from baseline (95% CI)	-0.54 (-3.63, 2.55)	-0.59 (-4.43, 3.25)
Difference (Luspatercept+BSC vs. Placebo+BSC)	LS mean difference	0.05	
	95% CI	-4.19, 4.28	
	p-value	0.9832	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QoL-E questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QoL-E is considered evaluable for a given visit if at least one domain is non-missing. Only assessment data through Week 25 are considered in the analyses (End of Treatment visit is excluded). Within-group least square (LS) mean change and between-group difference in LS mean change are estimated from a mixed effects model. Changes in scores from baseline (screening) are used as the dependent variable. The model assumes an unstructured covariance and includes the following covariates: baseline domain score, treatment group (luspatercept+BSC vs. placebo+BSC), visit (continuous; coded with intergers to represent cycle numbers), the stratification factors (i.e., (1) RBC transfusion burden at baseline (≥ 6 units/8 weeks versus < 6 units/8 weeks [based on the mean of the 2 consecutive 8-week periods immediately prior to randomization]) and (2) IPSS-R score at baseline (very low or low versus intermediate)), a baseline-score*visit interaction term, and a treatment-group*visit interaction term as fixed effects, with intercept and visit as random effects. Effect size (95% CI) for between-group difference is estimated using Hedges' g. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; LS = Least Square; QLQ-C30 = Quality of Life Questionnaire – Core 30; QoL-E = Quality of Life Assessment in Myelodysplastic Syndromes; SD = Standard Deviation; SE = Standard Error.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
footnote4

Data Source: ADQOLE Run Date: 07JUL2022

Table.14.2.18.6.1.2.7
QoL-E General – Least Square Mean Change from Baseline from Mixed Model Repeated Measures Analysis
(HRQoL Evaluable Population)

Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Number of HRQoL evaluable subjects	N	149	76
Number (percentage) of HRQoL evaluable subjects with non-missing score at baseline	n(%)	135 (90.6%)	68 (89.5%)
Observed mean domain score at baseline	Mean (SD)	59.39 (21.20)	57.44 (20.77)
Number (percentage) of HRQoL evaluable subjects with non-missing score at Week 25	n(%)	99 (66.4%)	48 (63.2%)
Observed mean domain score at Week 25	Mean (SD)	58.88 (20.14)	62.35 (21.22)
Number (percentage) of HRQoL evaluable subjects with non-missing score at both baseline and Week 25	n(%)	89 (59.7%)	42 (55.3%)
LS mean change from baseline at Week 25			
Within-group	LS mean change from baseline (95%CI)	-3.98 (-7.19, -0.77)	1.84 (-2.29, 5.97)
Difference (Luspatercept+BSC vs. Placebo+BSC)	LS mean difference	-5.82	
	95% CI	-10.57, -1.07	
	p-value	0.0166	
	Effect size by Hedges' g (95% CI)	-0.45 (-0.82, -0.08)	
Within-group	LS mean change from baseline (95% CI)	-3.01 (-5.71, -0.31)	0.75 (-2.52, 4.02)
Difference (Luspatercept+BSC vs. Placebo+BSC)	LS mean difference	-3.76	
	95% CI	-7.38, -0.14	
	p-value	0.0418	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QoL-E questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QoL-E is considered evaluable for a given visit if at least one domain is non-missing. Only assessment data through Week 25 are considered in the analyses (End of Treatment visit is excluded). Within-group least square (LS) mean change and between-group difference in LS mean change are estimated from a mixed effects model. Changes in scores from baseline (screening) are used as the dependent variable. The model assumes an unstructured covariance and includes the following covariates: baseline domain score, treatment group (luspatercept+BSC vs. placebo+BSC), visit (continuous; coded with intergers to represent cycle numbers), the stratification factors (i.e., (1) RBC transfusion burden at baseline (≥ 6 units/8 weeks versus < 6 units/8 weeks [based on the mean of the 2 consecutive 8-week periods immediately prior to randomization]) and (2) IPSS-R score at baseline (very low or low versus intermediate)), a baseline-score*visit interaction term, and a treatment-group*visit interaction term as fixed effects, with intercept and visit as random effects. Effect size (95% CI) for between-group difference is estimated using Hedges' g. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; LS = Least Square; QLQ-C30 = Quality of Life Questionnaire – Core 30; QoL-E = Quality of Life Assessment in Myelodysplastic Syndromes; SD = Standard Deviation; SE = Standard Error.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
footnote4

Data Source: ADQOLE Run Date: 07JUL2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Cutoff Date: 26NOV2020
Page 8 of 9

Table.14.2.18.6.1.2.8
QoL-E All – Least Square Mean Change from Baseline from Mixed Model Repeated Measures Analysis
(HRQoL Evaluable Population)

Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Number of HRQoL evaluable subjects	N	149	76
Number (percentage) of HRQoL evaluable subjects with non-missing score at baseline	n(%)	135 (90.6%)	67 (88.2%)
Observed mean domain score at baseline	Mean (SD)	58.17 (21.20)	57.84 (21.06)
Number (percentage) of HRQoL evaluable subjects with non-missing score at Week 25	n(%)	99 (66.4%)	48 (63.2%)
Observed mean domain score at Week 25	Mean (SD)	59.19 (21.45)	61.33 (21.75)
Number (percentage) of HRQoL evaluable subjects with non-missing score at both baseline and Week 25	n(%)	89 (59.7%)	41 (53.9%)
LS mean change from baseline at Week 25			
Within-group	LS mean change from baseline (95%CI)	-3.01 (-6.41, 0.40)	2.06 (-2.38, 6.49)
Difference (Luspatercept+BSC vs. Placebo+BSC)	LS mean difference	-5.06	
	95% CI	-10.19, 0.06	
	p-value	0.0528	
	Effect size by Hedges' g (95% CI)	-0.36 (-0.74, 0.01)	
Within-group	LS mean change from baseline (95% CI)	-2.14 (-4.90, 0.62)	-0.18 (-3.54, 3.18)
Difference (Luspatercept+BSC vs. Placebo+BSC)	LS mean difference	-1.96	
	95% CI	-5.68, 1.76	
	p-value	0.3001	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QoL-E questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QoL-E is considered evaluable for a given visit if at least one domain is non-missing. Only assessment data through Week 25 are considered in the analyses (End of Treatment visit is excluded). Within-group least square (LS) mean change and between-group difference in LS mean change are estimated from a mixed effects model. Changes in scores from baseline (screening) are used as the dependent variable. The model assumes an unstructured covariance and includes the following covariates: baseline domain score, treatment group (luspatercept+BSC vs. placebo+BSC), visit (continuous; coded with intergers to represent cycle numbers), the stratification factors (i.e., (1) RBC transfusion burden at baseline (≥ 6 units/8 weeks versus < 6 units/8 weeks [based on the mean of the 2 consecutive 8-week periods immediately prior to randomization]) and (2) IPSS-R score at baseline (very low or low versus intermediate)), a baseline-score*visit interaction term, and a treatment-group*visit interaction term as fixed effects, with intercept and visit as random effects. Effect size (95% CI) for between-group difference is estimated using Hedges' g. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; LS = Least Square; QLQ-C30 = Quality of Life Questionnaire – Core 30; QoL-E = Quality of Life Assessment in Myelodysplastic Syndromes; SD = Standard Deviation; SE = Standard Error.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
footnote4

Data Source: ADQOLE

Run Date: 07JUL2022

Celgene Corporation Cutoff Date: 26NOV2020
Protocol: ACE-536-MDS-001 Page 9 of 9

Table.14.2.18.6.1.2.9
QoL-E Treatment Outcome Index – Least Square Mean Change from Baseline from Mixed Model Repeated Measures Analysis
(HRQoL Evaluable Population)

Description	Statistics	Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Number of HRQoL evaluable subjects	N	149	76
Number (percentage) of HRQoL evaluable subjects with non-missing score at baseline	n(%)	144 (96.6%)	75 (98.7%)
Observed mean domain score at baseline	Mean (SD)	55.39 (20.95)	53.45 (20.12)
Number (percentage) of HRQoL evaluable subjects with non-missing score at Week 25	n(%)	106 (71.1%)	53 (69.7%)
Observed mean domain score at Week 25	Mean (SD)	56.30 (22.18)	58.05 (21.82)
Number (percentage) of HRQoL evaluable subjects with non-missing score at both baseline and Week 25	n(%)	103 (69.1%)	52 (68.4%)
LS mean change from baseline at Week 25			
Within-group	LS mean change from baseline (95%CI)	-3.24 (-6.83, 0.34)	1.64 (-2.97, 6.26)
Difference (Luspatercept+BSC vs. Placebo+BSC)	LS mean difference	-4.89	
	95% CI	-10.26, 0.48	
	p-value	0.0739	
	Effect size by Hedges' g (95% CI)	-0.30 (-0.64, 0.03)	
Within-group	LS mean change from baseline (95% CI)	-1.67 (-4.59, 1.24)	0.56 (-3.03, 4.16)
Difference (Luspatercept+BSC vs. Placebo+BSC)	LS mean difference	-2.24	
	95% CI	-6.23, 1.76	
	p-value	0.2705	

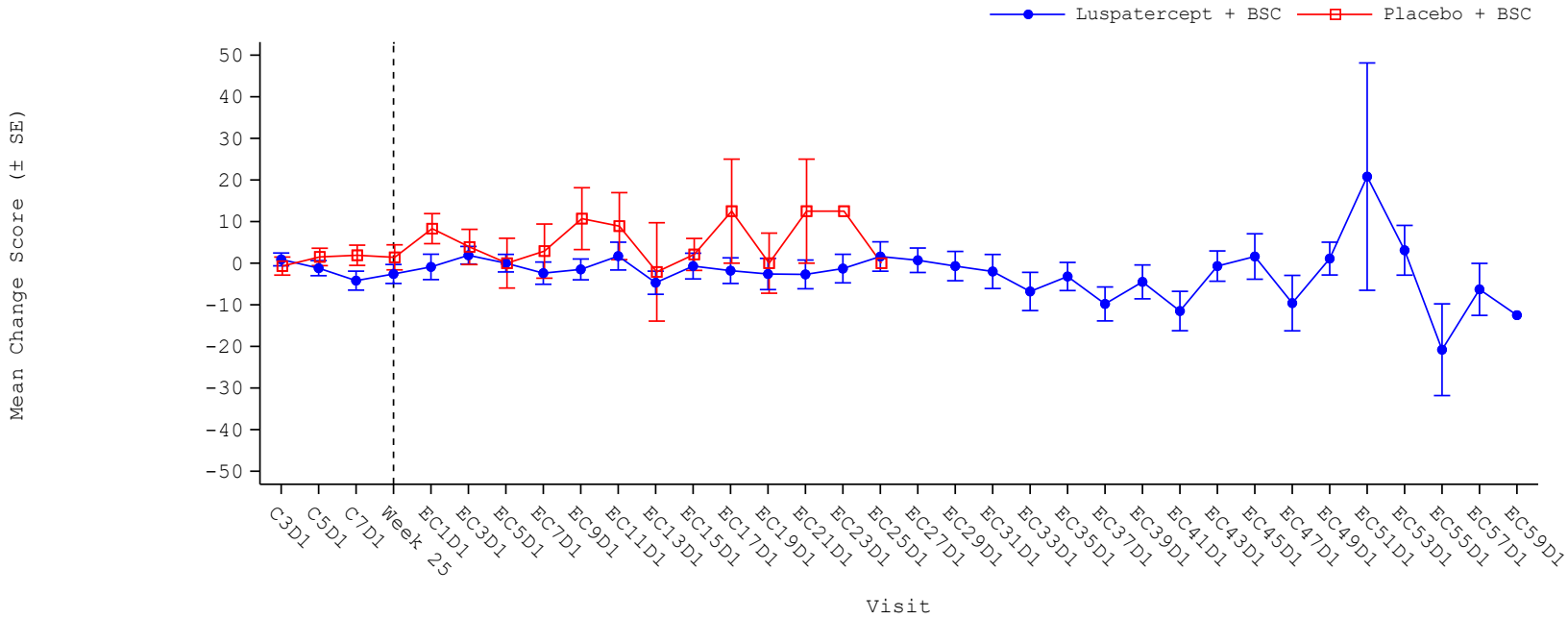
Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QoL-E questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QoL-E is considered evaluable for a given visit if at least one domain is non-missing. Only assessment data through Week 25 are considered in the analyses (End of Treatment visit is excluded). Within-group least square (LS) mean change and between-group difference in LS mean change are estimated from a mixed effects model. Changes in scores from baseline (screening) are used as the dependent variable. The model assumes an unstructured covariance and includes the following covariates: baseline domain score, treatment group (luspatercept+BSC vs. placebo+BSC), visit (continuous; coded with intergers to represent cycle numbers), the stratification factors (i.e., (1) RBC transfusion burden at baseline (≥ 6 units/8 weeks versus < 6 units/8 weeks [based on the mean of the 2 consecutive 8-week periods immediately prior to randomization]) and (2) IPSS-R score at baseline (very low or low versus intermediate)), a baseline-score*visit interaction term, and a treatment-group*visit interaction term as fixed effects, with intercept and visit as random effects. Effect size (95% CI) for between-group difference is estimated using Hedges' g. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; LS = Least Square; QLQ-C30 = Quality of Life Questionnaire – Core 30; QoL-E = Quality of Life Assessment in Myelodysplastic Syndromes; SD = Standard Deviation; SE = Standard Error.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-30547-00\06-Programing\2022\Programs
footnote4

Data Source: ADQOLE Run Date: 07JUL2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Page 1 of 9
Data Cutoff Date: 26NOV2020

Figure 1.2.1
Change from Baseline for QoL-E Physical Well-being
(HRQoL Evaluable Population)



Number of subjects with non-missing change score

Luspatercept + BSC	127	124	104	107	44	77	74	73	65	59	58	57	55	52	46	39	38	37	36	32	33	31	32	25	25	19	16	13	11	3	4	3	2	1
Placebo + BSC	70	67	60	53	9	16	15	13	7	7	6	6	3	3	2	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

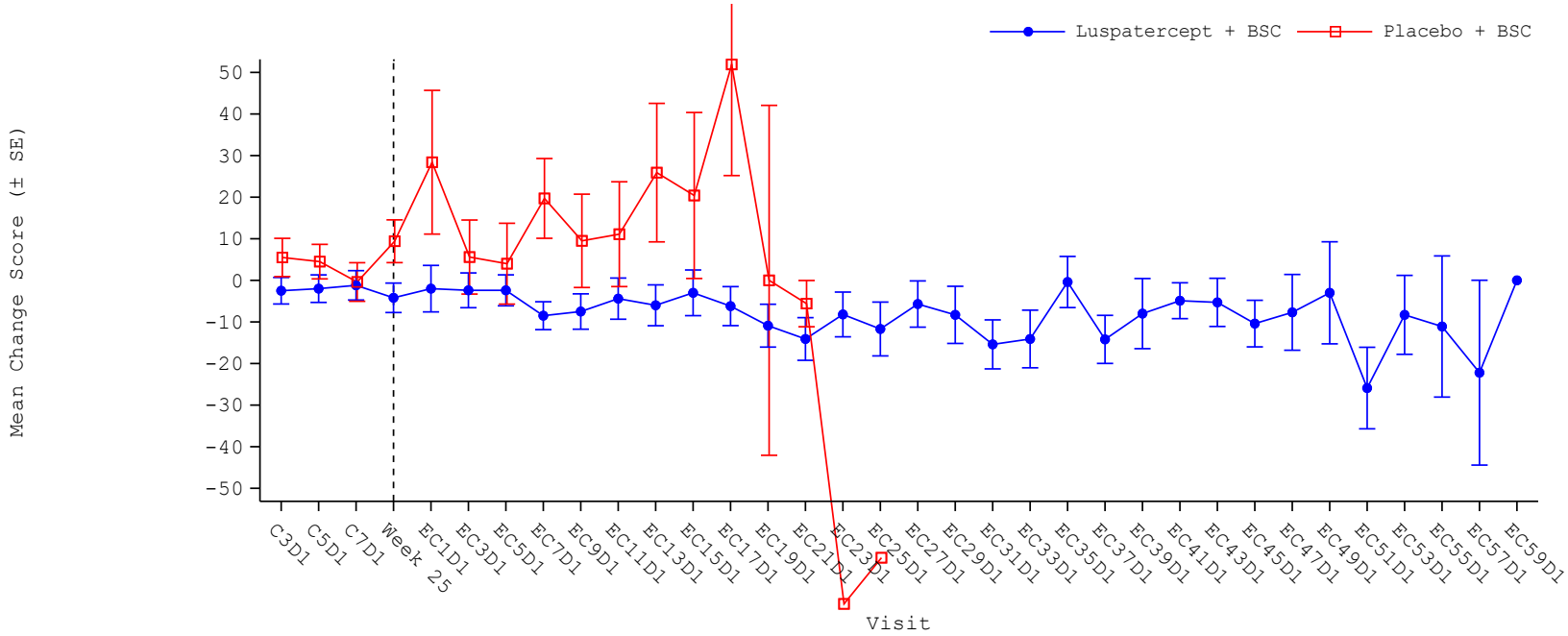
"HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QoL-E questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QoL-E is considered evaluable for a given visit if at least one domain is non-missing. BSC = Best Supportive Care; HRQoL = Health-related Quality of Life; QoL = Quality of Life; QoL-E = Quality of Life Assessment in Myelodysplastic Syndromes; SE = Standard Error.
P:\EVA-30547-00\06-Programing\A-Primary\Programs\MeanChg_qole.sas
Data Source: ADQOLE

Run Date: 19JUL2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Page 2 of 9
Data Cutoff Date: 26NOV2020

Figure 1.2.2
Change from Baseline for QoL-E Functional Well-being
(HRQoL Evaluable Population)



Number of subjects with non-missing change score

Luspatercept + BSC	129	123	106	105	45	78	74	73	65	58	57	56	54	51	45	38	37	37	35	31	34	31	32	25	25	19	16	13	11	3	4	3	2	1
Placebo + BSC	69	67	59	53	9	16	14	13	7	7	6	6	3	3	2	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

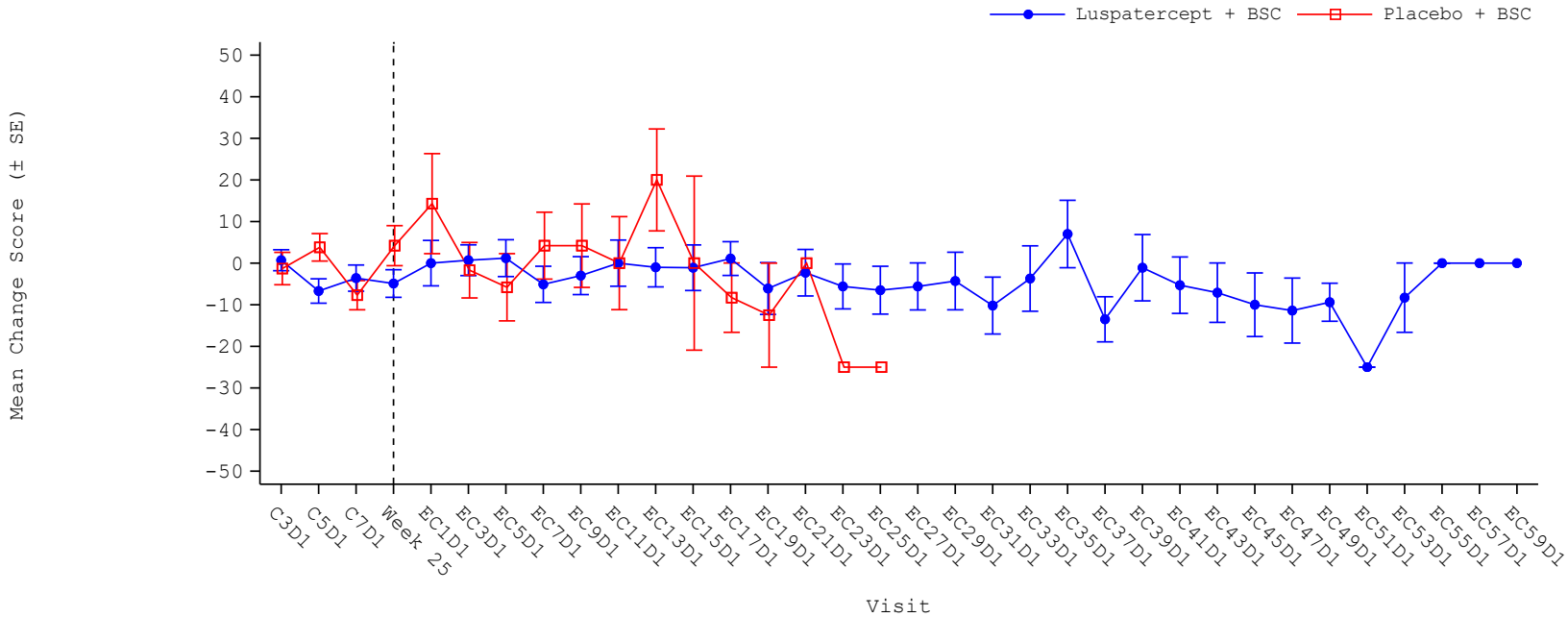
"HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QoL-E questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QoL-E is considered evaluable for a given visit if at least one domain is non-missing. BSC = Best Supportive Care; HRQoL = Health-related Quality of Life; QoL = Quality of Life; QoL-E = Quality of Life Assessment in Myelodysplastic Syndromes; SE = Standard Error.
P:\EVA-30547-00\06-Programing\A-Primary\Programs\MeanChg_qole.sas
Data Source: ADQOLE

Run Date: 19JUL2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Page 3 of 9
Data Cutoff Date: 26NOV2020

Figure 1.2.3
Change from Baseline for QoL-E Social and Family Life
(HRQoL Evaluable Population)



Number of subjects with non-missing change score

Luspatercept + BSC	114	108	90	91	42	72	65	59	58	49	48	47	44	37	33	31	27	31	29	27	27	25	24	22	19	14	10	11	8	2	3	2	1	1
Placebo + BSC	59	60	49	42	7	15	13	12	6	6	5	5	3	2	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

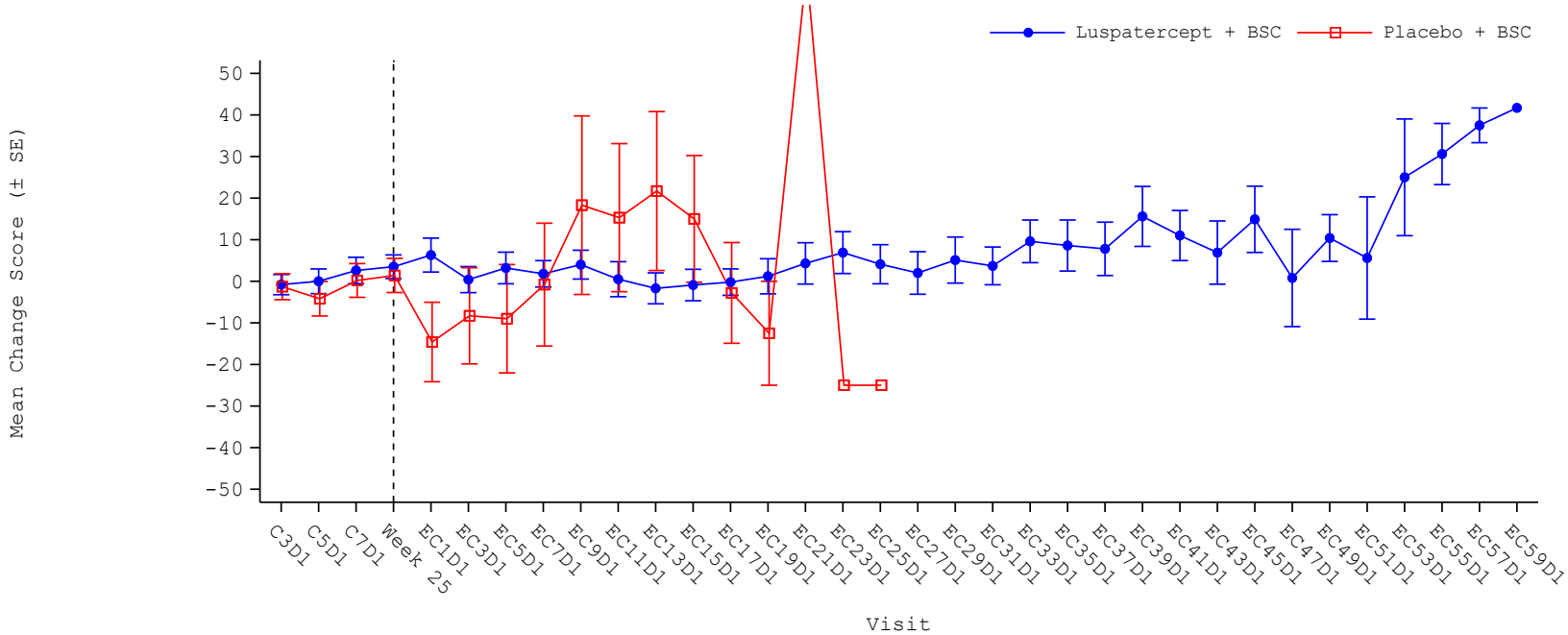
"HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QoL-E questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QoL-E is considered evaluable for a given visit if at least one domain is non-missing. BSC = Best Supportive Care; HRQoL = Health-related Quality of Life; QoL = Quality of Life; QoL-E = Quality of Life Assessment in Myelodysplastic Syndromes; SE = Standard Error.
P:\EVA-30547-00\06-Programing\A-Primary\Programs\MeanChg_qole.sas
Data Source: ADQOLE

Run Date: 19JUL2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Page 4 of 9
Data Cutoff Date: 26NOV2020

Figure 1.2.4
Change from Baseline for QoL-E Sexual Well-being
(HRQoL Evaluable Population)



Number of subjects with non-missing change score

Luspatercept + BSC	117	112	97	101	41	80	72	69	62	54	55	54	52	48	43	35	37	34	33	29	32	28	30	23	22	17	14	11	8	3	4	3	2	1
Placebo + BSC	65	62	53	48	8	14	12	10	5	6	5	5	3	2	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

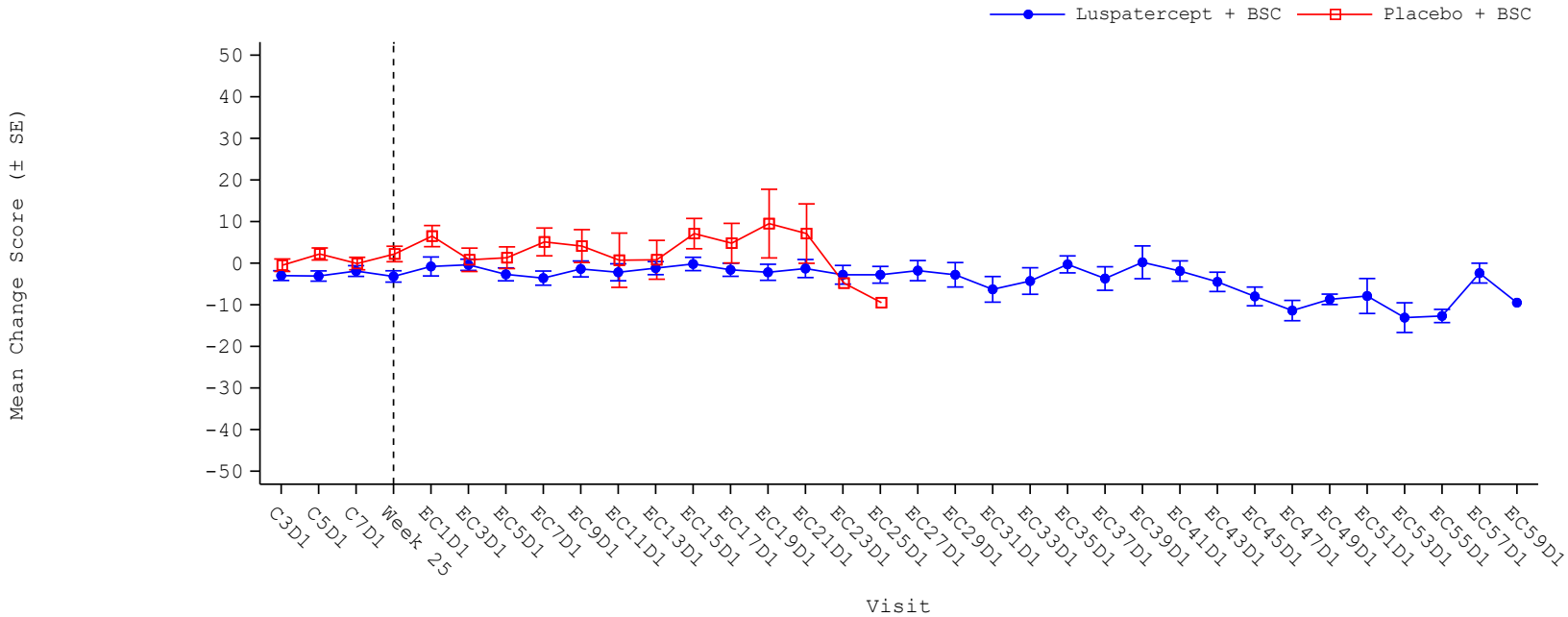
"HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QoL-E questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QoL-E is considered evaluable for a given visit if at least one domain is non-missing. BSC = Best Supportive Care; HRQoL = Health-related Quality of Life; QoL = Quality of Life; QoL-E = Quality of Life Assessment in Myelodysplastic Syndromes; SE = Standard Error.
P:\EVA-30547-00\06-Programing\A-Primary\Programs\MeanChg_qole.sas
Data Source: ADQOLE

Run Date: 19JUL2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Data Cutoff Date: 26NOV2020

Figure 1.2.5
Change from Baseline for QoL-E Fatigue
(HRQoL Evaluable Population)



Number of subjects with non-missing change score

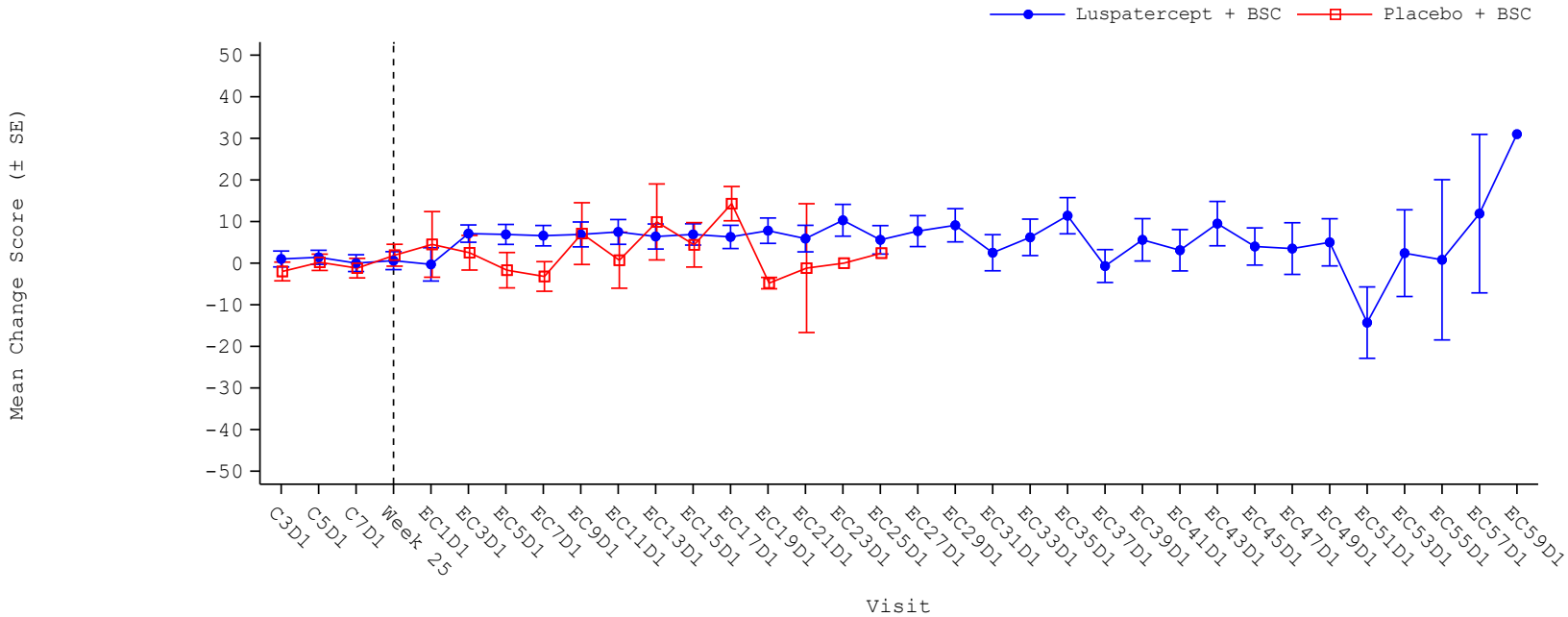
	C3D1	C5D1	C7D1	Week 25	EC1D1	EC3D1	EC5D1	EC7D1	EC9D1	EC11D1	EC13D1	EC15D1	EC17D1	EC19D1	EC21D1	EC23D1	EC25D1	EC27D1	EC29D1	EC31D1	EC33D1	EC35D1	EC37D1	EC39D1	EC41D1	EC43D1	EC45D1	EC47D1	EC49D1	EC51D1	EC53D1	EC55D1	EC57D1	EC59D1
Luspatercept + BSC	131	128	110	109	45	82	77	75	66	60	58	57	55	52	46	39	38	38	36	33	34	31	32	25	25	19	16	13	11	3	4	3	2	1
Placebo + BSC	70	67	60	53	8	17	15	13	7	7	6	6	3	3	2	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

"HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QoL-E questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QoL-E is considered evaluable for a given visit if at least one domain is non-missing. BSC = Best Supportive Care; HRQoL = Health-related Quality of Life; QoL = Quality of Life; QoL-E = Quality of Life Assessment in Myelodysplastic Syndromes; SE = Standard Error.
P:\EVA-30547-00\06-Programing\A-Primary\Programs\MeanChg_qole.sas
Data Source: ADQOLE
Run Date: 19JUL2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Page 6 of 9
Data Cutoff Date: 26NOV2020

Figure 1.2.6
Change from Baseline for QoL-E MDS-specific Symptoms
(HRQoL Evaluable Population)



Number of subjects with non-missing change score

Luspatercept + BSC	129	125	108	107	44	83	77	74	67	60	58	57	55	52	46	38	38	37	36	33	34	31	32	25	25	19	16	13	11	3	4	3	2	1
Placebo + BSC	69	66	59	52	8	16	14	12	7	7	6	6	3	3	2	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

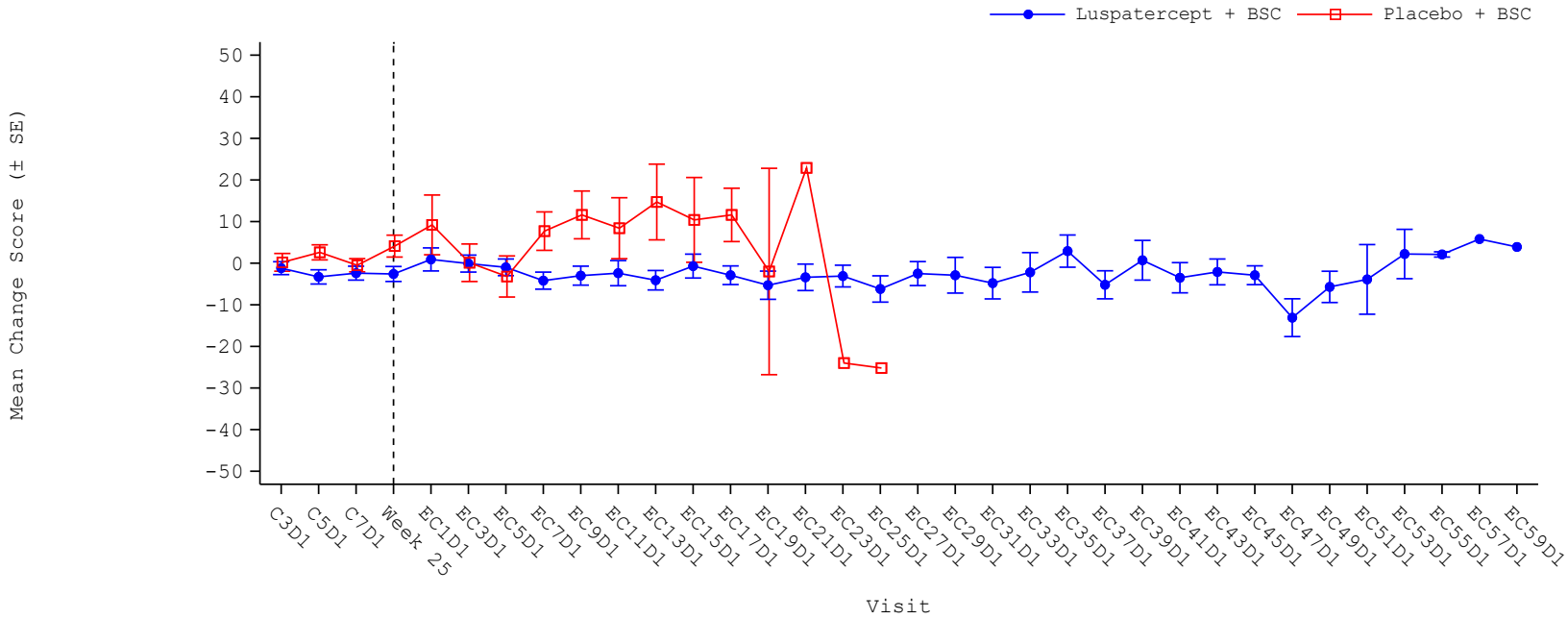
"HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QoL-E questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QoL-E is considered evaluable for a given visit if at least one domain is non-missing. BSC = Best Supportive Care; HRQoL = Health-related Quality of Life; QoL = Quality of Life; QoL-E = Quality of Life Assessment in Myelodysplastic Syndromes; SE = Standard Error.
P:\EVA-30547-00\06-Programing\A-Primary\Programs\MeanChg_qole.sas
Data Source: ADQOLE

Run Date: 19JUL2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Page 7 of 9
Data Cutoff Date: 26NOV2020

Figure 1.2.7
Change from Baseline for QoL-E General
(HRQoL Evaluable Population)



Number of subjects with non-missing change score

Luspatercept + BSC	110	104	86	89	41	67	63	58	57	48	48	47	44	37	33	31	27	30	29	26	26	25	24	22	19	14	10	11	8	2	3	2	1	1
Placebo + BSC	58	60	48	42	6	14	12	12	6	6	5	5	3	2	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

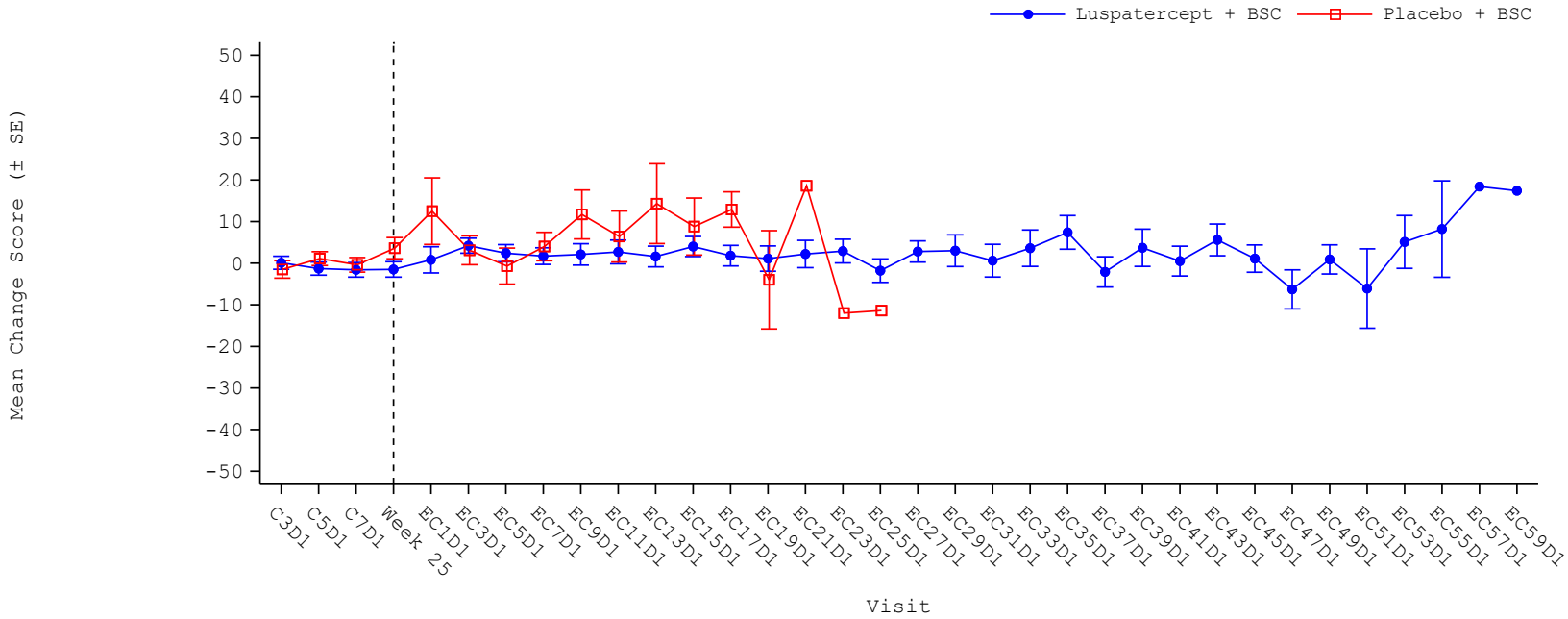
"HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QoL-E questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QoL-E is considered evaluable for a given visit if at least one domain is non-missing. BSC = Best Supportive Care; HRQoL = Health-related Quality of Life; QoL = Quality of Life; QoL-E = Quality of Life Assessment in Myelodysplastic Syndromes; SE = Standard Error.
P:\EVA-30547-00\06-Programing\A-Primary\Programs\MeanChg_qole.sas
Data Source: ADQOLE

Run Date: 19JUL2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Page 8 of 9
Data Cutoff Date: 26NOV2020

Figure 1.2.8
Change from Baseline for QoL-E All
(HRQoL Evaluable Population)



Number of subjects with non-missing change score

Luspatercept + BSC	109	102	85	89	41	67	63	57	57	48	48	47	44	37	33	30	27	30	29	26	26	25	24	22	19	14	10	11	8	2	3	2	1	1
Placebo + BSC	57	59	47	41	5	14	11	11	6	6	5	5	3	2	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

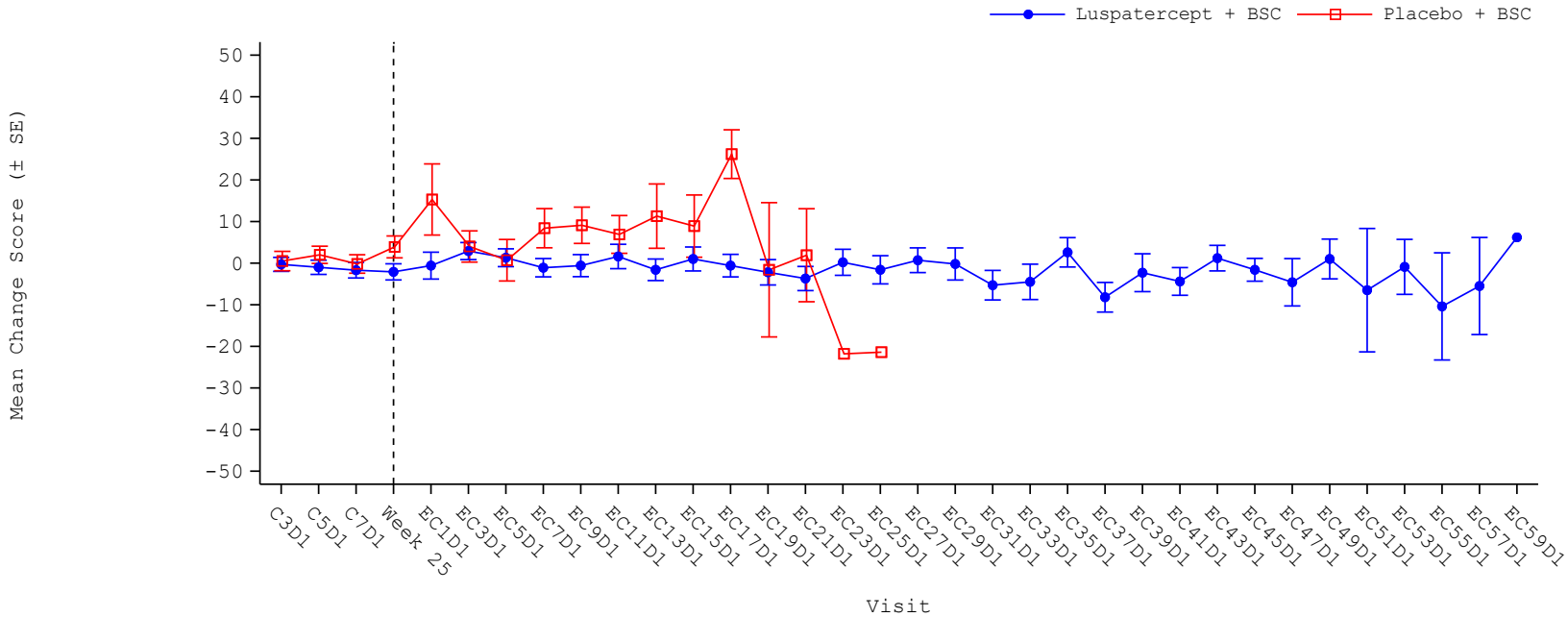
"HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QoL-E questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QoL-E is considered evaluable for a given visit if at least one domain is non-missing. BSC = Best Supportive Care; HRQoL = Health-related Quality of Life; QoL = Quality of Life; QoL-E = Quality of Life Assessment in Myelodysplastic Syndromes; SE = Standard Error.
P:\EVA-30547-00\06-Programing\A-Primary\Programs\MeanChg_qole.sas
Data Source: ADQOLE

Run Date: 19JUL2022

Celgene Corporation
Protocol: ACE-536-MDS-001

Page 9 of 9
Data Cutoff Date: 26NOV2020

Figure 1.2.9
Change from Baseline for QoL-E Treatment Outcome Index
(HRQoL Evaluable Population)



Number of subjects with non-missing change score

Luspatercept + BSC	123	119	102	103	43	76	73	71	64	58	57	56	54	51	45	37	37	36	35	31	33	31	32	25	25	19	16	13	11	3	4	3	2	1
Placebo + BSC	68	66	58	52	8	16	13	12	7	7	6	6	3	3	2	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

"HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable QoL-E questionnaire at C1D1 (baseline) visit and at least one post-baseline visit. If assessment at the C1D1 visit is missing, the assessment at the screening visit is used for the C1D1 visit. A QoL-E is considered evaluable for a given visit if at least one domain is non-missing. BSC = Best Supportive Care; HRQoL = Health-related Quality of Life; QoL = Quality of Life; QoL-E = Quality of Life Assessment in Myelodysplastic Syndromes; SE = Standard Error.
P:\EVA-30547-00\06-Programing\A-Primary\Programs\MeanChg_qole.sas
Data Source: ADQOLE

Run Date: 19JUL2022

Celgene Corporation
Luspatercept (ACE-536), Protocol ACE-536-MDS-001 - Cutoff Date: 26NOV2020
Proportion of sujects with Adverse Event during week 1-24
Safety Population

	Luspatercept (N=153)	Placebo (N=76)
Number of subjects with events, n (%)	145 (94.8)	70 (92.1)
Stratified analysis		
Relative Risk (95% CI)	1.03 (0.95, 1.11)	
p-value	0.451	
Odds Ratio (95% CI)	1.57 (0.52, 4.71)	
Risk Difference (95% CI)	2.70 (-4.32, 9.72)	
Unstratified analysis		
Relative Risk (95% CI)	1.03 (0.95, 1.11)	
p-value	0.460	
Odds Ratio (95% CI)	1.55 (0.52, 4.65)	
Risk Difference (95% CI)	2.67 (-4.35, 9.68)	

Stratification factors: RBC transfusion (>= 6 units vs. < 6 units of RBC per 8 weeks) and baseline IPSS-R (Very low or low, vs. Intermediate).
CI and p-value for Relative risk, Odds ratio and risk difference are estimated using normal approximation.

Celgene Corporation
Luspatercept (ACE-536), Protocol ACE-536-MDS-001 - Cutoff Date: 26NOV2020
Proportion of sujects with Adverse Event during week 1-24 - Subgroup analysis
Safety Population

Subgroup Level	Luspatercept (N=153) n/ N (%)	Placebo (N=76) n/ N (%)	Relative Risk (95% CI)	p-Value	p-value for interaction
Age					0.708
<=64 years	26/ 29 (89.7)	13/ 16 (81.3)	1.10 (0.85, 1.44)	0.468	
65-74 years	69/ 72 (95.8)	28/ 29 (96.6)	0.99 (0.91, 1.08)	0.862	
>=75 years	50/ 52 (96.2)	29/ 31 (93.5)	1.03 (0.92, 1.14)	0.616	
Gender					0.722
female	57/ 59 (96.6)	24/ 26 (92.3)	1.05 (0.93, 1.18)	0.460	
male	88/ 94 (93.6)	46/ 50 (92.0)	1.02 (0.92, 1.12)	0.726	
Race					0.508
White	101/107 (94.4)	46/ 51 (90.2)	1.05 (0.95, 1.16)	0.380	
Not reported	42/ 44 (95.5)	23/ 24 (95.8)	1.00 (0.90, 1.11)	0.941	
Region					0.676
North America	31/ 31 (100.0)	18/ 19 (94.7)	1.06 (0.95, 1.17)	0.317	
EMEA	114/122 (93.4)	52/ 57 (91.2)	1.02 (0.93, 1.12)	0.614	
MDS WHO classification					NC
MDS RARS	7/ 7 (100.0)	1/ 2 (50.0)	NC		
MDS RCMD	137/145 (94.5)	69/ 74 (93.2)	NC		
Time since initial diagnosis					0.932
<= 2 years	36/ 40 (90.0)	17/ 19 (89.5)	1.01 (0.84, 1.21)	0.951	
>2 to 5 years	61/ 62 (98.4)	32/ 34 (94.1)	1.05 (0.96, 1.14)	0.333	
> 5 years	48/ 51 (94.1)	21/ 23 (91.3)	1.03 (0.89, 1.19)	0.679	
ECOG Performance Status					0.488
0 or 1	137/145 (94.5)	60/ 65 (92.3)	1.02 (0.94, 1.11)	0.570	
2	8/ 8 (100.0)	10/ 11 (90.9)	1.10 (0.91, 1.33)	0.317	
RBC Transfusions/last 8 weeks					0.303
< 6 units	69/ 75 (92.0)	28/ 30 (93.3)	0.99 (0.88, 1.11)	0.809	
>= 6 units	76/ 78 (97.4)	42/ 46 (91.3)	1.07 (0.97, 1.17)	0.185	
RBC Transfusions/last 8 weeks II					0.583
< 4 units	25/ 28 (89.3)	10/ 11 (90.9)	0.98 (0.78, 1.23)	0.876	
>= 4 and < 6 units	44/ 47 (93.6)	18/ 19 (94.7)	0.99 (0.87, 1.12)	0.857	
>= 6 units	76/ 78 (97.4)	42/ 46 (91.3)	1.07 (0.97, 1.17)	0.185	
RBC Transfusions/8 weeks over 16 weeks					0.251
< 6 units	82/ 87 (94.3)	41/ 43 (95.3)	0.99 (0.91, 1.08)	0.787	
>= 6 units	63/ 66 (95.5)	29/ 33 (87.9)	1.09 (0.95, 1.25)	0.238	
RBC Transfusions/8 weeks over 16 weeks II					0.336
< 4 units	42/ 46 (91.3)	18/ 20 (90.0)	1.01 (0.85, 1.20)	0.869	
>= 4 and < 6 units	40/ 41 (97.6)	23/ 23 (100.0)	0.98 (0.93, 1.02)	0.317	
>= 6 units	63/ 66 (95.5)	29/ 33 (87.9)	1.09 (0.95, 1.25)	0.238	
IPSS-R risk					0.985
Very Low	15/ 18 (83.3)	5/ 6 (83.3)	1.00 (0.66, 1.51)	1.000	
Low	105/109 (96.3)	53/ 57 (93.0)	1.04 (0.96, 1.12)	0.387	
Intermediate	24/ 25 (96.0)	12/ 13 (92.3)	1.04 (0.87, 1.24)	0.663	
Platelet count					0.202
< 100 x 10^9/L	7/ 8 (87.5)	6/ 6 (100.0)	0.88 (0.67, 1.14)	0.318	
100-400 x 10^9/L	121/128 (94.5)	55/ 61 (90.2)	1.05 (0.96, 1.15)	0.318	
> 400 x 10^9/L	17/ 17 (100.0)	9/ 9 (100.0)	NE	NE	
Renal status: Creatinine Clearance					0.962
40 - <60 mL/min	31/ 33 (93.9)	11/ 12 (91.7)	1.02 (0.85, 1.24)	0.802	
>= 60 mL/min	107/113 (94.7)	57/ 62 (91.9)	1.03 (0.95, 1.12)	0.499	

CI and p-value for Relative risk, Odds ratio and risk difference are estimated using normal approximation.
p-Value for interaction from test for heterogeneity of the relative risks using Cochrane`s Q statistic.

Celgene Corporation
Luspatercept (ACE-536), Protocol ACE-536-MDS-001 - Cutoff Date: 26NOV2020
Proportion of sujects with Adverse Event during week 1-24 - Subgroup analysis
Safety Population

Subgroup Level	Luspatercept (N=153) n/ N (%)	Placebo (N=76) n/ N (%)	Relative Risk (95% CI)	p-Value	p-value for interaction
Serum EPO					0.036
< 100 U/L	46/ 51 (90.2)	31/ 31 (100.0)	0.90 (0.82, 0.99)	0.025	
100- < 200 U/L	37/ 37 (100.0)	18/ 19 (94.7)	1.06 (0.95, 1.17)	0.317	
200-500 U/L	41/ 43 (95.3)	12/ 15 (80.0)	1.19 (0.92, 1.55)	0.188	
> 500 U/L	20/ 21 (95.2)	9/ 11 (81.8)	1.16 (0.87, 1.56)	0.312	
SF3B1 mutation status					0.460
Mutated	133/141 (94.3)	60/ 65 (92.3)	1.02 (0.94, 1.11)	0.601	
Non-mutated	12/ 12 (100.0)	9/ 10 (90.0)	1.11 (0.90, 1.37)	0.318	
Longest duration of prior ESA treatment					0.067
< 6 months	48/ 48 (100.0)	18/ 20 (90.0)	1.11 (0.96, 1.29)	0.157	
6-12 months	30/ 34 (88.2)	9/ 9 (100.0)	0.88 (0.78, 1.00)	0.046	
>12-24 months	34/ 35 (97.1)	19/ 21 (90.5)	1.07 (0.92, 1.25)	0.353	
> 24 months	28/ 31 (90.3)	19/ 20 (95.0)	0.95 (0.82, 1.11)	0.518	

CI and p-value for Relative risk, Odds ratio and risk difference are estimated using normal approximation.
p-Value for interaction from test for heterogeneity of the relative risks using Cochrane`s Q statistic.

Celgene Corporation
Luspatercept (ACE-536), Protocol ACE-536-MDS-001 - Cutoff Date: 26NOV2020
Proportion of sujects with Serious Adverse Event during week 1-24
Safety Population

	Luspatercept (N=153)	Placebo (N=76)
Number of subjects with events, n (%)	40 (26.1)	16 (21.1)
Stratified analysis		
Relative Risk (95% CI)	1.25 (0.75, 2.08)	
p-value	0.395	
Odds Ratio (95% CI)	1.34 (0.69, 2.61)	
Risk Difference (95% CI)	5.21 (-6.25, 16.67)	
Unstratified analysis		
Relative Risk (95% CI)	1.24 (0.75, 2.07)	
p-value	0.406	
Odds Ratio (95% CI)	1.33 (0.69, 2.57)	
Risk Difference (95% CI)	5.09 (-6.42, 16.60)	

Stratification factors: RBC transfusion (>= 6 units vs. < 6 units of RBC per 8 weeks) and baseline IPSS-R (Very low or low, vs. Intermediate).
CI and p-value for Relative risk, Odds ratio and risk difference are estimated using normal approximation.

Celgene Corporation
Luspatercept (ACE-536), Protocol ACE-536-MDS-001 - Cutoff Date: 26NOV2020
Proportion of sujects with Serious Adverse Event during week 1-24 - Subgroup analysis
Safety Population

Subgroup Level	Luspatercept (N=153) n/ N (%)	Placebo (N=76) n/ N (%)	Relative Risk (95% CI)	p-Value	p-value for interaction
Age					0.934
<=64 years	3/ 29 (10.3)	1/ 16 (6.3)	1.66 (0.19, 14.63)	0.650	
65-74 years	17/ 72 (23.6)	6/ 29 (20.7)	1.14 (0.50, 2.60)	0.754	
>=75 years	20/ 52 (38.5)	9/ 31 (29.0)	1.32 (0.69, 2.53)	0.396	
Gender					0.252
female	16/ 59 (27.1)	8/ 26 (30.8)	0.88 (0.43, 1.80)	0.728	
male	24/ 94 (25.5)	8/ 50 (16.0)	1.60 (0.77, 3.29)	0.205	
Race					0.275
White	29/107 (27.1)	9/ 51 (17.6)	1.54 (0.79, 3.00)	0.209	
Not reported	11/ 44 (25.0)	7/ 24 (29.2)	0.86 (0.38, 1.92)	0.708	
Region					0.573
North America	6/ 31 (19.4)	4/ 19 (21.1)	0.92 (0.30, 2.84)	0.884	
EMEA	34/122 (27.9)	12/ 57 (21.1)	1.32 (0.74, 2.36)	0.342	
MDS WHO classification					NC
MDS RARS	2/ 7 (28.6)	0/ 2 (0.0)	NC		
MDS RCMD	37/145 (25.5)	16/ 74 (21.6)	NC		
Time since initial diagnosis					0.222
<= 2 years	13/ 40 (32.5)	2/ 19 (10.5)	3.09 (0.77, 12.33)	0.111	
>2 to 5 years	11/ 62 (17.7)	8/ 34 (23.5)	0.75 (0.34, 1.69)	0.494	
> 5 years	16/ 51 (31.4)	6/ 23 (26.1)	1.20 (0.54, 2.67)	0.651	
ECOG Performance Status					0.348
0 or 1	37/145 (25.5)	11/ 65 (16.9)	1.51 (0.82, 2.76)	0.184	
2	3/ 8 (37.5)	5/ 11 (45.5)	0.83 (0.27, 2.49)	0.733	
RBC Transfusions/last 8 weeks					0.599
< 6 units	16/ 75 (21.3)	6/ 30 (20.0)	1.07 (0.46, 2.46)	0.880	
>= 6 units	24/ 78 (30.8)	10/ 46 (21.7)	1.42 (0.75, 2.69)	0.288	
RBC Transfusions/last 8 weeks II					0.857
< 4 units	6/ 28 (21.4)	2/ 11 (18.2)	1.18 (0.28, 4.98)	0.823	
>= 4 and < 6 units	10/ 47 (21.3)	4/ 19 (21.1)	1.01 (0.36, 2.83)	0.984	
>= 6 units	24/ 78 (30.8)	10/ 46 (21.7)	1.42 (0.75, 2.69)	0.288	
RBC Transfusions/8 weeks over 16 weeks					0.456
< 6 units	19/ 87 (21.8)	6/ 43 (14.0)	1.57 (0.67, 3.63)	0.297	
>= 6 units	21/ 66 (31.8)	10/ 33 (30.3)	1.05 (0.56, 1.96)	0.879	
RBC Transfusions/8 weeks over 16 weeks II					0.241
< 4 units	7/ 46 (15.2)	4/ 20 (20.0)	0.76 (0.25, 2.31)	0.630	
>= 4 and < 6 units	12/ 41 (29.3)	2/ 23 (8.7)	3.37 (0.82, 13.75)	0.091	
>= 6 units	21/ 66 (31.8)	10/ 33 (30.3)	1.05 (0.56, 1.96)	0.879	
IPSS-R risk					0.330
Very Low	8/ 18 (44.4)	2/ 6 (33.3)	1.33 (0.38, 4.63)	0.650	
Low	28/109 (25.7)	10/ 57 (17.5)	1.46 (0.77, 2.80)	0.248	
Intermediate	4/ 25 (16.0)	4/ 13 (30.8)	0.52 (0.15, 1.75)	0.291	
Platelet count					0.822
< 100 x 10^9/L	3/ 8 (37.5)	1/ 6 (16.7)	2.25 (0.30, 16.63)	0.427	
100-400 x 10^9/L	33/128 (25.8)	13/ 61 (21.3)	1.21 (0.69, 2.13)	0.509	
> 400 x 10^9/L	4/ 17 (23.5)	2/ 9 (22.2)	1.06 (0.24, 4.71)	0.940	
Renal status: Creatinine Clearance					0.358
40 - <60 mL/min	12/ 33 (36.4)	2/ 12 (16.7)	2.18 (0.57, 8.36)	0.255	
>= 60 mL/min	26/113 (23.0)	13/ 62 (21.0)	1.10 (0.61, 1.98)	0.757	

CI and p-value for Relative risk, Odds ratio and risk difference are estimated using normal approximation.
p-Value for interaction from test for heterogeneity of the relative risks using Cochrane`s Q statistic.

Celgene Corporation
Luspatercept (ACE-536), Protocol ACE-536-MDS-001 - Cutoff Date: 26NOV2020
Proportion of sujects with Serious Adverse Event during week 1-24 - Subgroup analysis
Safety Population

Subgroup Level	Luspatercept (N=153) n/ N (%)	Placebo (N=76) n/ N (%)	Relative Risk (95% CI)	p-Value	p-value for interaction
Serum EPO					0.367
< 100 U/L	12/ 51 (23.5)	7/ 31 (22.6)	1.04 (0.46, 2.36)	0.921	
100- < 200 U/L	13/ 37 (35.1)	2/ 19 (10.5)	3.34 (0.84, 13.30)	0.087	
200-500 U/L	10/ 43 (23.3)	4/ 15 (26.7)	0.87 (0.32, 2.37)	0.788	
> 500 U/L	4/ 21 (19.0)	3/ 11 (27.3)	0.70 (0.19, 2.58)	0.590	
SF3B1 mutation status					0.301
Mutated	36/141 (25.5)	15/ 65 (23.1)	1.11 (0.65, 1.87)	0.706	
Non-mutated	4/ 12 (33.3)	1/ 10 (10.0)	3.33 (0.44, 25.23)	0.244	
Longest duration of prior ESA treatment					0.286
< 6 months	15/ 48 (31.3)	4/ 20 (20.0)	1.56 (0.59, 4.13)	0.368	
6-12 months	7/ 34 (20.6)	3/ 9 (33.3)	0.62 (0.20, 1.92)	0.406	
>12-24 months	12/ 35 (34.3)	4/ 21 (19.0)	1.80 (0.67, 4.86)	0.246	
> 24 months	3/ 31 (9.7)	4/ 20 (20.0)	0.48 (0.12, 1.94)	0.305	

CI and p-value for Relative risk, Odds ratio and risk difference are estimated using normal approximation.
p-Value for interaction from test for heterogeneity of the relative risks using Cochrane`s Q statistic.

Celgene Corporation
Luspatercept (ACE-536), Protocol ACE-536-MDS-001 - Cutoff Date: 26NOV2020
Proportion of sujects with Severe Adverse Event (CTCAE >=3) during week 1-24
Safety Population

	Luspatercept (N=153)	Placebo (N=76)
Number of subjects with events, n (%)	55 (35.9)	27 (35.5)
Stratified analysis		
Relative Risk (95% CI)	1.01 (0.70, 1.45)	
p-value	0.978	
Odds Ratio (95% CI)	1.01 (0.57, 1.80)	
Risk Difference (95% CI)	0.19 (-13.0, 13.34)	
Unstratified analysis		
Relative Risk (95% CI)	1.01 (0.70, 1.46)	
p-value	0.950	
Odds Ratio (95% CI)	1.02 (0.57, 1.81)	
Risk Difference (95% CI)	0.42 (-12.8, 13.60)	

Stratification factors: RBC transfusion (>= 6 units vs. < 6 units of RBC per 8 weeks) and baseline IPSS-R (Very low or low, vs. Intermediate).
CI and p-value for Relative risk, Odds ratio and risk difference are estimated using normal approximation.

Celgene Corporation
Luspatercept (ACE-536), Protocol ACE-536-MDS-001 - Cutoff Date: 26NOV2020
Proportion of sujects with Severe Adverse Event (CTCAE >=3) during week 1-24 - Subgroup analysis
Safety Population

Subgroup Level	Luspatercept (N=153) n/ N (%)	Placebo (N=76) n/ N (%)	Relative Risk (95% CI)	p-Value	p-value for interaction
Age					0.840
<=64 years	5/ 29 (17.2)	3/ 16 (18.8)	0.92 (0.25, 3.36)	0.899	
65-74 years	23/ 72 (31.9)	10/ 29 (34.5)	0.93 (0.51, 1.70)	0.804	
>=75 years	27/ 52 (51.9)	14/ 31 (45.2)	1.15 (0.72, 1.84)	0.559	
Gender					0.975
female	23/ 59 (39.0)	10/ 26 (38.5)	1.01 (0.57, 1.81)	0.964	
male	32/ 94 (34.0)	17/ 50 (34.0)	1.00 (0.62, 1.61)	0.996	
Race					0.175
White	40/107 (37.4)	15/ 51 (29.4)	1.27 (0.78, 2.08)	0.338	
Not reported	15/ 44 (34.1)	11/ 24 (45.8)	0.74 (0.41, 1.35)	0.332	
Region					0.686
North America	10/ 31 (32.3)	7/ 19 (36.8)	0.88 (0.40, 1.91)	0.738	
EMEA	45/122 (36.9)	20/ 57 (35.1)	1.05 (0.69, 1.60)	0.817	
MDS WHO classification					NC
MDS RARS	3/ 7 (42.9)	0/ 2 (0.0)	NC		
MDS RCMD	51/145 (35.2)	27/ 74 (36.5)	NC		
Time since initial diagnosis					0.745
<= 2 years	16/ 40 (40.0)	6/ 19 (31.6)	1.27 (0.59, 2.72)	0.544	
>2 to 5 years	19/ 62 (30.6)	12/ 34 (35.3)	0.87 (0.48, 1.57)	0.639	
> 5 years	20/ 51 (39.2)	9/ 23 (39.1)	1.00 (0.54, 1.85)	0.994	
ECOG Performance Status					0.429
0 or 1	51/145 (35.2)	20/ 65 (30.8)	1.14 (0.75, 1.75)	0.539	
2	4/ 8 (50.0)	7/ 11 (63.6)	0.79 (0.34, 1.79)	0.566	
RBC Transfusions/last 8 weeks					0.276
< 6 units	22/ 75 (29.3)	11/ 30 (36.7)	0.80 (0.44, 1.44)	0.456	
>= 6 units	33/ 78 (42.3)	16/ 46 (34.8)	1.22 (0.76, 1.95)	0.417	
RBC Transfusions/last 8 weeks II					0.519
< 4 units	7/ 28 (25.0)	3/ 11 (27.3)	0.92 (0.29, 2.92)	0.883	
>= 4 and < 6 units	15/ 47 (31.9)	8/ 19 (42.1)	0.76 (0.39, 1.49)	0.419	
>= 6 units	33/ 78 (42.3)	16/ 46 (34.8)	1.22 (0.76, 1.95)	0.417	
RBC Transfusions/8 weeks over 16 weeks					0.651
< 6 units	31/ 87 (35.6)	14/ 43 (32.6)	1.09 (0.65, 1.83)	0.731	
>= 6 units	24/ 66 (36.4)	13/ 33 (39.4)	0.92 (0.54, 1.57)	0.767	
RBC Transfusions/8 weeks over 16 weeks II					0.033
< 4 units	9/ 46 (19.6)	8/ 20 (40.0)	0.49 (0.22, 1.08)	0.078	
>= 4 and < 6 units	22/ 41 (53.7)	6/ 23 (26.1)	2.06 (0.98, 4.33)	0.058	
>= 6 units	24/ 66 (36.4)	13/ 33 (39.4)	0.92 (0.54, 1.57)	0.767	
IPSS-R risk					0.659
Very Low	10/ 18 (55.6)	2/ 6 (33.3)	1.67 (0.50, 5.56)	0.406	
Low	37/109 (33.9)	21/ 57 (36.8)	0.92 (0.60, 1.42)	0.708	
Intermediate	8/ 25 (32.0)	4/ 13 (30.8)	1.04 (0.38, 2.81)	0.938	
Platelet count					0.508
< 100 x 10^9/L	4/ 8 (50.0)	1/ 6 (16.7)	3.00 (0.44, 20.44)	0.262	
100-400 x 10^9/L	46/128 (35.9)	23/ 61 (37.7)	0.95 (0.64, 1.42)	0.813	
> 400 x 10^9/L	5/ 17 (29.4)	3/ 9 (33.3)	0.88 (0.27, 2.88)	0.836	
Renal status: Creatinine Clearance					0.435
40 - <60 mL/min	15/ 33 (45.5)	4/ 12 (33.3)	1.36 (0.56, 3.30)	0.491	
>= 60 mL/min	37/113 (32.7)	22/ 62 (35.5)	0.92 (0.60, 1.41)	0.712	

CI and p-value for Relative risk, Odds ratio and risk difference are estimated using normal approximation.
p-Value for interaction from test for heterogeneity of the relative risks using Cochrane`s Q statistic.

Celgene Corporation
Luspatercept (ACE-536), Protocol ACE-536-MDS-001 - Cutoff Date: 26NOV2020
Proportion of sujects with Severe Adverse Event (CTCAE >=3) during week 1-24 - Subgroup analysis
Safety Population

Subgroup Level	Luspatercept (N=153) n/ N (%)	Placebo (N=76) n/ N (%)	Relative Risk (95% CI)	p-Value	p-value for interaction
Serum EPO					0.997
< 100 U/L	19/ 51 (37.3)	11/ 31 (35.5)	1.05 (0.58, 1.90)	0.872	
100- < 200 U/L	13/ 37 (35.1)	7/ 19 (36.8)	0.95 (0.46, 1.99)	0.899	
200-500 U/L	14/ 43 (32.6)	5/ 15 (33.3)	0.98 (0.42, 2.25)	0.956	
> 500 U/L	8/ 21 (38.1)	4/ 11 (36.4)	1.05 (0.40, 2.72)	0.924	
SF3B1 mutation status					0.360
Mutated	52/141 (36.9)	26/ 65 (40.0)	0.92 (0.64, 1.33)	0.665	
Non-mutated	3/ 12 (25.0)	1/ 10 (10.0)	2.50 (0.31, 20.45)	0.393	
Longest duration of prior ESA treatment					0.521
< 6 months	16/ 48 (33.3)	6/ 20 (30.0)	1.11 (0.51, 2.42)	0.791	
6-12 months	12/ 34 (35.3)	4/ 9 (44.4)	0.79 (0.34, 1.88)	0.600	
>12-24 months	16/ 35 (45.7)	8/ 21 (38.1)	1.20 (0.62, 2.31)	0.585	
> 24 months	7/ 31 (22.6)	8/ 20 (40.0)	0.56 (0.24, 1.31)	0.184	

CI and p-value for Relative risk, Odds ratio and risk difference are estimated using normal approximation.
p-Value for interaction from test for heterogeneity of the relative risks using Cochrane`s Q statistic.

Celgene Corporation
Luspatercept (ACE-536), Protocol ACE-536-MDS-001 - Cutoff Date: 26NOV2020
Proportion of sujects with Adverse Event leading to permanent discontinuation of study drug during week 1-24
Safety Population

	Luspatercept (N=153)	Placebo (N=76)
Number of subjects with events, n (%)	12 (7.8)	4 (5.3)
Stratified analysis		
Relative Risk (95% CI)	1.54 (0.50, 4.79)	
p-value	0.454	
Odds Ratio (95% CI)	1.57 (0.49, 5.03)	
Risk Difference (95% CI)	2.77 (-3.87, 9.41)	
Unstratified analysis		
Relative Risk (95% CI)	1.49 (0.50, 4.47)	
p-value	0.476	
Odds Ratio (95% CI)	1.53 (0.48, 4.92)	
Risk Difference (95% CI)	2.58 (-4.00, 9.16)	

Stratification factors: RBC transfusion (>= 6 units vs. < 6 units of RBC per 8 weeks) and baseline IPSS-R (Very low or low, vs. Intermediate).
CI and p-value for Relative risk, Odds ratio and risk difference are estimated using normal approximation.

Celgene Corporation
Luspatercept (ACE-536), Protocol ACE-536-MDS-001 - Cutoff Date: 26NOV2020
Proportion of sujects with Adverse Event leading to permanent discontinuation of study drug during week 1-24 - Subgroup analysis
Safety Population

Subgroup Level	Luspatercept (N=153) n/ N (%)	Placebo (N=76) n/ N (%)	Relative Risk (95% CI)	p-Value	p-value for interaction
Age					NC
<=64 years	0/ 29 (0.0)	1/ 16 (6.3)	NC		
65-74 years	5/ 72 (6.9)	2/ 29 (6.9)	NC		
>=75 years	7/ 52 (13.5)	1/ 31 (3.2)	NC		
Gender					NC
female	5/ 59 (8.5)	3/ 26 (11.5)	NC		
male	7/ 94 (7.4)	1/ 50 (2.0)	NC		
Race					NC
White	8/107 (7.5)	1/ 51 (2.0)	NC		
Not reported	4/ 44 (9.1)	3/ 24 (12.5)	NC		
Region					NE
North America	1/ 31 (3.2)	0/ 19 (0.0)	NE	NE	
EMEA	11/122 (9.0)	4/ 57 (7.0)	1.28 (0.43, 3.86)	0.655	
MDS WHO classification					NC
MDS RARS	1/ 7 (14.3)	0/ 2 (0.0)	NC		
MDS RCMD	11/145 (7.6)	4/ 74 (5.4)	NC		
Time since initial diagnosis					0.239
<= 2 years	0/ 40 (0.0)	1/ 19 (5.3)	NE	NE	
>2 to 5 years	3/ 62 (4.8)	2/ 34 (5.9)	0.82 (0.14, 4.68)	0.826	
> 5 years	9/ 51 (17.6)	1/ 23 (4.3)	4.06 (0.55, 30.19)	0.171	
ECOG Performance Status					0.675
0 or 1	10/145 (6.9)	2/ 65 (3.1)	2.24 (0.51, 9.94)	0.288	
2	2/ 8 (25.0)	2/ 11 (18.2)	1.38 (0.24, 7.80)	0.719	
RBC Transfusions/last 8 weeks					NE
< 6 units	0/ 75 (0.0)	3/ 30 (10.0)	NE	NE	
>= 6 units	12/ 78 (15.4)	1/ 46 (2.2)	7.08 (0.95, 52.67)	0.056	
RBC Transfusions/last 8 weeks II					NE
< 4 units	0/ 28 (0.0)	1/ 11 (9.1)	NE	NE	
>= 4 and < 6 units	0/ 47 (0.0)	2/ 19 (10.5)	NE	NE	
>= 6 units	12/ 78 (15.4)	1/ 46 (2.2)	7.08 (0.95, 52.67)	0.056	
RBC Transfusions/8 weeks over 16 weeks					0.090
< 6 units	3/ 87 (3.4)	3/ 43 (7.0)	0.49 (0.10, 2.35)	0.375	
>= 6 units	9/ 66 (13.6)	1/ 33 (3.0)	4.50 (0.59, 34.03)	0.145	
RBC Transfusions/8 weeks over 16 weeks II					0.519
< 4 units	0/ 46 (0.0)	2/ 20 (10.0)	NE	NE	
>= 4 and < 6 units	3/ 41 (7.3)	1/ 23 (4.3)	1.68 (0.19, 15.26)	0.644	
>= 6 units	9/ 66 (13.6)	1/ 33 (3.0)	4.50 (0.59, 34.03)	0.145	
IPSS-R risk					0.467
Very Low	2/ 18 (11.1)	0/ 6 (0.0)	NE	NE	
Low	9/109 (8.3)	3/ 57 (5.3)	1.57 (0.44, 5.57)	0.486	
Intermediate	1/ 25 (4.0)	1/ 13 (7.7)	0.52 (0.04, 7.66)	0.634	
Platelet count					NE
< 100 x 10^9/L	0/ 8 (0.0)	0/ 6 (0.0)	NE	NE	
100-400 x 10^9/L	12/128 (9.4)	1/ 61 (1.6)	5.72 (0.76, 42.98)	0.090	
> 400 x 10^9/L	0/ 17 (0.0)	3/ 9 (33.3)	NE	NE	
Renal status: Creatinine Clearance					NE
40 - <60 mL/min	4/ 33 (12.1)	0/ 12 (0.0)	NE	NE	
>= 60 mL/min	8/113 (7.1)	4/ 62 (6.5)	1.10 (0.34, 3.50)	0.875	

CI and p-value for Relative risk, Odds ratio and risk difference are estimated using normal approximation.
p-Value for interaction from test for heterogeneity of the relative risks using Cochrane`s Q statistic.

Celgene Corporation
Luspatercept (ACE-536), Protocol ACE-536-MDS-001 - Cutoff Date: 26NOV2020
Proportion of sujects with Adverse Event leading to permanent discontinuation of study drug during week 1-24 - Subgroup analysis
Safety Population

Subgroup Level	Luspatercept (N=153) n/ N (%)	Placebo (N=76) n/ N (%)	Relative Risk (95% CI)	p-Value	p-value for interaction
Serum EPO					NC
< 100 U/L	3/ 51 (5.9)	3/ 31 (9.7)	NC		
100- < 200 U/L	6/ 37 (16.2)	0/ 19 (0.0)	NC		
200-500 U/L	2/ 43 (4.7)	0/ 15 (0.0)	NC		
> 500 U/L	1/ 21 (4.8)	1/ 11 (9.1)	NC		
SF3B1 mutation status					NE
Mutated	10/141 (7.1)	4/ 65 (6.2)	1.15 (0.38, 3.54)	0.804	
Non-mutated	2/ 12 (16.7)	0/ 10 (0.0)	NE	NE	
Longest duration of prior ESA treatment					NC
< 6 months	3/ 48 (6.3)	2/ 20 (10.0)	NC		
6-12 months	0/ 34 (0.0)	0/ 9 (0.0)	NC		
>12-24 months	5/ 35 (14.3)	1/ 21 (4.8)	NC		
> 24 months	3/ 31 (9.7)	1/ 20 (5.0)	NC		

CI and p-value for Relative risk, Odds ratio and risk difference are estimated using normal approximation.
p-Value for interaction from test for heterogeneity of the relative risks using Cochrane`s Q statistic.

Celgene Corporation
Luspatercept (ACE-536), Protocol ACE-536-MDS-001 - Cutoff Date: 26NOV2020
Proportion of sujects with Adverse Event of Special Interest during week 1-24: Premalignant disorder
Safety Population

	Luspatercept (N=153)	Placebo (N=76)
Number of subjects with events, n (%)	1 (0.7)	3 (3.9)
Stratified analysis		
Relative Risk (95% CI)	0.17 (0.02, 1.80)	
p-value	0.140	
Odds Ratio (95% CI)	0.17 (0.02, 1.67)	
Risk Difference (95% CI)	-3.17 (-7.68, 1.34)	
Unstratified analysis		
Relative Risk (95% CI)	0.17 (0.02, 1.57)	
p-value	0.117	
Odds Ratio (95% CI)	0.16 (0.02, 1.57)	
Risk Difference (95% CI)	-3.29 (-7.85, 1.27)	

Stratification factors: RBC transfusion (>= 6 units vs. < 6 units of RBC per 8 weeks) and baseline IPSS-R (Very low or low, vs. Intermediate).
CI and p-value for Relative risk, Odds ratio and risk difference are estimated using normal approximation.

Celgene Corporation
Luspatercept (ACE-536), Protocol ACE-536-MDS-001 - Cutoff Date: 26NOV2020
Proportion of sujects with Adverse Event of Special Interest during week 1-24: Premalignant disorder - Subgroup analysis
Safety Population

Subgroup Level	Luspatercept (N=153) n/ N (%)	Placebo (N=76) n/ N (%)	Relative Risk (95% CI)	p-Value	p-value for interaction
Age					NC
<=64 years	0/ 29 (0.0)	0/ 16 (0.0)	NC		
65-74 years	1/ 72 (1.4)	1/ 29 (3.4)	NC		
>=75 years	0/ 52 (0.0)	2/ 31 (6.5)	NC		
Gender					NC
female	0/ 59 (0.0)	1/ 26 (3.8)	NC		
male	1/ 94 (1.1)	2/ 50 (4.0)	NC		
Race					NC
White	0/107 (0.0)	3/ 51 (5.9)	NC		
Not reported	1/ 44 (2.3)	0/ 24 (0.0)	NC		
Region					NC
North America	0/ 31 (0.0)	0/ 19 (0.0)	NC		
EMEA	1/122 (0.8)	3/ 57 (5.3)	NC		
MDS WHO classification					NC
MDS RARS	0/ 7 (0.0)	0/ 2 (0.0)	NC		
MDS RCMD	1/145 (0.7)	3/ 74 (4.1)	NC		
Time since initial diagnosis					NC
<= 2 years	0/ 40 (0.0)	0/ 19 (0.0)	NC		
>2 to 5 years	1/ 62 (1.6)	3/ 34 (8.8)	NC		
> 5 years	0/ 51 (0.0)	0/ 23 (0.0)	NC		
ECOG Performance Status					NC
0 or 1	1/145 (0.7)	2/ 65 (3.1)	NC		
2	0/ 8 (0.0)	1/ 11 (9.1)	NC		
RBC Transfusions/last 8 weeks					NC
< 6 units	0/ 75 (0.0)	1/ 30 (3.3)	NC		
>= 6 units	1/ 78 (1.3)	2/ 46 (4.3)	NC		
RBC Transfusions/last 8 weeks II					NC
< 4 units	0/ 28 (0.0)	0/ 11 (0.0)	NC		
>= 4 and < 6 units	0/ 47 (0.0)	1/ 19 (5.3)	NC		
>= 6 units	1/ 78 (1.3)	2/ 46 (4.3)	NC		
RBC Transfusions/8 weeks over 16 weeks					NC
< 6 units	0/ 87 (0.0)	2/ 43 (4.7)	NC		
>= 6 units	1/ 66 (1.5)	1/ 33 (3.0)	NC		
RBC Transfusions/8 weeks over 16 weeks II					NC
< 4 units	0/ 46 (0.0)	1/ 20 (5.0)	NC		
>= 4 and < 6 units	0/ 41 (0.0)	1/ 23 (4.3)	NC		
>= 6 units	1/ 66 (1.5)	1/ 33 (3.0)	NC		
IPSS-R risk					NC
Very Low	0/ 18 (0.0)	0/ 6 (0.0)	NC		
Low	1/109 (0.9)	2/ 57 (3.5)	NC		
Intermediate	0/ 25 (0.0)	1/ 13 (7.7)	NC		
Platelet count					NC
< 100 x 10^9/L	0/ 8 (0.0)	0/ 6 (0.0)	NC		
100-400 x 10^9/L	1/128 (0.8)	3/ 61 (4.9)	NC		
> 400 x 10^9/L	0/ 17 (0.0)	0/ 9 (0.0)	NC		
Renal status: Creatinine Clearance					NC
40 - <60 mL/min	0/ 33 (0.0)	1/ 12 (8.3)	NC		
>= 60 mL/min	1/113 (0.9)	2/ 62 (3.2)	NC		

CI and p-value for Relative risk, Odds ratio and risk difference are estimated using normal approximation.
p-Value for interaction from test for heterogeneity of the relative risks using Cochrane`s Q statistic.

Celgene Corporation
Luspatercept (ACE-536), Protocol ACE-536-MDS-001 - Cutoff Date: 26NOV2020
Proportion of sujects with Adverse Event of Special Interest during week 1-24: Premalignant disorder - Subgroup analysis
Safety Population

Subgroup Level	Luspatercept (N=153) n/ N (%)	Placebo (N=76) n/ N (%)	Relative Risk (95% CI)	p-Value	p-value for interaction
Serum EPO					NC
< 100 U/L	0/ 51 (0.0)	0/ 31 (0.0)	NC		
100- < 200 U/L	0/ 37 (0.0)	1/ 19 (5.3)	NC		
200-500 U/L	0/ 43 (0.0)	1/ 15 (6.7)	NC		
> 500 U/L	1/ 21 (4.8)	1/ 11 (9.1)	NC		
SF3B1 mutation status					NC
Mutated	1/141 (0.7)	3/ 65 (4.6)	NC		
Non-mutated	0/ 12 (0.0)	0/ 10 (0.0)	NC		
Longest duration of prior ESA treatment					NC
< 6 months	0/ 48 (0.0)	2/ 20 (10.0)	NC		
6-12 months	0/ 34 (0.0)	0/ 9 (0.0)	NC		
>12-24 months	1/ 35 (2.9)	1/ 21 (4.8)	NC		
> 24 months	0/ 31 (0.0)	0/ 20 (0.0)	NC		

CI and p-value for Relative risk, Odds ratio and risk difference are estimated using normal approximation.
p-Value for interaction from test for heterogeneity of the relative risks using Cochrane`s Q statistic.

Celgene Corporation
Luspatercept (ACE-536), Protocol ACE-536-MDS-001 - Cutoff Date: 26NOV2020
Proportion of sujects with Serious Adverse Event of Special Interest during week 1-24: Premalignant disorder
Safety Population

	Luspatercept (N=153)	Placebo (N=76)
Number of subjects with events, n (%)	1 (0.7)	1 (1.3)
Stratified analysis		
Relative Risk (95% CI)	0.53 (0.03, 10.99)	
p-value	0.684	
Odds Ratio (95% CI)	0.53 (0.03, 9.54)	
Risk Difference (95% CI)	-0.55 (-3.31, 2.20)	
Unstratified analysis		
Relative Risk (95% CI)	0.50 (0.03, 7.83)	
p-value	0.619	
Odds Ratio (95% CI)	0.49 (0.03, 8.00)	
Risk Difference (95% CI)	-0.66 (-3.52, 2.20)	

Stratification factors: RBC transfusion (>= 6 units vs. < 6 units of RBC per 8 weeks) and baseline IPSS-R (Very low or low, vs. Intermediate).
CI and p-value for Relative risk, Odds ratio and risk difference are estimated using normal approximation.

Celgene Corporation
Luspatercept (ACE-536), Protocol ACE-536-MDS-001 - Cutoff Date: 26NOV2020
Proportion of sujects with Serious Adverse Event of Special Interest during week 1-24: Premalignant disorder - Subgroup analysis
Safety Population

Subgroup Level	Luspatercept (N=153) n/ N (%)	Placebo (N=76) n/ N (%)	Relative Risk (95% CI)	p-Value	p-value for interaction
Age					NC
<=64 years	0/ 29 (0.0)	0/ 16 (0.0)	NC		
65-74 years	1/ 72 (1.4)	1/ 29 (3.4)	NC		
>=75 years	0/ 52 (0.0)	0/ 31 (0.0)	NC		
Gender					NC
female	0/ 59 (0.0)	1/ 26 (3.8)	NC		
male	1/ 94 (1.1)	0/ 50 (0.0)	NC		
Race					NC
White	0/107 (0.0)	1/ 51 (2.0)	NC		
Not reported	1/ 44 (2.3)	0/ 24 (0.0)	NC		
Region					NC
North America	0/ 31 (0.0)	0/ 19 (0.0)	NC		
EMEA	1/122 (0.8)	1/ 57 (1.8)	NC		
MDS WHO classification					NC
MDS RARS	0/ 7 (0.0)	0/ 2 (0.0)	NC		
MDS RCMD	1/145 (0.7)	1/ 74 (1.4)	NC		
Time since initial diagnosis					NC
<= 2 years	0/ 40 (0.0)	0/ 19 (0.0)	NC		
>2 to 5 years	1/ 62 (1.6)	1/ 34 (2.9)	NC		
> 5 years	0/ 51 (0.0)	0/ 23 (0.0)	NC		
ECOG Performance Status					NC
0 or 1	1/145 (0.7)	0/ 65 (0.0)	NC		
2	0/ 8 (0.0)	1/ 11 (9.1)	NC		
RBC Transfusions/last 8 weeks					NC
< 6 units	0/ 75 (0.0)	0/ 30 (0.0)	NC		
>= 6 units	1/ 78 (1.3)	1/ 46 (2.2)	NC		
RBC Transfusions/last 8 weeks II					NC
< 4 units	0/ 28 (0.0)	0/ 11 (0.0)	NC		
>= 4 and < 6 units	0/ 47 (0.0)	0/ 19 (0.0)	NC		
>= 6 units	1/ 78 (1.3)	1/ 46 (2.2)	NC		
RBC Transfusions/8 weeks over 16 weeks					NC
< 6 units	0/ 87 (0.0)	0/ 43 (0.0)	NC		
>= 6 units	1/ 66 (1.5)	1/ 33 (3.0)	NC		
RBC Transfusions/8 weeks over 16 weeks II					NC
< 4 units	0/ 46 (0.0)	0/ 20 (0.0)	NC		
>= 4 and < 6 units	0/ 41 (0.0)	0/ 23 (0.0)	NC		
>= 6 units	1/ 66 (1.5)	1/ 33 (3.0)	NC		
IPSS-R risk					NC
Very Low	0/ 18 (0.0)	0/ 6 (0.0)	NC		
Low	1/109 (0.9)	0/ 57 (0.0)	NC		
Intermediate	0/ 25 (0.0)	1/ 13 (7.7)	NC		
Platelet count					NC
< 100 x 10^9/L	0/ 8 (0.0)	0/ 6 (0.0)	NC		
100-400 x 10^9/L	1/128 (0.8)	1/ 61 (1.6)	NC		
> 400 x 10^9/L	0/ 17 (0.0)	0/ 9 (0.0)	NC		
Renal status: Creatinine Clearance					NC
40 - <60 mL/min	0/ 33 (0.0)	0/ 12 (0.0)	NC		
>= 60 mL/min	1/113 (0.9)	1/ 62 (1.6)	NC		

CI and p-value for Relative risk, Odds ratio and risk difference are estimated using normal approximation.
p-Value for interaction from test for heterogeneity of the relative risks using Cochrane`s Q statistic.

Celgene Corporation
Luspatercept (ACE-536), Protocol ACE-536-MDS-001 - Cutoff Date: 26NOV2020
Proportion of sujects with Serious Adverse Event of Special Interest during week 1-24: Premalignant disorder - Subgroup analysis
Safety Population

Subgroup Level	Luspatercept (N=153) n/ N (%)	Placebo (N=76) n/ N (%)	Relative Risk (95% CI)	p-Value	p-value for interaction
Serum EPO					NC
< 100 U/L	0/ 51 (0.0)	0/ 31 (0.0)	NC		
100- < 200 U/L	0/ 37 (0.0)	0/ 19 (0.0)	NC		
200-500 U/L	0/ 43 (0.0)	0/ 15 (0.0)	NC		
> 500 U/L	1/ 21 (4.8)	1/ 11 (9.1)	NC		
SF3B1 mutation status					NC
Mutated	1/141 (0.7)	1/ 65 (1.5)	NC		
Non-mutated	0/ 12 (0.0)	0/ 10 (0.0)	NC		
Longest duration of prior ESA treatment					NC
< 6 months	0/ 48 (0.0)	1/ 20 (5.0)	NC		
6-12 months	0/ 34 (0.0)	0/ 9 (0.0)	NC		
>12-24 months	1/ 35 (2.9)	0/ 21 (0.0)	NC		
> 24 months	0/ 31 (0.0)	0/ 20 (0.0)	NC		

CI and p-value for Relative risk, Odds ratio and risk difference are estimated using normal approximation.
p-Value for interaction from test for heterogeneity of the relative risks using Cochrane`s Q statistic.

Celgene Corporation
Luspatercept (ACE-536), Protocol ACE-536-MDS-001 - Cutoff Date: 26NOV2020
Proportion of sujects with Severe Adverse Event (CTCAE >=3) of Special Interest during week 1-24: Premalignant disorder
Safety Population

	Luspatercept (N=153)	Placebo (N=76)
Number of subjects with events, n (%)	0 (0.0)	0 (0.0)
Stratified analysis		
Relative Risk (95% CI)	NE	
p-value		
Odds Ratio (95% CI)	NE	
Risk Difference (95% CI)	NE	
Unstratified analysis		
Relative Risk (95% CI)	NE	
p-value		
Odds Ratio (95% CI)	NE	
Risk Difference (95% CI)	NE	

Stratification factors: RBC transfusion (>= 6 units vs. < 6 units of RBC per 8 weeks) and baseline IPSS-R (Very low or low, vs. Intermediate).
CI and p-value for Relative risk, Odds ratio and risk difference are estimated using normal approximation.

Celgene Corporation
Luspatercept (ACE-536), Protocol ACE-536-MDS-001 - Cutoff Date: 26NOV2020
Proportion of sujects with Severe Adverse Event (CTCAE >=3) of Special Interest during week 1-24: Premalignant disorder - Subgroup analysis
Safety Population

Subgroup Level	Luspatercept (N=153) n/ N (%)	Placebo (N=76) n/ N (%)	Relative Risk (95% CI)	p-Value	p-value for interaction
Age					NC
<=64 years	0/ 29 (0.0)	0/ 16 (0.0)	NC		
65-74 years	0/ 72 (0.0)	0/ 29 (0.0)	NC		
>=75 years	0/ 52 (0.0)	0/ 31 (0.0)	NC		
Gender					NC
female	0/ 59 (0.0)	0/ 26 (0.0)	NC		
male	0/ 94 (0.0)	0/ 50 (0.0)	NC		
Race					NC
White	0/107 (0.0)	0/ 51 (0.0)	NC		
Not reported	0/ 44 (0.0)	0/ 24 (0.0)	NC		
Region					NC
North America	0/ 31 (0.0)	0/ 19 (0.0)	NC		
EMEA	0/122 (0.0)	0/ 57 (0.0)	NC		
MDS WHO classification					NC
MDS RARS	0/ 7 (0.0)	0/ 2 (0.0)	NC		
MDS RCMD	0/145 (0.0)	0/ 74 (0.0)	NC		
Time since initial diagnosis					NC
<= 2 years	0/ 40 (0.0)	0/ 19 (0.0)	NC		
>2 to 5 years	0/ 62 (0.0)	0/ 34 (0.0)	NC		
> 5 years	0/ 51 (0.0)	0/ 23 (0.0)	NC		
ECOG Performance Status					NC
0 or 1	0/145 (0.0)	0/ 65 (0.0)	NC		
2	0/ 8 (0.0)	0/ 11 (0.0)	NC		
RBC Transfusions/last 8 weeks					NC
< 6 units	0/ 75 (0.0)	0/ 30 (0.0)	NC		
>= 6 units	0/ 78 (0.0)	0/ 46 (0.0)	NC		
RBC Transfusions/last 8 weeks II					NC
< 4 units	0/ 28 (0.0)	0/ 11 (0.0)	NC		
>= 4 and < 6 units	0/ 47 (0.0)	0/ 19 (0.0)	NC		
>= 6 units	0/ 78 (0.0)	0/ 46 (0.0)	NC		
RBC Transfusions/8 weeks over 16 weeks					NC
< 6 units	0/ 87 (0.0)	0/ 43 (0.0)	NC		
>= 6 units	0/ 66 (0.0)	0/ 33 (0.0)	NC		
RBC Transfusions/8 weeks over 16 weeks II					NC
< 4 units	0/ 46 (0.0)	0/ 20 (0.0)	NC		
>= 4 and < 6 units	0/ 41 (0.0)	0/ 23 (0.0)	NC		
>= 6 units	0/ 66 (0.0)	0/ 33 (0.0)	NC		
IPSS-R risk					NC
Very Low	0/ 18 (0.0)	0/ 6 (0.0)	NC		
Low	0/109 (0.0)	0/ 57 (0.0)	NC		
Intermediate	0/ 25 (0.0)	0/ 13 (0.0)	NC		
Platelet count					NC
< 100 x 10^9/L	0/ 8 (0.0)	0/ 6 (0.0)	NC		
100-400 x 10^9/L	0/128 (0.0)	0/ 61 (0.0)	NC		
> 400 x 10^9/L	0/ 17 (0.0)	0/ 9 (0.0)	NC		
Renal status: Creatinine Clearance					NC
40 - <60 mL/min	0/ 33 (0.0)	0/ 12 (0.0)	NC		
>= 60 mL/min	0/113 (0.0)	0/ 62 (0.0)	NC		

CI and p-value for Relative risk, Odds ratio and risk difference are estimated using normal approximation.
p-Value for interaction from test for heterogeneity of the relative risks using Cochrane`s Q statistic.

Celgene Corporation
Luspatercept (ACE-536), Protocol ACE-536-MDS-001 - Cutoff Date: 26NOV2020
Proportion of sujects with Severe Adverse Event (CTCAE >=3) of Special Interest during week 1-24: Premalignant disorder - Subgroup analysis
Safety Population

Subgroup Level	Luspatercept (N=153) n/ N (%)	Placebo (N=76) n/ N (%)	Relative Risk (95% CI)	p-Value	p-value for interaction
Serum EPO					NC
< 100 U/L	0/ 51 (0.0)	0/ 31 (0.0)	NC		
100- < 200 U/L	0/ 37 (0.0)	0/ 19 (0.0)	NC		
200-500 U/L	0/ 43 (0.0)	0/ 15 (0.0)	NC		
> 500 U/L	0/ 21 (0.0)	0/ 11 (0.0)	NC		
SF3B1 mutation status					NC
Mutated	0/141 (0.0)	0/ 65 (0.0)	NC		
Non-mutated	0/ 12 (0.0)	0/ 10 (0.0)	NC		
Longest duration of prior ESA treatment					NC
< 6 months	0/ 48 (0.0)	0/ 20 (0.0)	NC		
6-12 months	0/ 34 (0.0)	0/ 9 (0.0)	NC		
>12-24 months	0/ 35 (0.0)	0/ 21 (0.0)	NC		
> 24 months	0/ 31 (0.0)	0/ 20 (0.0)	NC		

CI and p-value for Relative risk, Odds ratio and risk difference are estimated using normal approximation.
p-Value for interaction from test for heterogeneity of the relative risks using Cochrane`s Q statistic.

Celgene Corporation
Luspatercept (ACE-536), Protocol ACE-536-MDS-001 - Cutoff Date: 26NOV2020
Proportion of sujects with Adverse Event of Special Interest during week 1-24: Malignancy
Safety Population

	Luspatercept (N=153)	Placebo (N=76)
Number of subjects with events, n (%)	4 (2.6)	1 (1.3)
Stratified analysis		
Relative Risk (95% CI)	2.15 (0.25, 18.12)	
p-value	0.483	
Odds Ratio (95% CI)	2.19 (0.24, 19.79)	
Risk Difference (95% CI)	1.50 (-2.15, 5.15)	
Unstratified analysis		
Relative Risk (95% CI)	1.99 (0.23, 17.47)	
p-value	0.536	
Odds Ratio (95% CI)	2.01 (0.22, 18.33)	
Risk Difference (95% CI)	1.30 (-2.30, 4.90)	

Stratification factors: RBC transfusion (>= 6 units vs. < 6 units of RBC per 8 weeks) and baseline IPSS-R (Very low or low, vs. Intermediate).
CI and p-value for Relative risk, Odds ratio and risk difference are estimated using normal approximation.

Celgene Corporation
Luspatercept (ACE-536), Protocol ACE-536-MDS-001 - Cutoff Date: 26NOV2020
Proportion of sujects with Adverse Event of Special Interest during week 1-24: Malignancy - Subgroup analysis
Safety Population

Subgroup Level	Luspatercept (N=153) n/ N (%)	Placebo (N=76) n/ N (%)	Relative Risk (95% CI)	p-Value	p-value for interaction
Age					NC
<=64 years	0/ 29 (0.0)	0/ 16 (0.0)	NC		
65-74 years	1/ 72 (1.4)	1/ 29 (3.4)	NC		
>=75 years	3/ 52 (5.8)	0/ 31 (0.0)	NC		
Gender					NC
female	1/ 59 (1.7)	1/ 26 (3.8)	NC		
male	3/ 94 (3.2)	0/ 50 (0.0)	NC		
Race					NC
White	4/107 (3.7)	0/ 51 (0.0)	NC		
Not reported	0/ 44 (0.0)	1/ 24 (4.2)	NC		
Region					NC
North America	3/ 31 (9.7)	0/ 19 (0.0)	NC		
EMEA	1/122 (0.8)	1/ 57 (1.8)	NC		
MDS WHO classification					NC
MDS RARS	0/ 7 (0.0)	0/ 2 (0.0)	NC		
MDS RCMD	4/145 (2.8)	1/ 74 (1.4)	NC		
Time since initial diagnosis					NC
<= 2 years	1/ 40 (2.5)	1/ 19 (5.3)	NC		
>2 to 5 years	1/ 62 (1.6)	0/ 34 (0.0)	NC		
> 5 years	2/ 51 (3.9)	0/ 23 (0.0)	NC		
ECOG Performance Status					NC
0 or 1	4/145 (2.8)	1/ 65 (1.5)	NC		
2	0/ 8 (0.0)	0/ 11 (0.0)	NC		
RBC Transfusions/last 8 weeks					NC
< 6 units	2/ 75 (2.7)	1/ 30 (3.3)	NC		
>= 6 units	2/ 78 (2.6)	0/ 46 (0.0)	NC		
RBC Transfusions/last 8 weeks II					NC
< 4 units	1/ 28 (3.6)	1/ 11 (9.1)	NC		
>= 4 and < 6 units	1/ 47 (2.1)	0/ 19 (0.0)	NC		
>= 6 units	2/ 78 (2.6)	0/ 46 (0.0)	NC		
RBC Transfusions/8 weeks over 16 weeks					NC
< 6 units	3/ 87 (3.4)	1/ 43 (2.3)	NC		
>= 6 units	1/ 66 (1.5)	0/ 33 (0.0)	NC		
RBC Transfusions/8 weeks over 16 weeks II					NC
< 4 units	1/ 46 (2.2)	1/ 20 (5.0)	NC		
>= 4 and < 6 units	2/ 41 (4.9)	0/ 23 (0.0)	NC		
>= 6 units	1/ 66 (1.5)	0/ 33 (0.0)	NC		
IPSS-R risk					NC
Very Low	0/ 18 (0.0)	0/ 6 (0.0)	NC		
Low	3/109 (2.8)	1/ 57 (1.8)	NC		
Intermediate	1/ 25 (4.0)	0/ 13 (0.0)	NC		
Platelet count					NC
< 100 x 10^9/L	0/ 8 (0.0)	0/ 6 (0.0)	NC		
100-400 x 10^9/L	4/128 (3.1)	0/ 61 (0.0)	NC		
> 400 x 10^9/L	0/ 17 (0.0)	1/ 9 (11.1)	NC		
Renal status: Creatinine Clearance					NC
40 - <60 mL/min	1/ 33 (3.0)	0/ 12 (0.0)	NC		
>= 60 mL/min	3/113 (2.7)	1/ 62 (1.6)	NC		

CI and p-value for Relative risk, Odds ratio and risk difference are estimated using normal approximation.
p-Value for interaction from test for heterogeneity of the relative risks using Cochrane`s Q statistic.

Celgene Corporation
Luspatercept (ACE-536), Protocol ACE-536-MDS-001 - Cutoff Date: 26NOV2020
Proportion of sujects with Adverse Event of Special Interest during week 1-24: Malignancy - Subgroup analysis
Safety Population

Subgroup Level	Luspatercept (N=153) n/ N (%)	Placebo (N=76) n/ N (%)	Relative Risk (95% CI)	p-Value	p-value for interaction
Serum EPO					NC
< 100 U/L	1/ 51 (2.0)	1/ 31 (3.2)	NC		
100- < 200 U/L	1/ 37 (2.7)	0/ 19 (0.0)	NC		
200-500 U/L	2/ 43 (4.7)	0/ 15 (0.0)	NC		
> 500 U/L	0/ 21 (0.0)	0/ 11 (0.0)	NC		
SF3B1 mutation status					NC
Mutated	4/141 (2.8)	1/ 65 (1.5)	NC		
Non-mutated	0/ 12 (0.0)	0/ 10 (0.0)	NC		
Longest duration of prior ESA treatment					NC
< 6 months	0/ 48 (0.0)	1/ 20 (5.0)	NC		
6-12 months	2/ 34 (5.9)	0/ 9 (0.0)	NC		
>12-24 months	1/ 35 (2.9)	0/ 21 (0.0)	NC		
> 24 months	0/ 31 (0.0)	0/ 20 (0.0)	NC		

CI and p-value for Relative risk, Odds ratio and risk difference are estimated using normal approximation.
p-Value for interaction from test for heterogeneity of the relative risks using Cochrane`s Q statistic.

Celgene Corporation
Luspatercept (ACE-536), Protocol ACE-536-MDS-001 - Cutoff Date: 26NOV2020
Proportion of sujects with Serious Adverse Event of Special Interest during week 1-24: Malignancy
Safety Population

	Luspatercept (N=153)	Placebo (N=76)
Number of subjects with events, n (%)	4 (2.6)	1 (1.3)
Stratified analysis		
Relative Risk (95% CI)	2.15 (0.25, 18.12)	
p-value	0.483	
Odds Ratio (95% CI)	2.19 (0.24, 19.79)	
Risk Difference (95% CI)	1.50 (-2.15, 5.15)	
Unstratified analysis		
Relative Risk (95% CI)	1.99 (0.23, 17.47)	
p-value	0.536	
Odds Ratio (95% CI)	2.01 (0.22, 18.33)	
Risk Difference (95% CI)	1.30 (-2.30, 4.90)	

Stratification factors: RBC transfusion (>= 6 units vs. < 6 units of RBC per 8 weeks) and baseline IPSS-R (Very low or low, vs. Intermediate).
CI and p-value for Relative risk, Odds ratio and risk difference are estimated using normal approximation.

Celgene Corporation
Luspatercept (ACE-536), Protocol ACE-536-MDS-001 - Cutoff Date: 26NOV2020
Proportion of sujects with Serious Adverse Event of Special Interest during week 1-24: Malignancy - Subgroup analysis
Safety Population

Subgroup Level	Luspatercept (N=153) n/ N (%)	Placebo (N=76) n/ N (%)	Relative Risk (95% CI)	p-Value	p-value for interaction
Age					NC
<=64 years	0/ 29 (0.0)	0/ 16 (0.0)	NC		
65-74 years	1/ 72 (1.4)	1/ 29 (3.4)	NC		
>=75 years	3/ 52 (5.8)	0/ 31 (0.0)	NC		
Gender					NC
female	1/ 59 (1.7)	1/ 26 (3.8)	NC		
male	3/ 94 (3.2)	0/ 50 (0.0)	NC		
Race					NC
White	4/107 (3.7)	0/ 51 (0.0)	NC		
Not reported	0/ 44 (0.0)	1/ 24 (4.2)	NC		
Region					NC
North America	3/ 31 (9.7)	0/ 19 (0.0)	NC		
EMEA	1/122 (0.8)	1/ 57 (1.8)	NC		
MDS WHO classification					NC
MDS RARS	0/ 7 (0.0)	0/ 2 (0.0)	NC		
MDS RCMD	4/145 (2.8)	1/ 74 (1.4)	NC		
Time since initial diagnosis					NC
<= 2 years	1/ 40 (2.5)	1/ 19 (5.3)	NC		
>2 to 5 years	1/ 62 (1.6)	0/ 34 (0.0)	NC		
> 5 years	2/ 51 (3.9)	0/ 23 (0.0)	NC		
ECOG Performance Status					NC
0 or 1	4/145 (2.8)	1/ 65 (1.5)	NC		
2	0/ 8 (0.0)	0/ 11 (0.0)	NC		
RBC Transfusions/last 8 weeks					NC
< 6 units	2/ 75 (2.7)	1/ 30 (3.3)	NC		
>= 6 units	2/ 78 (2.6)	0/ 46 (0.0)	NC		
RBC Transfusions/last 8 weeks II					NC
< 4 units	1/ 28 (3.6)	1/ 11 (9.1)	NC		
>= 4 and < 6 units	1/ 47 (2.1)	0/ 19 (0.0)	NC		
>= 6 units	2/ 78 (2.6)	0/ 46 (0.0)	NC		
RBC Transfusions/8 weeks over 16 weeks					NC
< 6 units	3/ 87 (3.4)	1/ 43 (2.3)	NC		
>= 6 units	1/ 66 (1.5)	0/ 33 (0.0)	NC		
RBC Transfusions/8 weeks over 16 weeks II					NC
< 4 units	1/ 46 (2.2)	1/ 20 (5.0)	NC		
>= 4 and < 6 units	2/ 41 (4.9)	0/ 23 (0.0)	NC		
>= 6 units	1/ 66 (1.5)	0/ 33 (0.0)	NC		
IPSS-R risk					NC
Very Low	0/ 18 (0.0)	0/ 6 (0.0)	NC		
Low	3/109 (2.8)	1/ 57 (1.8)	NC		
Intermediate	1/ 25 (4.0)	0/ 13 (0.0)	NC		
Platelet count					NC
< 100 x 10^9/L	0/ 8 (0.0)	0/ 6 (0.0)	NC		
100-400 x 10^9/L	4/128 (3.1)	0/ 61 (0.0)	NC		
> 400 x 10^9/L	0/ 17 (0.0)	1/ 9 (11.1)	NC		
Renal status: Creatinine Clearance					NC
40 - <60 mL/min	1/ 33 (3.0)	0/ 12 (0.0)	NC		
>= 60 mL/min	3/113 (2.7)	1/ 62 (1.6)	NC		

CI and p-value for Relative risk, Odds ratio and risk difference are estimated using normal approximation.
p-Value for interaction from test for heterogeneity of the relative risks using Cochrane`s Q statistic.

Celgene Corporation
Luspatercept (ACE-536), Protocol ACE-536-MDS-001 - Cutoff Date: 26NOV2020
Proportion of sujects with Serious Adverse Event of Special Interest during week 1-24: Malignancy - Subgroup analysis
Safety Population

Subgroup Level	Luspatercept (N=153) n/ N (%)	Placebo (N=76) n/ N (%)	Relative Risk (95% CI)	p-Value	p-value for interaction
Serum EPO					NC
< 100 U/L	1/ 51 (2.0)	1/ 31 (3.2)	NC		
100- < 200 U/L	1/ 37 (2.7)	0/ 19 (0.0)	NC		
200-500 U/L	2/ 43 (4.7)	0/ 15 (0.0)	NC		
> 500 U/L	0/ 21 (0.0)	0/ 11 (0.0)	NC		
SF3B1 mutation status					NC
Mutated	4/141 (2.8)	1/ 65 (1.5)	NC		
Non-mutated	0/ 12 (0.0)	0/ 10 (0.0)	NC		
Longest duration of prior ESA treatment					NC
< 6 months	0/ 48 (0.0)	1/ 20 (5.0)	NC		
6-12 months	2/ 34 (5.9)	0/ 9 (0.0)	NC		
>12-24 months	1/ 35 (2.9)	0/ 21 (0.0)	NC		
> 24 months	0/ 31 (0.0)	0/ 20 (0.0)	NC		

CI and p-value for Relative risk, Odds ratio and risk difference are estimated using normal approximation.
p-Value for interaction from test for heterogeneity of the relative risks using Cochrane`s Q statistic.

Celgene Corporation
Luspatercept (ACE-536), Protocol ACE-536-MDS-001 - Cutoff Date: 26NOV2020
Proportion of sujects with Severe Adverse Event (CTCAE >=3) of Special Interest during week 1-24: Malignancy
Safety Population

	Luspatercept (N=153)	Placebo (N=76)
Number of subjects with events, n (%)	2 (1.3)	1 (1.3)
Stratified analysis		
Relative Risk (95% CI)	1.12 (0.11, 11.29)	
p-value	0.924	
Odds Ratio (95% CI)	1.12 (0.10, 12.09)	
Risk Difference (95% CI)	0.16 (-3.04, 3.35)	
Unstratified analysis		
Relative Risk (95% CI)	0.99 (0.09, 10.78)	
p-value	0.996	
Odds Ratio (95% CI)	0.99 (0.09, 11.13)	
Risk Difference (95% CI)	-0.01 (-3.14, 3.12)	

Stratification factors: RBC transfusion (>= 6 units vs. < 6 units of RBC per 8 weeks) and baseline IPSS-R (Very low or low, vs. Intermediate).
CI and p-value for Relative risk, Odds ratio and risk difference are estimated using normal approximation.

Celgene Corporation
Luspatercept (ACE-536), Protocol ACE-536-MDS-001 - Cutoff Date: 26NOV2020
Proportion of sujects with Severe Adverse Event (CTCAE >=3) of Special Interest during week 1-24: Malignancy - Subgroup analysis
Safety Population

Subgroup Level	Luspatercept (N=153) n/ N (%)	Placebo (N=76) n/ N (%)	Relative Risk (95% CI)	p-Value	p-value for interaction
Age					NC
<=64 years	0/ 29 (0.0)	0/ 16 (0.0)	NC		
65-74 years	1/ 72 (1.4)	1/ 29 (3.4)	NC		
>=75 years	1/ 52 (1.9)	0/ 31 (0.0)	NC		
Gender					NC
female	0/ 59 (0.0)	1/ 26 (3.8)	NC		
male	2/ 94 (2.1)	0/ 50 (0.0)	NC		
Race					NC
White	2/107 (1.9)	0/ 51 (0.0)	NC		
Not reported	0/ 44 (0.0)	1/ 24 (4.2)	NC		
Region					NC
North America	1/ 31 (3.2)	0/ 19 (0.0)	NC		
EMEA	1/122 (0.8)	1/ 57 (1.8)	NC		
MDS WHO classification					NC
MDS RARS	0/ 7 (0.0)	0/ 2 (0.0)	NC		
MDS RCMD	2/145 (1.4)	1/ 74 (1.4)	NC		
Time since initial diagnosis					NC
<= 2 years	0/ 40 (0.0)	1/ 19 (5.3)	NC		
>2 to 5 years	1/ 62 (1.6)	0/ 34 (0.0)	NC		
> 5 years	1/ 51 (2.0)	0/ 23 (0.0)	NC		
ECOG Performance Status					NC
0 or 1	2/145 (1.4)	1/ 65 (1.5)	NC		
2	0/ 8 (0.0)	0/ 11 (0.0)	NC		
RBC Transfusions/last 8 weeks					NC
< 6 units	0/ 75 (0.0)	1/ 30 (3.3)	NC		
>= 6 units	2/ 78 (2.6)	0/ 46 (0.0)	NC		
RBC Transfusions/last 8 weeks II					NC
< 4 units	0/ 28 (0.0)	1/ 11 (9.1)	NC		
>= 4 and < 6 units	0/ 47 (0.0)	0/ 19 (0.0)	NC		
>= 6 units	2/ 78 (2.6)	0/ 46 (0.0)	NC		
RBC Transfusions/8 weeks over 16 weeks					NC
< 6 units	1/ 87 (1.1)	1/ 43 (2.3)	NC		
>= 6 units	1/ 66 (1.5)	0/ 33 (0.0)	NC		
RBC Transfusions/8 weeks over 16 weeks II					NC
< 4 units	0/ 46 (0.0)	1/ 20 (5.0)	NC		
>= 4 and < 6 units	1/ 41 (2.4)	0/ 23 (0.0)	NC		
>= 6 units	1/ 66 (1.5)	0/ 33 (0.0)	NC		
IPSS-R risk					NC
Very Low	0/ 18 (0.0)	0/ 6 (0.0)	NC		
Low	1/109 (0.9)	1/ 57 (1.8)	NC		
Intermediate	1/ 25 (4.0)	0/ 13 (0.0)	NC		
Platelet count					NC
< 100 x 10^9/L	0/ 8 (0.0)	0/ 6 (0.0)	NC		
100-400 x 10^9/L	2/128 (1.6)	0/ 61 (0.0)	NC		
> 400 x 10^9/L	0/ 17 (0.0)	1/ 9 (11.1)	NC		
Renal status: Creatinine Clearance					NC
40 - <60 mL/min	0/ 33 (0.0)	0/ 12 (0.0)	NC		
>= 60 mL/min	2/113 (1.8)	1/ 62 (1.6)	NC		

CI and p-value for Relative risk, Odds ratio and risk difference are estimated using normal approximation.
p-Value for interaction from test for heterogeneity of the relative risks using Cochrane`s Q statistic.

Celgene Corporation
Luspatercept (ACE-536), Protocol ACE-536-MDS-001 - Cutoff Date: 26NOV2020
Proportion of sujects with Severe Adverse Event (CTCAE >=3) of Special Interest during week 1-24: Malignancy - Subgroup analysis
Safety Population

Subgroup Level	Luspatercept (N=153) n/ N (%)	Placebo (N=76) n/ N (%)	Relative Risk (95% CI)	p-Value	p-value for interaction
Serum EPO					NC
< 100 U/L	1/ 51 (2.0)	1/ 31 (3.2)	NC		
100- < 200 U/L	0/ 37 (0.0)	0/ 19 (0.0)	NC		
200-500 U/L	1/ 43 (2.3)	0/ 15 (0.0)	NC		
> 500 U/L	0/ 21 (0.0)	0/ 11 (0.0)	NC		
SF3B1 mutation status					NC
Mutated	2/141 (1.4)	1/ 65 (1.5)	NC		
Non-mutated	0/ 12 (0.0)	0/ 10 (0.0)	NC		
Longest duration of prior ESA treatment					NC
< 6 months	0/ 48 (0.0)	1/ 20 (5.0)	NC		
6-12 months	0/ 34 (0.0)	0/ 9 (0.0)	NC		
>12-24 months	1/ 35 (2.9)	0/ 21 (0.0)	NC		
> 24 months	0/ 31 (0.0)	0/ 20 (0.0)	NC		

CI and p-value for Relative risk, Odds ratio and risk difference are estimated using normal approximation.
p-Value for interaction from test for heterogeneity of the relative risks using Cochrane`s Q statistic.

Celgene Corporation
Luspatercept (ACE-536), Protocol ACE-536-MDS-001 - Cutoff Date: 26NOV2020
Proportion of sujects with Adverse Event of Special Interest during week 1-24: Progression to high risk MDS
Safety Population

	Luspatercept (N=153)	Placebo (N=76)
Number of subjects with events, n (%)	0 (0.0)	1 (1.3)
Stratified analysis		
Relative Risk (95% CI)	NE	
p-value		
Odds Ratio (95% CI)	NE	
Risk Difference (95% CI)	-1.19 (-3.63, 1.25)	
Unstratified analysis		
Relative Risk (95% CI)	NE	
p-value		
Odds Ratio (95% CI)	NE	
Risk Difference (95% CI)	-1.32 (-3.88, 1.25)	

Stratification factors: RBC transfusion (>= 6 units vs. < 6 units of RBC per 8 weeks) and baseline IPSS-R (Very low or low, vs. Intermediate).
CI and p-value for Relative risk, Odds ratio and risk difference are estimated using normal approximation.

Celgene Corporation
Luspatercept (ACE-536), Protocol ACE-536-MDS-001 - Cutoff Date: 26NOV2020
Proportion of sujects with Adverse Event of Special Interest during week 1-24: Progression to high risk MDS - Subgroup analysis
Safety Population

Subgroup Level	Luspatercept (N=153) n/ N (%)	Placebo (N=76) n/ N (%)	Relative Risk (95% CI)	p-Value	p-value for interaction
Age					NC
<=64 years	0/ 29 (0.0)	0/ 16 (0.0)	NC		
65-74 years	0/ 72 (0.0)	1/ 29 (3.4)	NC		
>=75 years	0/ 52 (0.0)	0/ 31 (0.0)	NC		
Gender					NC
female	0/ 59 (0.0)	1/ 26 (3.8)	NC		
male	0/ 94 (0.0)	0/ 50 (0.0)	NC		
Race					NC
White	0/107 (0.0)	1/ 51 (2.0)	NC		
Not reported	0/ 44 (0.0)	0/ 24 (0.0)	NC		
Region					NC
North America	0/ 31 (0.0)	0/ 19 (0.0)	NC		
EMEA	0/122 (0.0)	1/ 57 (1.8)	NC		
MDS WHO classification					NC
MDS RARS	0/ 7 (0.0)	0/ 2 (0.0)	NC		
MDS RCMD	0/145 (0.0)	1/ 74 (1.4)	NC		
Time since initial diagnosis					NC
<= 2 years	0/ 40 (0.0)	0/ 19 (0.0)	NC		
>2 to 5 years	0/ 62 (0.0)	1/ 34 (2.9)	NC		
> 5 years	0/ 51 (0.0)	0/ 23 (0.0)	NC		
ECOG Performance Status					NC
0 or 1	0/145 (0.0)	0/ 65 (0.0)	NC		
2	0/ 8 (0.0)	1/ 11 (9.1)	NC		
RBC Transfusions/last 8 weeks					NC
< 6 units	0/ 75 (0.0)	0/ 30 (0.0)	NC		
>= 6 units	0/ 78 (0.0)	1/ 46 (2.2)	NC		
RBC Transfusions/last 8 weeks II					NC
< 4 units	0/ 28 (0.0)	0/ 11 (0.0)	NC		
>= 4 and < 6 units	0/ 47 (0.0)	0/ 19 (0.0)	NC		
>= 6 units	0/ 78 (0.0)	1/ 46 (2.2)	NC		
RBC Transfusions/8 weeks over 16 weeks					NC
< 6 units	0/ 87 (0.0)	0/ 43 (0.0)	NC		
>= 6 units	0/ 66 (0.0)	1/ 33 (3.0)	NC		
RBC Transfusions/8 weeks over 16 weeks II					NC
< 4 units	0/ 46 (0.0)	0/ 20 (0.0)	NC		
>= 4 and < 6 units	0/ 41 (0.0)	0/ 23 (0.0)	NC		
>= 6 units	0/ 66 (0.0)	1/ 33 (3.0)	NC		
IPSS-R risk					NC
Very Low	0/ 18 (0.0)	0/ 6 (0.0)	NC		
Low	0/109 (0.0)	0/ 57 (0.0)	NC		
Intermediate	0/ 25 (0.0)	1/ 13 (7.7)	NC		
Platelet count					NC
< 100 x 10^9/L	0/ 8 (0.0)	0/ 6 (0.0)	NC		
100-400 x 10^9/L	0/128 (0.0)	1/ 61 (1.6)	NC		
> 400 x 10^9/L	0/ 17 (0.0)	0/ 9 (0.0)	NC		
Renal status: Creatinine Clearance					NC
40 - <60 mL/min	0/ 33 (0.0)	0/ 12 (0.0)	NC		
>= 60 mL/min	0/113 (0.0)	1/ 62 (1.6)	NC		

CI and p-value for Relative risk, Odds ratio and risk difference are estimated using normal approximation.
p-Value for interaction from test for heterogeneity of the relative risks using Cochrane`s Q statistic.

Celgene Corporation
Luspatercept (ACE-536), Protocol ACE-536-MDS-001 - Cutoff Date: 26NOV2020
Proportion of sujects with Adverse Event of Special Interest during week 1-24: Progression to high risk MDS - Subgroup analysis
Safety Population

Subgroup Level	Luspatercept (N=153) n/ N (%)	Placebo (N=76) n/ N (%)	Relative Risk (95% CI)	p-Value	p-value for interaction
Serum EPO					NC
< 100 U/L	0/ 51 (0.0)	0/ 31 (0.0)	NC		
100- < 200 U/L	0/ 37 (0.0)	0/ 19 (0.0)	NC		
200-500 U/L	0/ 43 (0.0)	0/ 15 (0.0)	NC		
> 500 U/L	0/ 21 (0.0)	1/ 11 (9.1)	NC		
SF3B1 mutation status					NC
Mutated	0/141 (0.0)	1/ 65 (1.5)	NC		
Non-mutated	0/ 12 (0.0)	0/ 10 (0.0)	NC		
Longest duration of prior ESA treatment					NC
< 6 months	0/ 48 (0.0)	1/ 20 (5.0)	NC		
6-12 months	0/ 34 (0.0)	0/ 9 (0.0)	NC		
>12-24 months	0/ 35 (0.0)	0/ 21 (0.0)	NC		
> 24 months	0/ 31 (0.0)	0/ 20 (0.0)	NC		

CI and p-value for Relative risk, Odds ratio and risk difference are estimated using normal approximation.
p-Value for interaction from test for heterogeneity of the relative risks using Cochrane`s Q statistic.

Celgene Corporation
Luspatercept (ACE-536), Protocol ACE-536-MDS-001 - Cutoff Date: 26NOV2020
Proportion of sujects with Serious Adverse Event of Special Interest during week 1-24: Progression to high risk MDS
Safety Population

	Luspatercept (N=153)	Placebo (N=76)
Number of subjects with events, n (%)	0 (0.0)	1 (1.3)
Stratified analysis		
Relative Risk (95% CI)	NE	
p-value		
Odds Ratio (95% CI)	NE	
Risk Difference (95% CI)	-1.19 (-3.63, 1.25)	
Unstratified analysis		
Relative Risk (95% CI)	NE	
p-value		
Odds Ratio (95% CI)	NE	
Risk Difference (95% CI)	-1.32 (-3.88, 1.25)	

Stratification factors: RBC transfusion (>= 6 units vs. < 6 units of RBC per 8 weeks) and baseline IPSS-R (Very low or low, vs. Intermediate).
CI and p-value for Relative risk, Odds ratio and risk difference are estimated using normal approximation.

Celgene Corporation
Luspatercept (ACE-536), Protocol ACE-536-MDS-001 - Cutoff Date: 26NOV2020
Proportion of sujects with Serious Adverse Event of Special Interest during week 1-24: Progression to high risk MDS - Subgroup analysis
Safety Population

Subgroup Level	Luspatercept (N=153) n/ N (%)	Placebo (N=76) n/ N (%)	Relative Risk (95% CI)	p-Value	p-value for interaction
Age					NC
<=64 years	0/ 29 (0.0)	0/ 16 (0.0)	NC		
65-74 years	0/ 72 (0.0)	1/ 29 (3.4)	NC		
>=75 years	0/ 52 (0.0)	0/ 31 (0.0)	NC		
Gender					NC
female	0/ 59 (0.0)	1/ 26 (3.8)	NC		
male	0/ 94 (0.0)	0/ 50 (0.0)	NC		
Race					NC
White	0/107 (0.0)	1/ 51 (2.0)	NC		
Not reported	0/ 44 (0.0)	0/ 24 (0.0)	NC		
Region					NC
North America	0/ 31 (0.0)	0/ 19 (0.0)	NC		
EMEA	0/122 (0.0)	1/ 57 (1.8)	NC		
MDS WHO classification					NC
MDS RARS	0/ 7 (0.0)	0/ 2 (0.0)	NC		
MDS RCMD	0/145 (0.0)	1/ 74 (1.4)	NC		
Time since initial diagnosis					NC
<= 2 years	0/ 40 (0.0)	0/ 19 (0.0)	NC		
>2 to 5 years	0/ 62 (0.0)	1/ 34 (2.9)	NC		
> 5 years	0/ 51 (0.0)	0/ 23 (0.0)	NC		
ECOG Performance Status					NC
0 or 1	0/145 (0.0)	0/ 65 (0.0)	NC		
2	0/ 8 (0.0)	1/ 11 (9.1)	NC		
RBC Transfusions/last 8 weeks					NC
< 6 units	0/ 75 (0.0)	0/ 30 (0.0)	NC		
>= 6 units	0/ 78 (0.0)	1/ 46 (2.2)	NC		
RBC Transfusions/last 8 weeks II					NC
< 4 units	0/ 28 (0.0)	0/ 11 (0.0)	NC		
>= 4 and < 6 units	0/ 47 (0.0)	0/ 19 (0.0)	NC		
>= 6 units	0/ 78 (0.0)	1/ 46 (2.2)	NC		
RBC Transfusions/8 weeks over 16 weeks					NC
< 6 units	0/ 87 (0.0)	0/ 43 (0.0)	NC		
>= 6 units	0/ 66 (0.0)	1/ 33 (3.0)	NC		
RBC Transfusions/8 weeks over 16 weeks II					NC
< 4 units	0/ 46 (0.0)	0/ 20 (0.0)	NC		
>= 4 and < 6 units	0/ 41 (0.0)	0/ 23 (0.0)	NC		
>= 6 units	0/ 66 (0.0)	1/ 33 (3.0)	NC		
IPSS-R risk					NC
Very Low	0/ 18 (0.0)	0/ 6 (0.0)	NC		
Low	0/109 (0.0)	0/ 57 (0.0)	NC		
Intermediate	0/ 25 (0.0)	1/ 13 (7.7)	NC		
Platelet count					NC
< 100 x 10^9/L	0/ 8 (0.0)	0/ 6 (0.0)	NC		
100-400 x 10^9/L	0/128 (0.0)	1/ 61 (1.6)	NC		
> 400 x 10^9/L	0/ 17 (0.0)	0/ 9 (0.0)	NC		
Renal status: Creatinine Clearance					NC
40 - <60 mL/min	0/ 33 (0.0)	0/ 12 (0.0)	NC		
>= 60 mL/min	0/113 (0.0)	1/ 62 (1.6)	NC		

CI and p-value for Relative risk, Odds ratio and risk difference are estimated using normal approximation.
p-Value for interaction from test for heterogeneity of the relative risks using Cochrane`s Q statistic.

Celgene Corporation
Luspatercept (ACE-536), Protocol ACE-536-MDS-001 - Cutoff Date: 26NOV2020
Proportion of sujects with Serious Adverse Event of Special Interest during week 1-24: Progression to high risk MDS - Subgroup analysis
Safety Population

Subgroup Level	Luspatercept (N=153) n/ N (%)	Placebo (N=76) n/ N (%)	Relative Risk (95% CI)	p-Value	p-value for interaction
Serum EPO					NC
< 100 U/L	0/ 51 (0.0)	0/ 31 (0.0)	NC		
100- < 200 U/L	0/ 37 (0.0)	0/ 19 (0.0)	NC		
200-500 U/L	0/ 43 (0.0)	0/ 15 (0.0)	NC		
> 500 U/L	0/ 21 (0.0)	1/ 11 (9.1)	NC		
SF3B1 mutation status					NC
Mutated	0/141 (0.0)	1/ 65 (1.5)	NC		
Non-mutated	0/ 12 (0.0)	0/ 10 (0.0)	NC		
Longest duration of prior ESA treatment					NC
< 6 months	0/ 48 (0.0)	1/ 20 (5.0)	NC		
6-12 months	0/ 34 (0.0)	0/ 9 (0.0)	NC		
>12-24 months	0/ 35 (0.0)	0/ 21 (0.0)	NC		
> 24 months	0/ 31 (0.0)	0/ 20 (0.0)	NC		

CI and p-value for Relative risk, Odds ratio and risk difference are estimated using normal approximation.
p-Value for interaction from test for heterogeneity of the relative risks using Cochrane`s Q statistic.

Celgene Corporation
Luspatercept (ACE-536), Protocol ACE-536-MDS-001 - Cutoff Date: 26NOV2020
Proportion of sujects with Severe Adverse Event (CTCAE >=3) of Special Interest during week 1-24: Progression to high risk MDS
Safety Population

	Luspatercept (N=153)	Placebo (N=76)
Number of subjects with events, n (%)	0 (0.0)	0 (0.0)
Stratified analysis		
Relative Risk (95% CI)	NE	
p-value		
Odds Ratio (95% CI)	NE	
Risk Difference (95% CI)	NE	
Unstratified analysis		
Relative Risk (95% CI)	NE	
p-value		
Odds Ratio (95% CI)	NE	
Risk Difference (95% CI)	NE	

Stratification factors: RBC transfusion (>= 6 units vs. < 6 units of RBC per 8 weeks) and baseline IPSS-R (Very low or low, vs. Intermediate).
CI and p-value for Relative risk, Odds ratio and risk difference are estimated using normal approximation.

Celgene Corporation
Luspatercept (ACE-536), Protocol ACE-536-MDS-001 - Cutoff Date: 26NOV2020
Proportion of sujects with Severe Adverse Event (CTCAE >=3) of Special Interest during week 1-24: Progression to high risk MDS - Subgroup analysis
Safety Population

Subgroup Level	Luspatercept (N=153) n/ N (%)	Placebo (N=76) n/ N (%)	Relative Risk (95% CI)	p-Value	p-value for interaction
Age					NC
<=64 years	0/ 29 (0.0)	0/ 16 (0.0)	NC		
65-74 years	0/ 72 (0.0)	0/ 29 (0.0)	NC		
>=75 years	0/ 52 (0.0)	0/ 31 (0.0)	NC		
Gender					NC
female	0/ 59 (0.0)	0/ 26 (0.0)	NC		
male	0/ 94 (0.0)	0/ 50 (0.0)	NC		
Race					NC
White	0/107 (0.0)	0/ 51 (0.0)	NC		
Not reported	0/ 44 (0.0)	0/ 24 (0.0)	NC		
Region					NC
North America	0/ 31 (0.0)	0/ 19 (0.0)	NC		
EMEA	0/122 (0.0)	0/ 57 (0.0)	NC		
MDS WHO classification					NC
MDS RARS	0/ 7 (0.0)	0/ 2 (0.0)	NC		
MDS RCMD	0/145 (0.0)	0/ 74 (0.0)	NC		
Time since initial diagnosis					NC
<= 2 years	0/ 40 (0.0)	0/ 19 (0.0)	NC		
>2 to 5 years	0/ 62 (0.0)	0/ 34 (0.0)	NC		
> 5 years	0/ 51 (0.0)	0/ 23 (0.0)	NC		
ECOG Performance Status					NC
0 or 1	0/145 (0.0)	0/ 65 (0.0)	NC		
2	0/ 8 (0.0)	0/ 11 (0.0)	NC		
RBC Transfusions/last 8 weeks					NC
< 6 units	0/ 75 (0.0)	0/ 30 (0.0)	NC		
>= 6 units	0/ 78 (0.0)	0/ 46 (0.0)	NC		
RBC Transfusions/last 8 weeks II					NC
< 4 units	0/ 28 (0.0)	0/ 11 (0.0)	NC		
>= 4 and < 6 units	0/ 47 (0.0)	0/ 19 (0.0)	NC		
>= 6 units	0/ 78 (0.0)	0/ 46 (0.0)	NC		
RBC Transfusions/8 weeks over 16 weeks					NC
< 6 units	0/ 87 (0.0)	0/ 43 (0.0)	NC		
>= 6 units	0/ 66 (0.0)	0/ 33 (0.0)	NC		
RBC Transfusions/8 weeks over 16 weeks II					NC
< 4 units	0/ 46 (0.0)	0/ 20 (0.0)	NC		
>= 4 and < 6 units	0/ 41 (0.0)	0/ 23 (0.0)	NC		
>= 6 units	0/ 66 (0.0)	0/ 33 (0.0)	NC		
IPSS-R risk					NC
Very Low	0/ 18 (0.0)	0/ 6 (0.0)	NC		
Low	0/109 (0.0)	0/ 57 (0.0)	NC		
Intermediate	0/ 25 (0.0)	0/ 13 (0.0)	NC		
Platelet count					NC
< 100 x 10^9/L	0/ 8 (0.0)	0/ 6 (0.0)	NC		
100-400 x 10^9/L	0/128 (0.0)	0/ 61 (0.0)	NC		
> 400 x 10^9/L	0/ 17 (0.0)	0/ 9 (0.0)	NC		
Renal status: Creatinine Clearance					NC
40 - <60 mL/min	0/ 33 (0.0)	0/ 12 (0.0)	NC		
>= 60 mL/min	0/113 (0.0)	0/ 62 (0.0)	NC		

CI and p-value for Relative risk, Odds ratio and risk difference are estimated using normal approximation.
p-Value for interaction from test for heterogeneity of the relative risks using Cochrane`s Q statistic.

Celgene Corporation
Luspatercept (ACE-536), Protocol ACE-536-MDS-001 - Cutoff Date: 26NOV2020
Proportion of sujects with Severe Adverse Event (CTCAE >=3) of Special Interest during week 1-24: Progression to high risk MDS - Subgroup analysis
Safety Population

Subgroup Level	Luspatercept (N=153) n/ N (%)	Placebo (N=76) n/ N (%)	Relative Risk (95% CI)	p-Value	p-value for interaction
Serum EPO					NC
< 100 U/L	0/ 51 (0.0)	0/ 31 (0.0)	NC		
100- < 200 U/L	0/ 37 (0.0)	0/ 19 (0.0)	NC		
200-500 U/L	0/ 43 (0.0)	0/ 15 (0.0)	NC		
> 500 U/L	0/ 21 (0.0)	0/ 11 (0.0)	NC		
SF3B1 mutation status					NC
Mutated	0/141 (0.0)	0/ 65 (0.0)	NC		
Non-mutated	0/ 12 (0.0)	0/ 10 (0.0)	NC		
Longest duration of prior ESA treatment					NC
< 6 months	0/ 48 (0.0)	0/ 20 (0.0)	NC		
6-12 months	0/ 34 (0.0)	0/ 9 (0.0)	NC		
>12-24 months	0/ 35 (0.0)	0/ 21 (0.0)	NC		
> 24 months	0/ 31 (0.0)	0/ 20 (0.0)	NC		

CI and p-value for Relative risk, Odds ratio and risk difference are estimated using normal approximation.
p-Value for interaction from test for heterogeneity of the relative risks using Cochrane`s Q statistic.

Celgene Corporation
Luspatercept (ACE-536), Protocol ACE-536-MDS-001 - Cutoff Date: 26NOV2020
Proportion of sujects with Adverse Event of Special Interest during week 1-24: Transformation to acute myeloid leukaemia
Safety Population

	Luspatercept (N=153)	Placebo (N=76)
Number of subjects with events, n (%)	2 (1.3)	1 (1.3)
Stratified analysis		
Relative Risk (95% CI)	1.12 (0.11, 11.29)	
p-value	0.924	
Odds Ratio (95% CI)	1.12 (0.10, 12.09)	
Risk Difference (95% CI)	0.16 (-3.04, 3.35)	
Unstratified analysis		
Relative Risk (95% CI)	0.99 (0.09, 10.78)	
p-value	0.996	
Odds Ratio (95% CI)	0.99 (0.09, 11.13)	
Risk Difference (95% CI)	-0.01 (-3.14, 3.12)	

Stratification factors: RBC transfusion (>= 6 units vs. < 6 units of RBC per 8 weeks) and baseline IPSS-R (Very low or low, vs. Intermediate).
CI and p-value for Relative risk, Odds ratio and risk difference are estimated using normal approximation.

Celgene Corporation
Luspatercept (ACE-536), Protocol ACE-536-MDS-001 - Cutoff Date: 26NOV2020
Proportion of sujects with Adverse Event of Special Interest during week 1-24: Transformation to acute myeloid leukaemia - Subgroup analysis
Safety Population

Subgroup Level	Luspatercept (N=153) n/ N (%)	Placebo (N=76) n/ N (%)	Relative Risk (95% CI)	p-Value	p-value for interaction
Age					NC
<=64 years	0/ 29 (0.0)	0/ 16 (0.0)	NC		
65-74 years	1/ 72 (1.4)	1/ 29 (3.4)	NC		
>=75 years	1/ 52 (1.9)	0/ 31 (0.0)	NC		
Gender					NC
female	0/ 59 (0.0)	1/ 26 (3.8)	NC		
male	2/ 94 (2.1)	0/ 50 (0.0)	NC		
Race					NC
White	2/107 (1.9)	0/ 51 (0.0)	NC		
Not reported	0/ 44 (0.0)	1/ 24 (4.2)	NC		
Region					NC
North America	1/ 31 (3.2)	0/ 19 (0.0)	NC		
EMEA	1/122 (0.8)	1/ 57 (1.8)	NC		
MDS WHO classification					NC
MDS RARS	0/ 7 (0.0)	0/ 2 (0.0)	NC		
MDS RCMD	2/145 (1.4)	1/ 74 (1.4)	NC		
Time since initial diagnosis					NC
<= 2 years	0/ 40 (0.0)	1/ 19 (5.3)	NC		
>2 to 5 years	1/ 62 (1.6)	0/ 34 (0.0)	NC		
> 5 years	1/ 51 (2.0)	0/ 23 (0.0)	NC		
ECOG Performance Status					NC
0 or 1	2/145 (1.4)	1/ 65 (1.5)	NC		
2	0/ 8 (0.0)	0/ 11 (0.0)	NC		
RBC Transfusions/last 8 weeks					NC
< 6 units	0/ 75 (0.0)	1/ 30 (3.3)	NC		
>= 6 units	2/ 78 (2.6)	0/ 46 (0.0)	NC		
RBC Transfusions/last 8 weeks II					NC
< 4 units	0/ 28 (0.0)	1/ 11 (9.1)	NC		
>= 4 and < 6 units	0/ 47 (0.0)	0/ 19 (0.0)	NC		
>= 6 units	2/ 78 (2.6)	0/ 46 (0.0)	NC		
RBC Transfusions/8 weeks over 16 weeks					NC
< 6 units	1/ 87 (1.1)	1/ 43 (2.3)	NC		
>= 6 units	1/ 66 (1.5)	0/ 33 (0.0)	NC		
RBC Transfusions/8 weeks over 16 weeks II					NC
< 4 units	0/ 46 (0.0)	1/ 20 (5.0)	NC		
>= 4 and < 6 units	1/ 41 (2.4)	0/ 23 (0.0)	NC		
>= 6 units	1/ 66 (1.5)	0/ 33 (0.0)	NC		
IPSS-R risk					NC
Very Low	0/ 18 (0.0)	0/ 6 (0.0)	NC		
Low	1/109 (0.9)	1/ 57 (1.8)	NC		
Intermediate	1/ 25 (4.0)	0/ 13 (0.0)	NC		
Platelet count					NC
< 100 x 10^9/L	0/ 8 (0.0)	0/ 6 (0.0)	NC		
100-400 x 10^9/L	2/128 (1.6)	0/ 61 (0.0)	NC		
> 400 x 10^9/L	0/ 17 (0.0)	1/ 9 (11.1)	NC		
Renal status: Creatinine Clearance					NC
40 - <60 mL/min	0/ 33 (0.0)	0/ 12 (0.0)	NC		
>= 60 mL/min	2/113 (1.8)	1/ 62 (1.6)	NC		

CI and p-value for Relative risk, Odds ratio and risk difference are estimated using normal approximation.
p-Value for interaction from test for heterogeneity of the relative risks using Cochrane`s Q statistic.

Celgene Corporation
Luspatercept (ACE-536), Protocol ACE-536-MDS-001 - Cutoff Date: 26NOV2020
Proportion of sujects with Adverse Event of Special Interest during week 1-24: Transformation to acute myeloid leukaemia - Subgroup analysis
Safety Population

Subgroup Level	Luspatercept (N=153) n/ N (%)	Placebo (N=76) n/ N (%)	Relative Risk (95% CI)	p-Value	p-value for interaction
Serum EPO					NC
< 100 U/L	1/ 51 (2.0)	1/ 31 (3.2)	NC		
100- < 200 U/L	0/ 37 (0.0)	0/ 19 (0.0)	NC		
200-500 U/L	1/ 43 (2.3)	0/ 15 (0.0)	NC		
> 500 U/L	0/ 21 (0.0)	0/ 11 (0.0)	NC		
SF3B1 mutation status					NC
Mutated	2/141 (1.4)	1/ 65 (1.5)	NC		
Non-mutated	0/ 12 (0.0)	0/ 10 (0.0)	NC		
Longest duration of prior ESA treatment					NC
< 6 months	0/ 48 (0.0)	1/ 20 (5.0)	NC		
6-12 months	0/ 34 (0.0)	0/ 9 (0.0)	NC		
>12-24 months	1/ 35 (2.9)	0/ 21 (0.0)	NC		
> 24 months	0/ 31 (0.0)	0/ 20 (0.0)	NC		

CI and p-value for Relative risk, Odds ratio and risk difference are estimated using normal approximation.
p-Value for interaction from test for heterogeneity of the relative risks using Cochrane`s Q statistic.

Celgene Corporation
Luspatercept (ACE-536), Protocol ACE-536-MDS-001 - Cutoff Date: 26NOV2020
Proportion of sujects with Serious Adverse Event of Special Interest during week 1-24: Transformation to acute myeloid leukaemia
Safety Population

	Luspatercept (N=153)	Placebo (N=76)
Number of subjects with events, n (%)	2 (1.3)	1 (1.3)
Stratified analysis		
Relative Risk (95% CI)	1.12 (0.11, 11.29)	
p-value	0.924	
Odds Ratio (95% CI)	1.12 (0.10, 12.09)	
Risk Difference (95% CI)	0.16 (-3.04, 3.35)	
Unstratified analysis		
Relative Risk (95% CI)	0.99 (0.09, 10.78)	
p-value	0.996	
Odds Ratio (95% CI)	0.99 (0.09, 11.13)	
Risk Difference (95% CI)	-0.01 (-3.14, 3.12)	

Stratification factors: RBC transfusion (>= 6 units vs. < 6 units of RBC per 8 weeks) and baseline IPSS-R (Very low or low, vs. Intermediate).
CI and p-value for Relative risk, Odds ratio and risk difference are estimated using normal approximation.

Celgene Corporation
Luspatercept (ACE-536), Protocol ACE-536-MDS-001 - Cutoff Date: 26NOV2020
Proportion of sujects with Serious Adverse Event of Special Interest during week 1-24: Transformation to acute myeloid leukaemia - Subgroup analysis
Safety Population

Subgroup Level	Luspatercept (N=153) n/ N (%)	Placebo (N=76) n/ N (%)	Relative Risk (95% CI)	p-Value	p-value for interaction
Age					NC
<=64 years	0/ 29 (0.0)	0/ 16 (0.0)	NC		
65-74 years	1/ 72 (1.4)	1/ 29 (3.4)	NC		
>=75 years	1/ 52 (1.9)	0/ 31 (0.0)	NC		
Gender					NC
female	0/ 59 (0.0)	1/ 26 (3.8)	NC		
male	2/ 94 (2.1)	0/ 50 (0.0)	NC		
Race					NC
White	2/107 (1.9)	0/ 51 (0.0)	NC		
Not reported	0/ 44 (0.0)	1/ 24 (4.2)	NC		
Region					NC
North America	1/ 31 (3.2)	0/ 19 (0.0)	NC		
EMEA	1/122 (0.8)	1/ 57 (1.8)	NC		
MDS WHO classification					NC
MDS RARS	0/ 7 (0.0)	0/ 2 (0.0)	NC		
MDS RCMD	2/145 (1.4)	1/ 74 (1.4)	NC		
Time since initial diagnosis					NC
<= 2 years	0/ 40 (0.0)	1/ 19 (5.3)	NC		
>2 to 5 years	1/ 62 (1.6)	0/ 34 (0.0)	NC		
> 5 years	1/ 51 (2.0)	0/ 23 (0.0)	NC		
ECOG Performance Status					NC
0 or 1	2/145 (1.4)	1/ 65 (1.5)	NC		
2	0/ 8 (0.0)	0/ 11 (0.0)	NC		
RBC Transfusions/last 8 weeks					NC
< 6 units	0/ 75 (0.0)	1/ 30 (3.3)	NC		
>= 6 units	2/ 78 (2.6)	0/ 46 (0.0)	NC		
RBC Transfusions/last 8 weeks II					NC
< 4 units	0/ 28 (0.0)	1/ 11 (9.1)	NC		
>= 4 and < 6 units	0/ 47 (0.0)	0/ 19 (0.0)	NC		
>= 6 units	2/ 78 (2.6)	0/ 46 (0.0)	NC		
RBC Transfusions/8 weeks over 16 weeks					NC
< 6 units	1/ 87 (1.1)	1/ 43 (2.3)	NC		
>= 6 units	1/ 66 (1.5)	0/ 33 (0.0)	NC		
RBC Transfusions/8 weeks over 16 weeks II					NC
< 4 units	0/ 46 (0.0)	1/ 20 (5.0)	NC		
>= 4 and < 6 units	1/ 41 (2.4)	0/ 23 (0.0)	NC		
>= 6 units	1/ 66 (1.5)	0/ 33 (0.0)	NC		
IPSS-R risk					NC
Very Low	0/ 18 (0.0)	0/ 6 (0.0)	NC		
Low	1/109 (0.9)	1/ 57 (1.8)	NC		
Intermediate	1/ 25 (4.0)	0/ 13 (0.0)	NC		
Platelet count					NC
< 100 x 10^9/L	0/ 8 (0.0)	0/ 6 (0.0)	NC		
100-400 x 10^9/L	2/128 (1.6)	0/ 61 (0.0)	NC		
> 400 x 10^9/L	0/ 17 (0.0)	1/ 9 (11.1)	NC		
Renal status: Creatinine Clearance					NC
40 - <60 mL/min	0/ 33 (0.0)	0/ 12 (0.0)	NC		
>= 60 mL/min	2/113 (1.8)	1/ 62 (1.6)	NC		

CI and p-value for Relative risk, Odds ratio and risk difference are estimated using normal approximation.
p-Value for interaction from test for heterogeneity of the relative risks using Cochrane`s Q statistic.

Celgene Corporation
Luspatercept (ACE-536), Protocol ACE-536-MDS-001 - Cutoff Date: 26NOV2020
Proportion of sujects with Serious Adverse Event of Special Interest during week 1-24: Transformation to acute myeloid leukaemia - Subgroup analysis
Safety Population

Subgroup Level	Luspatercept (N=153) n/ N (%)	Placebo (N=76) n/ N (%)	Relative Risk (95% CI)	p-Value	p-value for interaction
Serum EPO					NC
< 100 U/L	1/ 51 (2.0)	1/ 31 (3.2)	NC		
100- < 200 U/L	0/ 37 (0.0)	0/ 19 (0.0)	NC		
200-500 U/L	1/ 43 (2.3)	0/ 15 (0.0)	NC		
> 500 U/L	0/ 21 (0.0)	0/ 11 (0.0)	NC		
SF3B1 mutation status					NC
Mutated	2/141 (1.4)	1/ 65 (1.5)	NC		
Non-mutated	0/ 12 (0.0)	0/ 10 (0.0)	NC		
Longest duration of prior ESA treatment					NC
< 6 months	0/ 48 (0.0)	1/ 20 (5.0)	NC		
6-12 months	0/ 34 (0.0)	0/ 9 (0.0)	NC		
>12-24 months	1/ 35 (2.9)	0/ 21 (0.0)	NC		
> 24 months	0/ 31 (0.0)	0/ 20 (0.0)	NC		

CI and p-value for Relative risk, Odds ratio and risk difference are estimated using normal approximation.
p-Value for interaction from test for heterogeneity of the relative risks using Cochrane`s Q statistic.

Celgene Corporation
Luspatercept (ACE-536), Protocol ACE-536-MDS-001 - Cutoff Date: 26NOV2020
Proportion of sujects with Severe Adverse Event (CTCAE >=3) of Special Interest during week 1-24: Transformation to acute myeloid leukaemia
Safety Population

	Luspatercept (N=153)	Placebo (N=76)
Number of subjects with events, n (%)	2 (1.3)	1 (1.3)
Stratified analysis		
Relative Risk (95% CI)	1.12 (0.11, 11.29)	
p-value	0.924	
Odds Ratio (95% CI)	1.12 (0.10, 12.09)	
Risk Difference (95% CI)	0.16 (-3.04, 3.35)	
Unstratified analysis		
Relative Risk (95% CI)	0.99 (0.09, 10.78)	
p-value	0.996	
Odds Ratio (95% CI)	0.99 (0.09, 11.13)	
Risk Difference (95% CI)	-0.01 (-3.14, 3.12)	

Stratification factors: RBC transfusion (>= 6 units vs. < 6 units of RBC per 8 weeks) and baseline IPSS-R (Very low or low, vs. Intermediate).
CI and p-value for Relative risk, Odds ratio and risk difference are estimated using normal approximation.

Celgene Corporation
Luspatercept (ACE-536), Protocol ACE-536-MDS-001 - Cutoff Date: 26NOV2020
Proportion of sujects with Severe Adverse Event (CTCAE >=3) of Special Interest during week 1-24: Transformation to acute myeloid leukaemia - Subgroup analysis
Safety Population

Subgroup Level	Luspatercept (N=153) n/ N (%)	Placebo (N=76) n/ N (%)	Relative Risk (95% CI)	p-Value	p-value for interaction
Age					NC
<=64 years	0/ 29 (0.0)	0/ 16 (0.0)	NC		
65-74 years	1/ 72 (1.4)	1/ 29 (3.4)	NC		
>=75 years	1/ 52 (1.9)	0/ 31 (0.0)	NC		
Gender					NC
female	0/ 59 (0.0)	1/ 26 (3.8)	NC		
male	2/ 94 (2.1)	0/ 50 (0.0)	NC		
Race					NC
White	2/107 (1.9)	0/ 51 (0.0)	NC		
Not reported	0/ 44 (0.0)	1/ 24 (4.2)	NC		
Region					NC
North America	1/ 31 (3.2)	0/ 19 (0.0)	NC		
EMEA	1/122 (0.8)	1/ 57 (1.8)	NC		
MDS WHO classification					NC
MDS RARS	0/ 7 (0.0)	0/ 2 (0.0)	NC		
MDS RCMD	2/145 (1.4)	1/ 74 (1.4)	NC		
Time since initial diagnosis					NC
<= 2 years	0/ 40 (0.0)	1/ 19 (5.3)	NC		
>2 to 5 years	1/ 62 (1.6)	0/ 34 (0.0)	NC		
> 5 years	1/ 51 (2.0)	0/ 23 (0.0)	NC		
ECOG Performance Status					NC
0 or 1	2/145 (1.4)	1/ 65 (1.5)	NC		
2	0/ 8 (0.0)	0/ 11 (0.0)	NC		
RBC Transfusions/last 8 weeks					NC
< 6 units	0/ 75 (0.0)	1/ 30 (3.3)	NC		
>= 6 units	2/ 78 (2.6)	0/ 46 (0.0)	NC		
RBC Transfusions/last 8 weeks II					NC
< 4 units	0/ 28 (0.0)	1/ 11 (9.1)	NC		
>= 4 and < 6 units	0/ 47 (0.0)	0/ 19 (0.0)	NC		
>= 6 units	2/ 78 (2.6)	0/ 46 (0.0)	NC		
RBC Transfusions/8 weeks over 16 weeks					NC
< 6 units	1/ 87 (1.1)	1/ 43 (2.3)	NC		
>= 6 units	1/ 66 (1.5)	0/ 33 (0.0)	NC		
RBC Transfusions/8 weeks over 16 weeks II					NC
< 4 units	0/ 46 (0.0)	1/ 20 (5.0)	NC		
>= 4 and < 6 units	1/ 41 (2.4)	0/ 23 (0.0)	NC		
>= 6 units	1/ 66 (1.5)	0/ 33 (0.0)	NC		
IPSS-R risk					NC
Very Low	0/ 18 (0.0)	0/ 6 (0.0)	NC		
Low	1/109 (0.9)	1/ 57 (1.8)	NC		
Intermediate	1/ 25 (4.0)	0/ 13 (0.0)	NC		
Platelet count					NC
< 100 x 10^9/L	0/ 8 (0.0)	0/ 6 (0.0)	NC		
100-400 x 10^9/L	2/128 (1.6)	0/ 61 (0.0)	NC		
> 400 x 10^9/L	0/ 17 (0.0)	1/ 9 (11.1)	NC		
Renal status: Creatinine Clearance					NC
40 - <60 mL/min	0/ 33 (0.0)	0/ 12 (0.0)	NC		
>= 60 mL/min	2/113 (1.8)	1/ 62 (1.6)	NC		

CI and p-value for Relative risk, Odds ratio and risk difference are estimated using normal approximation.
p-Value for interaction from test for heterogeneity of the relative risks using Cochrane`s Q statistic.

Celgene Corporation
Luspatercept (ACE-536), Protocol ACE-536-MDS-001 - Cutoff Date: 26NOV2020
Proportion of sujects with Severe Adverse Event (CTCAE >=3) of Special Interest during week 1-24: Transformation to acute myeloid leukaemia - Subgroup analysis
Safety Population

Subgroup Level	Luspatercept (N=153) n/ N (%)	Placebo (N=76) n/ N (%)	Relative Risk (95% CI)	p-Value	p-value for interaction
Serum EPO					NC
< 100 U/L	1/ 51 (2.0)	1/ 31 (3.2)	NC		
100- < 200 U/L	0/ 37 (0.0)	0/ 19 (0.0)	NC		
200-500 U/L	1/ 43 (2.3)	0/ 15 (0.0)	NC		
> 500 U/L	0/ 21 (0.0)	0/ 11 (0.0)	NC		
SF3B1 mutation status					NC
Mutated	2/141 (1.4)	1/ 65 (1.5)	NC		
Non-mutated	0/ 12 (0.0)	0/ 10 (0.0)	NC		
Longest duration of prior ESA treatment					NC
< 6 months	0/ 48 (0.0)	1/ 20 (5.0)	NC		
6-12 months	0/ 34 (0.0)	0/ 9 (0.0)	NC		
>12-24 months	1/ 35 (2.9)	0/ 21 (0.0)	NC		
> 24 months	0/ 31 (0.0)	0/ 20 (0.0)	NC		

CI and p-value for Relative risk, Odds ratio and risk difference are estimated using normal approximation.
p-Value for interaction from test for heterogeneity of the relative risks using Cochrane`s Q statistic.

Celgene Corporation
Luspatercept (ACE-536), Protocol ACE-536-MDS-001 - Cutoff Date: 26NOV2020
Proportion of sujects with frequent Adverse Event by SOC, PT during week 1-24 (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Population

SOC/PT		Luspatercept (N=153)	Placebo (N=76)
SOC: Blood and lymphatic system disorders	Number of subjects with events, n (%)	22 (14.4)	12 (15.8)
	Stratified analysis		
	Relative Risk (95% CI)	0.87 (0.46, 1.67)	
	p-value	0.684	
	Odds Ratio (95% CI)	0.85 (0.39, 1.84)	
	Risk Difference (95% CI)	-2.01 (-11.9, 7.87)	
	Unstratified analysis		
	Relative Risk (95% CI)	0.91 (0.48, 1.74)	
	p-value	0.777	
	Odds Ratio (95% CI)	0.90 (0.42, 1.92)	
	Risk Difference (95% CI)	-1.41 (-11.3, 8.50)	

Stratification factors: RBC transfusion (>= 6 units vs. < 6 units of RBC per 8 weeks) and baseline IPSS-R (Very low or low, vs. Intermediate).
CI and p-value for Relative risk, Odds ratio and risk difference are estimated using normal approximation.

Celgene Corporation
Luspatercept (ACE-536), Protocol ACE-536-MDS-001 - Cutoff Date: 26NOV2020
Proportion of sujects with frequent Adverse Event by SOC, PT during week 1-24 (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Population

SOC/PT		Luspatercept (N=153)	Placebo (N=76)
SOC: Blood and lymphatic system disorders, PT: Anaemia	Number of subjects with events, n (%)	10 (6.5)	5 (6.6)
	Stratified analysis		
	Relative Risk (95% CI)	0.96 (0.33, 2.73)	
	p-value	0.933	
	Odds Ratio (95% CI)	0.95 (0.31, 2.91)	
	Risk Difference (95% CI)	-0.29 (-7.10, 6.52)	
	Unstratified analysis		
	Relative Risk (95% CI)	0.99 (0.35, 2.80)	
	p-value	0.990	
	Odds Ratio (95% CI)	0.99 (0.33, 3.01)	
	Risk Difference (95% CI)	-0.04 (-6.86, 6.77)	

Stratification factors: RBC transfusion (>= 6 units vs. < 6 units of RBC per 8 weeks) and baseline IPSS-R (Very low or low, vs. Intermediate).
CI and p-value for Relative risk, Odds ratio and risk difference are estimated using normal approximation.

Celgene Corporation
Luspatercept (ACE-536), Protocol ACE-536-MDS-001 - Cutoff Date: 26NOV2020
Proportion of sujects with frequent Adverse Event by SOC, PT during week 1-24 (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Population

SOC/PT		Luspatercept (N=153)	Placebo (N=76)
SOC: Cardiac disorders	Number of subjects with events, n (%)	32 (20.9)	11 (14.5)
	Stratified analysis		
	Relative Risk (95% CI)	1.39 (0.74, 2.59)	
	p-value	0.305	
	Odds Ratio (95% CI)	1.49 (0.70, 3.18)	
	Risk Difference (95% CI)	5.65 (-4.48, 15.78)	
	Unstratified analysis		
	Relative Risk (95% CI)	1.45 (0.77, 2.71)	
	p-value	0.250	
	Odds Ratio (95% CI)	1.56 (0.74, 3.30)	
	Risk Difference (95% CI)	6.44 (-3.76, 16.64)	

Stratification factors: RBC transfusion (>= 6 units vs. < 6 units of RBC per 8 weeks) and baseline IPSS-R (Very low or low, vs. Intermediate).
CI and p-value for Relative risk, Odds ratio and risk difference are estimated using normal approximation.

Celgene Corporation
Luspatercept (ACE-536), Protocol ACE-536-MDS-001 - Cutoff Date: 26NOV2020
Proportion of sujects with frequent Adverse Event by SOC, PT during week 1-24 (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Population

SOC/PT		Luspatercept (N=153)	Placebo (N=76)
SOC: Eye disorders	Number of subjects with events, n (%)	12 (7.8)	1 (1.3)
	Stratified analysis		
	Relative Risk (95% CI)	5.87 (0.79, 43.92)	
	p-value	0.085	
	Odds Ratio (95% CI)	5.97 (0.80, 44.34)	
	Risk Difference (95% CI)	6.56 (1.47, 11.64)	
	Unstratified analysis		
	Relative Risk (95% CI)	5.96 (0.79, 45.00)	
	p-value	0.083	
	Odds Ratio (95% CI)	6.38 (0.81, 50.04)	
	Risk Difference (95% CI)	6.53 (1.56, 11.50)	

Stratification factors: RBC transfusion (>= 6 units vs. < 6 units of RBC per 8 weeks) and baseline IPSS-R (Very low or low, vs. Intermediate).
CI and p-value for Relative risk, Odds ratio and risk difference are estimated using normal approximation.

Celgene Corporation
Luspatercept (ACE-536), Protocol ACE-536-MDS-001 - Cutoff Date: 26NOV2020
Proportion of sujects with frequent Adverse Event by SOC, PT during week 1-24 (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Population

SOC/PT		Luspatercept (N=153)	Placebo (N=76)
SOC: Gastrointestinal disorders	Number of subjects with events, n (%)	78 (51.0)	25 (32.9)
	Stratified analysis		
	Relative Risk (95% CI)	1.55 (1.08, 2.23)	
	p-value	0.016	
	Odds Ratio (95% CI)	2.14 (1.20, 3.82)	
	Risk Difference (95% CI)	18.05 (4.90, 31.19)	
	Unstratified analysis		
	Relative Risk (95% CI)	1.55 (1.08, 2.21)	
	p-value	0.016	
	Odds Ratio (95% CI)	2.12 (1.20, 3.77)	
	Risk Difference (95% CI)	18.09 (4.88, 31.29)	

Stratification factors: RBC transfusion (>= 6 units vs. < 6 units of RBC per 8 weeks) and baseline IPSS-R (Very low or low, vs. Intermediate).
CI and p-value for Relative risk, Odds ratio and risk difference are estimated using normal approximation.

Celgene Corporation
Luspatercept (ACE-536), Protocol ACE-536-MDS-001 - Cutoff Date: 26NOV2020
Proportion of sujects with frequent Adverse Event by SOC, PT during week 1-24 (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Population

SOC/PT		Luspatercept (N=153)	Placebo (N=76)
SOC: Gastrointestinal disorders, PT: Constipation	Number of subjects with events, n (%)	14 (9.2)	6 (7.9)
	Stratified analysis		
	Relative Risk (95% CI)	1.15 (0.46, 2.87)	
	p-value	0.767	
	Odds Ratio (95% CI)	1.16 (0.43, 3.15)	
	Risk Difference (95% CI)	1.18 (-6.47, 8.83)	
	Unstratified analysis		
	Relative Risk (95% CI)	1.16 (0.46, 2.90)	
	p-value	0.752	
	Odds Ratio (95% CI)	1.18 (0.43, 3.19)	
	Risk Difference (95% CI)	1.26 (-6.34, 8.85)	

Stratification factors: RBC transfusion (>= 6 units vs. < 6 units of RBC per 8 weeks) and baseline IPSS-R (Very low or low, vs. Intermediate).
CI and p-value for Relative risk, Odds ratio and risk difference are estimated using normal approximation.

Celgene Corporation
Luspatercept (ACE-536), Protocol ACE-536-MDS-001 - Cutoff Date: 26NOV2020
Proportion of sujects with frequent Adverse Event by SOC, PT during week 1-24 (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Population

SOC/PT		Luspatercept (N=153)	Placebo (N=76)
SOC: Gastrointestinal disorders, PT: Diarrhoea	Number of subjects with events, n (%)	24 (15.7)	6 (7.9)
	Stratified analysis		
	Relative Risk (95% CI)	2.03 (0.86, 4.80)	
	p-value	0.105	
	Odds Ratio (95% CI)	2.20 (0.86, 5.61)	
	Risk Difference (95% CI)	8.09 (-0.37, 16.56)	
	Unstratified analysis		
	Relative Risk (95% CI)	1.99 (0.85, 4.65)	
	p-value	0.114	
	Odds Ratio (95% CI)	2.17 (0.85, 5.56)	
	Risk Difference (95% CI)	7.79 (-0.57, 16.16)	

Stratification factors: RBC transfusion (>= 6 units vs. < 6 units of RBC per 8 weeks) and baseline IPSS-R (Very low or low, vs. Intermediate).
CI and p-value for Relative risk, Odds ratio and risk difference are estimated using normal approximation.

Celgene Corporation
Luspatercept (ACE-536), Protocol ACE-536-MDS-001 - Cutoff Date: 26NOV2020
Proportion of sujects with frequent Adverse Event by SOC, PT during week 1-24 (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Population

SOC/PT		Luspatercept (N=153)	Placebo (N=76)
SOC: Gastrointestinal disorders, PT: Nausea	Number of subjects with events, n (%)	23 (15.0)	6 (7.9)
	Stratified analysis		
	Relative Risk (95% CI)	1.95 (0.82, 4.61)	
	p-value	0.130	
	Odds Ratio (95% CI)	2.12 (0.82, 5.46)	
	Risk Difference (95% CI)	7.39 (-0.92, 15.70)	
	Unstratified analysis		
	Relative Risk (95% CI)	1.90 (0.81, 4.48)	
	p-value	0.140	
	Odds Ratio (95% CI)	2.06 (0.80, 5.31)	
	Risk Difference (95% CI)	7.14 (-1.16, 15.43)	

Stratification factors: RBC transfusion (>= 6 units vs. < 6 units of RBC per 8 weeks) and baseline IPSS-R (Very low or low, vs. Intermediate).
CI and p-value for Relative risk, Odds ratio and risk difference are estimated using normal approximation.

Celgene Corporation
Luspatercept (ACE-536), Protocol ACE-536-MDS-001 - Cutoff Date: 26NOV2020
Proportion of sujects with frequent Adverse Event by SOC, PT during week 1-24 (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Population

SOC/PT		Luspatercept (N=153)	Placebo (N=76)
SOC: General disorders and administration site conditions	Number of subjects with events, n (%)	93 (60.8)	36 (47.4)
	Stratified analysis		
	Relative Risk (95% CI)	1.27 (0.97, 1.67)	
	p-value	0.083	
	Odds Ratio (95% CI)	1.67 (0.96, 2.89)	
	Risk Difference (95% CI)	12.94 (-0.90, 26.77)	
	Unstratified analysis		
	Relative Risk (95% CI)	1.28 (0.98, 1.68)	
	p-value	0.069	
	Odds Ratio (95% CI)	1.72 (0.99, 3.00)	
	Risk Difference (95% CI)	13.42 (-0.22, 27.05)	

Stratification factors: RBC transfusion (>= 6 units vs. < 6 units of RBC per 8 weeks) and baseline IPSS-R (Very low or low, vs. Intermediate).
CI and p-value for Relative risk, Odds ratio and risk difference are estimated using normal approximation.

Celgene Corporation
Luspatercept (ACE-536), Protocol ACE-536-MDS-001 - Cutoff Date: 26NOV2020
Proportion of sujects with frequent Adverse Event by SOC, PT during week 1-24 (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Population

SOC/PT		Luspatercept (N=153)	Placebo (N=76)
SOC: General disorders and administration site conditions, PT: Asthenia	Number of subjects with events, n (%)	28 (18.3)	6 (7.9)
	Stratified analysis		
	Relative Risk (95% CI)	2.29 (1.00, 5.26)	
	p-value	0.051	
	Odds Ratio (95% CI)	2.60 (1.02, 6.61)	
	Risk Difference (95% CI)	10.32 (1.67, 18.96)	
	Unstratified analysis		
	Relative Risk (95% CI)	2.32 (1.00, 5.36)	
	p-value	0.049	
	Odds Ratio (95% CI)	2.61 (1.03, 6.62)	
	Risk Difference (95% CI)	10.41 (1.79, 19.03)	

Stratification factors: RBC transfusion (>= 6 units vs. < 6 units of RBC per 8 weeks) and baseline IPSS-R (Very low or low, vs. Intermediate).
CI and p-value for Relative risk, Odds ratio and risk difference are estimated using normal approximation.

Celgene Corporation
Luspatercept (ACE-536), Protocol ACE-536-MDS-001 - Cutoff Date: 26NOV2020
Proportion of sujects with frequent Adverse Event by SOC, PT during week 1-24 (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Population

SOC/PT		Luspatercept (N=153)	Placebo (N=76)
SOC: General disorders and administration site conditions, PT: Fatigue	Number of subjects with events, n (%)	32 (20.9)	10 (13.2)
	Stratified analysis		
	Relative Risk (95% CI)	1.55 (0.80, 3.02)	
	p-value	0.194	
	Odds Ratio (95% CI)	1.69 (0.78, 3.68)	
	Risk Difference (95% CI)	7.21 (-2.72, 17.13)	
	Unstratified analysis		
	Relative Risk (95% CI)	1.59 (0.83, 3.06)	
	p-value	0.165	
	Odds Ratio (95% CI)	1.75 (0.81, 3.77)	
	Risk Difference (95% CI)	7.76 (-2.21, 17.72)	

Stratification factors: RBC transfusion (>= 6 units vs. < 6 units of RBC per 8 weeks) and baseline IPSS-R (Very low or low, vs. Intermediate).
CI and p-value for Relative risk, Odds ratio and risk difference are estimated using normal approximation.

Celgene Corporation
Luspatercept (ACE-536), Protocol ACE-536-MDS-001 - Cutoff Date: 26NOV2020
Proportion of sujects with frequent Adverse Event by SOC, PT during week 1-24 (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Population

SOC/PT		Luspatercept (N=153)	Placebo (N=76)
SOC: General disorders and administration site conditions, PT: Oedema peripheral	Number of subjects with events, n (%)	19 (12.4)	11 (14.5)
	Stratified analysis		
	Relative Risk (95% CI)	0.88 (0.43, 1.79)	
	p-value	0.716	
	Odds Ratio (95% CI)	0.86 (0.39, 1.92)	
	Risk Difference (95% CI)	-1.75 (-11.3, 7.77)	
	Unstratified analysis		
	Relative Risk (95% CI)	0.86 (0.43, 1.71)	
	p-value	0.663	
	Odds Ratio (95% CI)	0.84 (0.38, 1.86)	
	Risk Difference (95% CI)	-2.06 (-11.5, 7.42)	

Stratification factors: RBC transfusion (>= 6 units vs. < 6 units of RBC per 8 weeks) and baseline IPSS-R (Very low or low, vs. Intermediate).
CI and p-value for Relative risk, Odds ratio and risk difference are estimated using normal approximation.

Celgene Corporation
Luspatercept (ACE-536), Protocol ACE-536-MDS-001 - Cutoff Date: 26NOV2020
Proportion of sujects with frequent Adverse Event by SOC, PT during week 1-24 (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Population

SOC/PT		Luspatercept (N=153)	Placebo (N=76)
SOC: General disorders and administration site conditions, PT: Pyrexia	Number of subjects with events, n (%)	10 (6.5)	5 (6.6)
	Stratified analysis		
	Relative Risk (95% CI)	0.93 (0.34, 2.56)	
	p-value	0.886	
	Odds Ratio (95% CI)	0.92 (0.30, 2.85)	
	Risk Difference (95% CI)	-0.49 (-7.21, 6.24)	
	Unstratified analysis		
	Relative Risk (95% CI)	0.99 (0.35, 2.80)	
	p-value	0.990	
	Odds Ratio (95% CI)	0.99 (0.33, 3.01)	
	Risk Difference (95% CI)	-0.04 (-6.86, 6.77)	

Stratification factors: RBC transfusion (>= 6 units vs. < 6 units of RBC per 8 weeks) and baseline IPSS-R (Very low or low, vs. Intermediate).
CI and p-value for Relative risk, Odds ratio and risk difference are estimated using normal approximation.

Celgene Corporation
Luspatercept (ACE-536), Protocol ACE-536-MDS-001 - Cutoff Date: 26NOV2020
Proportion of sujects with frequent Adverse Event by SOC, PT during week 1-24 (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Population

SOC/PT		Luspatercept (N=153)	Placebo (N=76)
SOC: Infections and infestations	Number of subjects with events, n (%)	57 (37.3)	26 (34.2)
	Stratified analysis		
	Relative Risk (95% CI)	1.10 (0.75, 1.60)	
	p-value	0.630	
	Odds Ratio (95% CI)	1.15 (0.65, 2.04)	
	Risk Difference (95% CI)	3.32 (-9.98, 16.62)	
	Unstratified analysis		
	Relative Risk (95% CI)	1.09 (0.75, 1.58)	
	p-value	0.655	
	Odds Ratio (95% CI)	1.14 (0.64, 2.03)	
	Risk Difference (95% CI)	3.04 (-10.1, 16.18)	

Stratification factors: RBC transfusion (>= 6 units vs. < 6 units of RBC per 8 weeks) and baseline IPSS-R (Very low or low, vs. Intermediate).
CI and p-value for Relative risk, Odds ratio and risk difference are estimated using normal approximation.

Celgene Corporation
Luspatercept (ACE-536), Protocol ACE-536-MDS-001 - Cutoff Date: 26NOV2020
Proportion of sujects with frequent Adverse Event by SOC, PT during week 1-24 (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Population

SOC/PT		Luspatercept (N=153)	Placebo (N=76)
SOC: Injury, poisoning and procedural complications	Number of subjects with events, n (%)	19 (12.4)	12 (15.8)
	Stratified analysis		
	Relative Risk (95% CI)	0.76 (0.38, 1.52)	
	p-value	0.446	
	Odds Ratio (95% CI)	0.74 (0.34, 1.61)	
	Risk Difference (95% CI)	-3.70 (-13.5, 6.10)	
	Unstratified analysis		
	Relative Risk (95% CI)	0.79 (0.40, 1.53)	
	p-value	0.481	
	Odds Ratio (95% CI)	0.76 (0.35, 1.65)	
	Risk Difference (95% CI)	-3.37 (-13.1, 6.35)	

Stratification factors: RBC transfusion (>= 6 units vs. < 6 units of RBC per 8 weeks) and baseline IPSS-R (Very low or low, vs. Intermediate).
CI and p-value for Relative risk, Odds ratio and risk difference are estimated using normal approximation.

Celgene Corporation
Luspatercept (ACE-536), Protocol ACE-536-MDS-001 - Cutoff Date: 26NOV2020
Proportion of sujects with frequent Adverse Event by SOC, PT during week 1-24 (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Population

SOC/PT		Luspatercept (N=153)	Placebo (N=76)
SOC: Injury, poisoning and procedural complications, PT: Fall	Number of subjects with events, n (%)	11 (7.2)	5 (6.6)
	Stratified analysis		
	Relative Risk (95% CI)	1.05 (0.37, 3.00)	
	p-value	0.932	
	Odds Ratio (95% CI)	1.05 (0.35, 3.13)	
	Risk Difference (95% CI)	0.31 (-6.65, 7.27)	
	Unstratified analysis		
	Relative Risk (95% CI)	1.09 (0.39, 3.03)	
	p-value	0.865	
	Odds Ratio (95% CI)	1.10 (0.37, 3.29)	
	Risk Difference (95% CI)	0.61 (-6.30, 7.53)	

Stratification factors: RBC transfusion (>= 6 units vs. < 6 units of RBC per 8 weeks) and baseline IPSS-R (Very low or low, vs. Intermediate).
CI and p-value for Relative risk, Odds ratio and risk difference are estimated using normal approximation.

Celgene Corporation
Luspatercept (ACE-536), Protocol ACE-536-MDS-001 - Cutoff Date: 26NOV2020
Proportion of sujects with frequent Adverse Event by SOC, PT during week 1-24 (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Population

SOC/PT		Luspatercept (N=153)	Placebo (N=76)
SOC: Investigations	Number of subjects with events, n (%)	25 (16.3)	10 (13.2)
	Stratified analysis		
	Relative Risk (95% CI)	1.23 (0.62, 2.47)	
	p-value	0.554	
	Odds Ratio (95% CI)	1.27 (0.58, 2.78)	
	Risk Difference (95% CI)	3.07 (-6.68, 12.81)	
	Unstratified analysis		
	Relative Risk (95% CI)	1.24 (0.63, 2.45)	
	p-value	0.532	
	Odds Ratio (95% CI)	1.29 (0.58, 2.84)	
	Risk Difference (95% CI)	3.18 (-6.41, 12.78)	

Stratification factors: RBC transfusion (>= 6 units vs. < 6 units of RBC per 8 weeks) and baseline IPSS-R (Very low or low, vs. Intermediate).
CI and p-value for Relative risk, Odds ratio and risk difference are estimated using normal approximation.

Celgene Corporation
Luspatercept (ACE-536), Protocol ACE-536-MDS-001 - Cutoff Date: 26NOV2020
Proportion of sujects with frequent Adverse Event by SOC, PT during week 1-24 (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Population

SOC/PT		Luspatercept (N=153)	Placebo (N=76)
SOC: Metabolism and nutrition disorders	Number of subjects with events, n (%)	42 (27.5)	17 (22.4)
	Stratified analysis		
	Relative Risk (95% CI)	1.22 (0.75, 1.99)	
	p-value	0.422	
	Odds Ratio (95% CI)	1.31 (0.68, 2.50)	
	Risk Difference (95% CI)	4.99 (-6.78, 16.77)	
	Unstratified analysis		
	Relative Risk (95% CI)	1.23 (0.75, 2.01)	
	p-value	0.414	
	Odds Ratio (95% CI)	1.31 (0.69, 2.51)	
	Risk Difference (95% CI)	5.08 (-6.66, 16.82)	

Stratification factors: RBC transfusion (>= 6 units vs. < 6 units of RBC per 8 weeks) and baseline IPSS-R (Very low or low, vs. Intermediate).
CI and p-value for Relative risk, Odds ratio and risk difference are estimated using normal approximation.

Celgene Corporation
Luspatercept (ACE-536), Protocol ACE-536-MDS-001 - Cutoff Date: 26NOV2020
Proportion of sujects with frequent Adverse Event by SOC, PT during week 1-24 (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Population

SOC/PT		Luspatercept (N=153)	Placebo (N=76)
SOC: Musculoskeletal and connective tissue disorders	Number of subjects with events, n (%)	54 (35.3)	27 (35.5)
	Stratified analysis		
	Relative Risk (95% CI)	1.01 (0.70, 1.46)	
	p-value	0.954	
	Odds Ratio (95% CI)	1.02 (0.57, 1.81)	
	Risk Difference (95% CI)	0.39 (-12.8, 13.60)	
	Unstratified analysis		
	Relative Risk (95% CI)	0.99 (0.69, 1.44)	
	p-value	0.972	
	Odds Ratio (95% CI)	0.99 (0.56, 1.76)	
	Risk Difference (95% CI)	-0.23 (-13.4, 12.93)	

Stratification factors: RBC transfusion (>= 6 units vs. < 6 units of RBC per 8 weeks) and baseline IPSS-R (Very low or low, vs. Intermediate).
CI and p-value for Relative risk, Odds ratio and risk difference are estimated using normal approximation.

Celgene Corporation
Luspatercept (ACE-536), Protocol ACE-536-MDS-001 - Cutoff Date: 26NOV2020
Proportion of sujects with frequent Adverse Event by SOC, PT during week 1-24 (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Population

SOC/PT		Luspatercept (N=153)	Placebo (N=76)
SOC: Musculoskeletal and connective tissue disorders, PT: Back pain	Number of subjects with events, n (%)	22 (14.4)	6 (7.9)
	Stratified analysis		
	Relative Risk (95% CI)	1.86 (0.79, 4.36)	
	p-value	0.154	
	Odds Ratio (95% CI)	1.97 (0.78, 4.99)	
	Risk Difference (95% CI)	6.87 (-1.57, 15.31)	
	Unstratified analysis		
	Relative Risk (95% CI)	1.82 (0.77, 4.30)	
	p-value	0.172	
	Odds Ratio (95% CI)	1.96 (0.76, 5.06)	
	Risk Difference (95% CI)	6.48 (-1.74, 14.71)	

Stratification factors: RBC transfusion (>= 6 units vs. < 6 units of RBC per 8 weeks) and baseline IPSS-R (Very low or low, vs. Intermediate).
CI and p-value for Relative risk, Odds ratio and risk difference are estimated using normal approximation.

Celgene Corporation
Luspatercept (ACE-536), Protocol ACE-536-MDS-001 - Cutoff Date: 26NOV2020
Proportion of sujects with frequent Adverse Event by SOC, PT during week 1-24 (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Population

SOC/PT		Luspatercept (N=153)	Placebo (N=76)
SOC: Musculoskeletal and connective tissue disorders, PT: Myalgia	Number of subjects with events, n (%)	10 (6.5)	5 (6.6)
	Stratified analysis		
	Relative Risk (95% CI)	1.02 (0.36, 2.88)	
	p-value	0.964	
	Odds Ratio (95% CI)	1.03 (0.34, 3.14)	
	Risk Difference (95% CI)	0.16 (-6.65, 6.97)	
	Unstratified analysis		
	Relative Risk (95% CI)	0.99 (0.35, 2.80)	
	p-value	0.990	
	Odds Ratio (95% CI)	0.99 (0.33, 3.01)	
	Risk Difference (95% CI)	-0.04 (-6.86, 6.77)	

Stratification factors: RBC transfusion (>= 6 units vs. < 6 units of RBC per 8 weeks) and baseline IPSS-R (Very low or low, vs. Intermediate).
CI and p-value for Relative risk, Odds ratio and risk difference are estimated using normal approximation.

Celgene Corporation
Luspatercept (ACE-536), Protocol ACE-536-MDS-001 - Cutoff Date: 26NOV2020
Proportion of sujects with frequent Adverse Event by SOC, PT during week 1-24 (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Population

SOC/PT		Luspatercept (N=153)	Placebo (N=76)
SOC: Nervous system disorders	Number of subjects with events, n (%)	59 (38.6)	18 (23.7)
	Stratified analysis		
	Relative Risk (95% CI)	1.63 (1.03, 2.56)	
	p-value	0.036	
	Odds Ratio (95% CI)	2.01 (1.08, 3.73)	
	Risk Difference (95% CI)	14.83 (2.45, 27.21)	
	Unstratified analysis		
	Relative Risk (95% CI)	1.63 (1.04, 2.55)	
	p-value	0.034	
	Odds Ratio (95% CI)	2.02 (1.09, 3.76)	
	Risk Difference (95% CI)	14.88 (2.60, 27.16)	

Stratification factors: RBC transfusion (>= 6 units vs. < 6 units of RBC per 8 weeks) and baseline IPSS-R (Very low or low, vs. Intermediate).
CI and p-value for Relative risk, Odds ratio and risk difference are estimated using normal approximation.

Celgene Corporation
Luspatercept (ACE-536), Protocol ACE-536-MDS-001 - Cutoff Date: 26NOV2020
Proportion of sujects with frequent Adverse Event by SOC, PT during week 1-24 (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Population

SOC/PT		Luspatercept (N=153)	Placebo (N=76)
SOC: Nervous system disorders, PT: Dizziness	Number of subjects with events, n (%)	23 (15.0)	4 (5.3)
	Stratified analysis		
	Relative Risk (95% CI)	2.74 (0.98, 7.66)	
	p-value	0.054	
	Odds Ratio (95% CI)	3.05 (1.02, 9.18)	
	Risk Difference (95% CI)	9.32 (1.74, 16.90)	
	Unstratified analysis		
	Relative Risk (95% CI)	2.86 (1.02, 7.96)	
	p-value	0.045	
	Odds Ratio (95% CI)	3.18 (1.06, 9.57)	
	Risk Difference (95% CI)	9.77 (2.20, 17.34)	

Stratification factors: RBC transfusion (>= 6 units vs. < 6 units of RBC per 8 weeks) and baseline IPSS-R (Very low or low, vs. Intermediate).
CI and p-value for Relative risk, Odds ratio and risk difference are estimated using normal approximation.

Celgene Corporation
Luspatercept (ACE-536), Protocol ACE-536-MDS-001 - Cutoff Date: 26NOV2020
Proportion of sujects with frequent Adverse Event by SOC, PT during week 1-24 (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Population

SOC/PT		Luspatercept (N=153)	Placebo (N=76)
SOC: Nervous system disorders, PT: Headache	Number of subjects with events, n (%)	21 (13.7)	5 (6.6)
	Stratified analysis		
	Relative Risk (95% CI)	2.18 (0.84, 5.68)	
	p-value	0.109	
	Odds Ratio (95% CI)	2.39 (0.85, 6.74)	
	Risk Difference (95% CI)	7.51 (-0.23, 15.25)	
	Unstratified analysis		
	Relative Risk (95% CI)	2.09 (0.82, 5.32)	
	p-value	0.123	
	Odds Ratio (95% CI)	2.26 (0.82, 6.25)	
	Risk Difference (95% CI)	7.15 (-0.65, 14.94)	

Stratification factors: RBC transfusion (>= 6 units vs. < 6 units of RBC per 8 weeks) and baseline IPSS-R (Very low or low, vs. Intermediate).
CI and p-value for Relative risk, Odds ratio and risk difference are estimated using normal approximation.

Celgene Corporation
Luspatercept (ACE-536), Protocol ACE-536-MDS-001 - Cutoff Date: 26NOV2020
Proportion of sujects with frequent Adverse Event by SOC, PT during week 1-24 (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Population

SOC/PT		Luspatercept (N=153)	Placebo (N=76)
SOC: Psychiatric disorders	Number of subjects with events, n (%)	21 (13.7)	7 (9.2)
	Stratified analysis		
	Relative Risk (95% CI)	1.43 (0.64, 3.19)	
	p-value	0.380	
	Odds Ratio (95% CI)	1.50 (0.61, 3.72)	
	Risk Difference (95% CI)	4.03 (-4.45, 12.52)	
	Unstratified analysis		
	Relative Risk (95% CI)	1.49 (0.66, 3.35)	
	p-value	0.334	
	Odds Ratio (95% CI)	1.57 (0.64, 3.87)	
	Risk Difference (95% CI)	4.51 (-3.97, 13.00)	

Stratification factors: RBC transfusion (>= 6 units vs. < 6 units of RBC per 8 weeks) and baseline IPSS-R (Very low or low, vs. Intermediate).
CI and p-value for Relative risk, Odds ratio and risk difference are estimated using normal approximation.

Celgene Corporation
Luspatercept (ACE-536), Protocol ACE-536-MDS-001 - Cutoff Date: 26NOV2020
Proportion of sujects with frequent Adverse Event by SOC, PT during week 1-24 (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Population

SOC/PT		Luspatercept (N=153)	Placebo (N=76)
SOC: Renal and urinary disorders	Number of subjects with events, n (%)	19 (12.4)	7 (9.2)
	Stratified analysis		
	Relative Risk (95% CI)	1.33 (0.59, 2.99)	
	p-value	0.494	
	Odds Ratio (95% CI)	1.38 (0.55, 3.42)	
	Risk Difference (95% CI)	3.07 (-5.33, 11.48)	
	Unstratified analysis		
	Relative Risk (95% CI)	1.35 (0.59, 3.07)	
	p-value	0.476	
	Odds Ratio (95% CI)	1.40 (0.56, 3.49)	
	Risk Difference (95% CI)	3.21 (-5.13, 11.55)	

Stratification factors: RBC transfusion (>= 6 units vs. < 6 units of RBC per 8 weeks) and baseline IPSS-R (Very low or low, vs. Intermediate).
CI and p-value for Relative risk, Odds ratio and risk difference are estimated using normal approximation.

Celgene Corporation
Luspatercept (ACE-536), Protocol ACE-536-MDS-001 - Cutoff Date: 26NOV2020
Proportion of sujects with frequent Adverse Event by SOC, PT during week 1-24 (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Population

SOC/PT		Luspatercept (N=153)	Placebo (N=76)
SOC: Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	Number of subjects with events, n (%)	49 (32.0)	20 (26.3)
	Stratified analysis		
	Relative Risk (95% CI)	1.18 (0.76, 1.82)	
	p-value	0.468	
	Odds Ratio (95% CI)	1.26 (0.68, 2.34)	
	Risk Difference (95% CI)	4.67 (-7.61, 16.94)	
	Unstratified analysis		
	Relative Risk (95% CI)	1.22 (0.78, 1.89)	
	p-value	0.383	
	Odds Ratio (95% CI)	1.32 (0.71, 2.44)	
	Risk Difference (95% CI)	5.71 (-6.65, 18.07)	

Stratification factors: RBC transfusion (>= 6 units vs. < 6 units of RBC per 8 weeks) and baseline IPSS-R (Very low or low, vs. Intermediate).
CI and p-value for Relative risk, Odds ratio and risk difference are estimated using normal approximation.

Celgene Corporation
Luspatercept (ACE-536), Protocol ACE-536-MDS-001 - Cutoff Date: 26NOV2020
Proportion of sujects with frequent Adverse Event by SOC, PT during week 1-24 (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Population

SOC/PT		Luspatercept (N=153)	Placebo (N=76)
SOC: Respiratory, thoracic and mediastinal disorders, PT: Cough	Number of subjects with events, n (%)	20 (13.1)	8 (10.5)
	Stratified analysis		
	Relative Risk (95% CI)	1.22 (0.56, 2.66)	
	p-value	0.620	
	Odds Ratio (95% CI)	1.25 (0.52, 2.96)	
	Risk Difference (95% CI)	2.31 (-6.51, 11.14)	
	Unstratified analysis		
	Relative Risk (95% CI)	1.24 (0.57, 2.69)	
	p-value	0.583	
	Odds Ratio (95% CI)	1.28 (0.54, 3.05)	
	Risk Difference (95% CI)	2.55 (-6.18, 11.27)	

Stratification factors: RBC transfusion (>= 6 units vs. < 6 units of RBC per 8 weeks) and baseline IPSS-R (Very low or low, vs. Intermediate).
CI and p-value for Relative risk, Odds ratio and risk difference are estimated using normal approximation.

Celgene Corporation
Luspatercept (ACE-536), Protocol ACE-536-MDS-001 - Cutoff Date: 26NOV2020
Proportion of sujects with frequent Adverse Event by SOC, PT during week 1-24 (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Population

SOC/PT		Luspatercept (N=153)	Placebo (N=76)
SOC: Respiratory, thoracic and mediastinal disorders, PT: Dyspnoea	Number of subjects with events, n (%)	18 (11.8)	3 (3.9)
	Stratified analysis		
	Relative Risk (95% CI)	2.75 (0.83, 9.09)	
	p-value	0.098	
	Odds Ratio (95% CI)	2.96 (0.84, 10.41)	
	Risk Difference (95% CI)	6.99 (0.33, 13.66)	
	Unstratified analysis		
	Relative Risk (95% CI)	2.98 (0.91, 9.81)	
	p-value	0.072	
	Odds Ratio (95% CI)	3.24 (0.92, 11.38)	
	Risk Difference (95% CI)	7.82 (1.09, 14.54)	

Stratification factors: RBC transfusion (>= 6 units vs. < 6 units of RBC per 8 weeks) and baseline IPSS-R (Very low or low, vs. Intermediate).
CI and p-value for Relative risk, Odds ratio and risk difference are estimated using normal approximation.

Celgene Corporation
Luspatercept (ACE-536), Protocol ACE-536-MDS-001 - Cutoff Date: 26NOV2020
Proportion of sujects with frequent Adverse Event by SOC, PT during week 1-24 (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Population

SOC/PT		Luspatercept (N=153)	Placebo (N=76)
SOC: Skin and subcutaneous tissue disorders	Number of subjects with events, n (%)	21 (13.7)	15 (19.7)
	Stratified analysis		
	Relative Risk (95% CI)	0.69 (0.38, 1.25)	
	p-value	0.223	
	Odds Ratio (95% CI)	0.64 (0.31, 1.33)	
	Risk Difference (95% CI)	-6.16 (-16.6, 4.32)	
	Unstratified analysis		
	Relative Risk (95% CI)	0.70 (0.38, 1.27)	
	p-value	0.238	
	Odds Ratio (95% CI)	0.65 (0.31, 1.34)	
	Risk Difference (95% CI)	-6.01 (-16.5, 4.47)	

Stratification factors: RBC transfusion (>= 6 units vs. < 6 units of RBC per 8 weeks) and baseline IPSS-R (Very low or low, vs. Intermediate).
CI and p-value for Relative risk, Odds ratio and risk difference are estimated using normal approximation.

Celgene Corporation
Luspatercept (ACE-536), Protocol ACE-536-MDS-001 - Cutoff Date: 26NOV2020
Proportion of sujects with frequent Adverse Event by SOC, PT during week 1-24 (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Population

SOC/PT		Luspatercept (N=153)	Placebo (N=76)
SOC: Vascular disorders	Number of subjects with events, n (%)	28 (18.3)	9 (11.8)
	Stratified analysis		
	Relative Risk (95% CI)	1.54 (0.77, 3.07)	
	p-value	0.221	
	Odds Ratio (95% CI)	1.70 (0.74, 3.87)	
	Risk Difference (95% CI)	6.38 (-2.95, 15.70)	
	Unstratified analysis		
	Relative Risk (95% CI)	1.55 (0.77, 3.11)	
	p-value	0.222	
	Odds Ratio (95% CI)	1.67 (0.74, 3.74)	
	Risk Difference (95% CI)	6.46 (-3.04, 15.96)	

Stratification factors: RBC transfusion (>= 6 units vs. < 6 units of RBC per 8 weeks) and baseline IPSS-R (Very low or low, vs. Intermediate).
CI and p-value for Relative risk, Odds ratio and risk difference are estimated using normal approximation.

Celgene Corporation
Luspatercept (ACE-536), Protocol ACE-536-MDS-001 - Cutoff Date: 26NOV2020
Proportion of sujects with frequent Adverse Event by SOC, PT during week 1-24 (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Population

SOC/PT		Luspatercept (N=153)	Placebo (N=76)
SOC: Vascular disorders, PT: Hypertension	Number of subjects with events, n (%)	10 (6.5)	5 (6.6)
	Stratified analysis		
	Relative Risk (95% CI)	1.01 (0.35, 2.89)	
	p-value	0.983	
	Odds Ratio (95% CI)	1.01 (0.33, 3.06)	
	Risk Difference (95% CI)	0.07 (-6.80, 6.94)	
	Unstratified analysis		
	Relative Risk (95% CI)	0.99 (0.35, 2.80)	
	p-value	0.990	
	Odds Ratio (95% CI)	0.99 (0.33, 3.01)	
	Risk Difference (95% CI)	-0.04 (-6.86, 6.77)	

Stratification factors: RBC transfusion (>= 6 units vs. < 6 units of RBC per 8 weeks) and baseline IPSS-R (Very low or low, vs. Intermediate).
CI and p-value for Relative risk, Odds ratio and risk difference are estimated using normal approximation.

Celgene Corporation
Luspatercept (ACE-536), Protocol ACE-536-MDS-001 - Cutoff Date: 26NOV2020
Proportion of sujects with frequent Adverse Event by SOC, PT during week 1-24 (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients) - Subgroup analysis
Safety Population

SOC/PT	Subgroup Level	Luspatercept (N=153) n/ N (%)	Placebo (N=76) n/ N (%)	Relative Risk (95% CI)	p-Value	p-value for interaction
SOC: Gastrointestinal disorders	Age					0.936
	<=64 years	14/ 29 (48.3)	5/ 16 (31.3)	1.54 (0.68, 3.50)	0.298	
	65-74 years	39/ 72 (54.2)	11/ 29 (37.9)	1.43 (0.86, 2.38)	0.172	
	>=75 years	25/ 52 (48.1)	9/ 31 (29.0)	1.66 (0.89, 3.07)	0.110	
	Gender					0.389
	female	32/ 59 (54.2)	11/ 26 (42.3)	1.28 (0.77, 2.13)	0.336	
	male	46/ 94 (48.9)	14/ 50 (28.0)	1.75 (1.07, 2.85)	0.026	
	Race					0.854
	White	48/107 (44.9)	14/ 51 (27.5)	1.63 (1.00, 2.68)	0.051	
	Not reported	28/ 44 (63.6)	10/ 24 (41.7)	1.53 (0.90, 2.58)	0.113	
	Region					0.734
	North America	16/ 31 (51.6)	7/ 19 (36.8)	1.40 (0.71, 2.77)	0.331	
	EMEA	62/122 (50.8)	18/ 57 (31.6)	1.61 (1.06, 2.45)	0.026	
	MDS WHO classification					NC
	MDS RARS	3/ 7 (42.9)	1/ 2 (50.0)	NC		
	MDS RCMD	74/145 (51.0)	24/ 74 (32.4)	NC		
	Time since initial diagnosis					0.429
	<= 2 years	16/ 40 (40.0)	6/ 19 (31.6)	1.27 (0.59, 2.72)	0.544	
	>2 to 5 years	34/ 62 (54.8)	9/ 34 (26.5)	2.07 (1.13, 3.79)	0.018	
	> 5 years	28/ 51 (54.9)	10/ 23 (43.5)	1.26 (0.74, 2.14)	0.387	
	ECOG Performance Status					0.490
	0 or 1	75/145 (51.7)	21/ 65 (32.3)	1.60 (1.09, 2.35)	0.017	
	2	3/ 8 (37.5)	4/ 11 (36.4)	1.03 (0.31, 3.38)	0.960	
	RBC Transfusions/last 8 weeks					0.394
	< 6 units	35/ 75 (46.7)	7/ 30 (23.3)	2.00 (1.00, 4.00)	0.050	
	>= 6 units	43/ 78 (55.1)	18/ 46 (39.1)	1.41 (0.93, 2.13)	0.103	
	RBC Transfusions/last 8 weeks II					0.497
	< 4 units	10/ 28 (35.7)	3/ 11 (27.3)	1.31 (0.44, 3.88)	0.626	
	>= 4 and < 6 units	25/ 47 (53.2)	4/ 19 (21.1)	2.53 (1.02, 6.28)	0.046	
	>= 6 units	43/ 78 (55.1)	18/ 46 (39.1)	1.41 (0.93, 2.13)	0.103	
	RBC Transfusions/8 weeks over 16 weeks					0.234
	< 6 units	43/ 87 (49.4)	11/ 43 (25.6)	1.93 (1.11, 3.36)	0.019	
	>= 6 units	35/ 66 (53.0)	14/ 33 (42.4)	1.25 (0.79, 1.98)	0.339	
	RBC Transfusions/8 weeks over 16 weeks II					0.403
	< 4 units	19/ 46 (41.3)	5/ 20 (25.0)	1.65 (0.72, 3.80)	0.238	
	>= 4 and < 6 units	24/ 41 (58.5)	6/ 23 (26.1)	2.24 (1.08, 4.68)	0.031	
	>= 6 units	35/ 66 (53.0)	14/ 33 (42.4)	1.25 (0.79, 1.98)	0.339	
	IPSS-R risk					0.207
	Very Low	10/ 18 (55.6)	4/ 6 (66.7)	0.83 (0.41, 1.68)	0.610	
	Low	57/109 (52.3)	17/ 57 (29.8)	1.75 (1.13, 2.71)	0.012	
	Intermediate	10/ 25 (40.0)	4/ 13 (30.8)	1.30 (0.50, 3.35)	0.587	
	Platelet count					0.745
	< 100 x 10^9/L	4/ 8 (50.0)	1/ 6 (16.7)	3.00 (0.44, 20.44)	0.262	
	100-400 x 10^9/L	64/128 (50.0)	20/ 61 (32.8)	1.53 (1.02, 2.27)	0.038	
	> 400 x 10^9/L	10/ 17 (58.8)	4/ 9 (44.4)	1.32 (0.58, 3.04)	0.509	

Only SOC/PT with significant relative risk were analyzed by subgroup.
CI and p-value for Relative risk, Odds ratio and risk difference are estimated using normal approximation.
p-Value for interaction from test for heterogeneity of the relative risks using Cochrane`s Q statistic.

Celgene Corporation
Luspatercept (ACE-536), Protocol ACE-536-MDS-001 - Cutoff Date: 26NOV2020
Proportion of sujects with frequent Adverse Event by SOC, PT during week 1-24 (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients) - Subgroup analysis
Safety Population

SOC/PT	Subgroup Level	Luspatercept (N=153) n/ N (%)	Placebo (N=76) n/ N (%)	Relative Risk (95% CI)	p-Value	p-value for interaction
SOC: Gastrointestinal disorders	Renal status: Creatinine Clearance					0.664
	40 - <60 mL/min	16/ 33 (48.5)	3/ 12 (25.0)	1.94 (0.68, 5.49)	0.212	
	>= 60 mL/min	58/113 (51.3)	21/ 62 (33.9)	1.52 (1.02, 2.24)	0.037	
	Serum EPO					0.330
	< 100 U/L	23/ 51 (45.1)	12/ 31 (38.7)	1.17 (0.68, 1.99)	0.577	
	100- < 200 U/L	22/ 37 (59.5)	4/ 19 (21.1)	2.82 (1.14, 7.02)	0.025	
	200-500 U/L	22/ 43 (51.2)	4/ 15 (26.7)	1.92 (0.79, 4.67)	0.151	
	> 500 U/L	11/ 21 (52.4)	5/ 11 (45.5)	1.15 (0.54, 2.48)	0.716	
	SF3B1 mutation status					0.457
	Mutated	70/141 (49.6)	22/ 65 (33.8)	1.47 (1.00, 2.14)	0.047	
	Non-mutated	8/ 12 (66.7)	3/ 10 (30.0)	2.22 (0.80, 6.21)	0.128	
	Longest duration of prior ESA treatment					0.351
	< 6 months	29/ 48 (60.4)	7/ 20 (35.0)	1.73 (0.91, 3.27)	0.094	
	6-12 months	20/ 34 (58.8)	1/ 9 (11.1)	5.29 (0.82, 34.32)	0.081	
	>12-24 months	16/ 35 (45.7)	9/ 21 (42.9)	1.07 (0.58, 1.97)	0.836	
	> 24 months	11/ 31 (35.5)	6/ 20 (30.0)	1.18 (0.52, 2.69)	0.688	

Only SOC/PT with significant relative risk were analyzed by subgroup.
CI and p-value for Relative risk, Odds ratio and risk difference are estimated using normal approximation.
p-Value for interaction from test for heterogeneity of the relative risks using Cochrane`s Q statistic.

Celgene Corporation
Luspatercept (ACE-536), Protocol ACE-536-MDS-001 - Cutoff Date: 26NOV2020
Proportion of sujects with frequent Adverse Event by SOC, PT during week 1-24 (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients) - Subgroup analysis
Safety Population

SOC/PT	Subgroup Level	Luspatercept (N=153) n/ N (%)	Placebo (N=76) n/ N (%)	Relative Risk (95% CI)	p-Value	p-value for interaction
SOC: Nervous system disorders	Age					0.048
	<=64 years	6/ 29 (20.7)	6/ 16 (37.5)	0.55 (0.21, 1.43)	0.221	
	65-74 years	32/ 72 (44.4)	5/ 29 (17.2)	2.58 (1.11, 5.96)	0.027	
	>=75 years	21/ 52 (40.4)	7/ 31 (22.6)	1.79 (0.86, 3.71)	0.119	
	Gender					0.292
	female	22/ 59 (37.3)	8/ 26 (30.8)	1.21 (0.62, 2.36)	0.571	
	male	37/ 94 (39.4)	10/ 50 (20.0)	1.97 (1.07, 3.62)	0.029	
	Race					0.044
	White	45/107 (42.1)	9/ 51 (17.6)	2.38 (1.27, 4.49)	0.007	
	Not reported	13/ 44 (29.5)	8/ 24 (33.3)	0.89 (0.43, 1.83)	0.745	
	Region					0.816
	North America	15/ 31 (48.4)	6/ 19 (31.6)	1.53 (0.72, 3.26)	0.268	
	EMEA	44/122 (36.1)	12/ 57 (21.1)	1.71 (0.98, 2.99)	0.058	
	MDS WHO classification					NC
	MDS RARS	2/ 7 (28.6)	1/ 2 (50.0)	NC		
	MDS RCMD	57/145 (39.3)	17/ 74 (23.0)	NC		
	Time since initial diagnosis					0.029
	<= 2 years	17/ 40 (42.5)	3/ 19 (15.8)	2.69 (0.90, 8.08)	0.077	
	>2 to 5 years	19/ 62 (30.6)	3/ 34 (8.8)	3.47 (1.11, 10.90)	0.033	
	> 5 years	23/ 51 (45.1)	12/ 23 (52.2)	0.86 (0.53, 1.42)	0.564	
	ECOG Performance Status					0.065
	0 or 1	56/145 (38.6)	12/ 65 (18.5)	2.09 (1.21, 3.63)	0.009	
	2	3/ 8 (37.5)	6/ 11 (54.5)	0.69 (0.24, 1.95)	0.482	
	RBC Transfusions/last 8 weeks					0.242
	< 6 units	30/ 75 (40.0)	5/ 30 (16.7)	2.40 (1.03, 5.60)	0.043	
	>= 6 units	29/ 78 (37.2)	13/ 46 (28.3)	1.32 (0.76, 2.27)	0.322	
	RBC Transfusions/last 8 weeks II					0.488
	< 4 units	8/ 28 (28.6)	1/ 11 (9.1)	3.14 (0.44, 22.28)	0.252	
	>= 4 and < 6 units	22/ 47 (46.8)	4/ 19 (21.1)	2.22 (0.88, 5.59)	0.090	
	>= 6 units	29/ 78 (37.2)	13/ 46 (28.3)	1.32 (0.76, 2.27)	0.322	
	RBC Transfusions/8 weeks over 16 weeks					0.156
	< 6 units	36/ 87 (41.4)	8/ 43 (18.6)	2.22 (1.13, 4.36)	0.020	
	>= 6 units	23/ 66 (34.8)	10/ 33 (30.3)	1.15 (0.62, 2.12)	0.655	
	RBC Transfusions/8 weeks over 16 weeks II					0.340
	< 4 units	16/ 46 (34.8)	3/ 20 (15.0)	2.32 (0.76, 7.08)	0.140	
	>= 4 and < 6 units	20/ 41 (48.8)	5/ 23 (21.7)	2.24 (0.97, 5.18)	0.058	
	>= 6 units	23/ 66 (34.8)	10/ 33 (30.3)	1.15 (0.62, 2.12)	0.655	
	IPSS-R risk					0.351
	Very Low	8/ 18 (44.4)	2/ 6 (33.3)	1.33 (0.38, 4.63)	0.650	
	Low	42/109 (38.5)	11/ 57 (19.3)	2.00 (1.12, 3.57)	0.020	
	Intermediate	9/ 25 (36.0)	5/ 13 (38.5)	0.94 (0.39, 2.22)	0.881	
	Platelet count					0.049
	< 100 x 10^9/L	0/ 8 (0.0)	2/ 6 (33.3)	NE	NE	
	100-400 x 10^9/L	54/128 (42.2)	12/ 61 (19.7)	2.14 (1.24, 3.70)	0.006	
	> 400 x 10^9/L	5/ 17 (29.4)	4/ 9 (44.4)	0.66 (0.23, 1.87)	0.435	

Only SOC/PT with significant relative risk were analyzed by subgroup.
CI and p-value for Relative risk, Odds ratio and risk difference are estimated using normal approximation.
p-Value for interaction from test for heterogeneity of the relative risks using Cochrane`s Q statistic.

Celgene Corporation
Luspatercept (ACE-536), Protocol ACE-536-MDS-001 - Cutoff Date: 26NOV2020
Proportion of sujects with frequent Adverse Event by SOC, PT during week 1-24 (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients) - Subgroup analysis
Safety Population

SOC/PT	Subgroup Level	Luspatercept (N=153) n/ N (%)	Placebo (N=76) n/ N (%)	Relative Risk (95% CI)	p-Value	p-value for interaction
SOC: Nervous system disorders	Renal status: Creatinine Clearance					0.810
	40 - <60 mL/min	12/ 33 (36.4)	3/ 12 (25.0)	1.45 (0.49, 4.28)	0.496	
	>= 60 mL/min	46/113 (40.7)	15/ 62 (24.2)	1.68 (1.03, 2.76)	0.039	
	Serum EPO					0.651
	< 100 U/L	20/ 51 (39.2)	10/ 31 (32.3)	1.22 (0.66, 2.25)	0.533	
	100- < 200 U/L	14/ 37 (37.8)	4/ 19 (21.1)	1.80 (0.69, 4.71)	0.233	
	200-500 U/L	15/ 43 (34.9)	2/ 15 (13.3)	2.62 (0.68, 10.13)	0.164	
	> 500 U/L	9/ 21 (42.9)	2/ 11 (18.2)	2.36 (0.61, 9.07)	0.212	
	SF3B1 mutation status					0.448
	Mutated	55/141 (39.0)	17/ 65 (26.2)	1.49 (0.94, 2.36)	0.087	
	Non-mutated	4/ 12 (33.3)	1/ 10 (10.0)	3.33 (0.44, 25.23)	0.244	
	Longest duration of prior ESA treatment					0.668
	< 6 months	18/ 48 (37.5)	3/ 20 (15.0)	2.50 (0.83, 7.55)	0.104	
	6-12 months	12/ 34 (35.3)	3/ 9 (33.3)	1.06 (0.38, 2.97)	0.913	
	>12-24 months	15/ 35 (42.9)	5/ 21 (23.8)	1.80 (0.77, 4.23)	0.178	
	> 24 months	12/ 31 (38.7)	6/ 20 (30.0)	1.29 (0.58, 2.88)	0.534	

Only SOC/PT with significant relative risk were analyzed by subgroup.
CI and p-value for Relative risk, Odds ratio and risk difference are estimated using normal approximation.
p-Value for interaction from test for heterogeneity of the relative risks using Cochrane`s Q statistic.

Celgene Corporation
Luspatercept (ACE-536), Protocol ACE-536-MDS-001 - Cutoff Date: 26NOV2020
Proportion of sujects with frequent Serious Adverse Event by SOC, PT during week 1-24 (incidence in either arm >= 5% or >=10 patients)
Safety Population

SOC/PT		Luspatercept (N=153)	Placebo (N=76)
SOC: Infections and infestations	Number of subjects with events, n (%)	14 (9.2)	8 (10.5)
	Stratified analysis		
	Relative Risk (95% CI)	0.89 (0.40, 1.99)	
	p-value	0.779	
	Odds Ratio (95% CI)	0.88 (0.35, 2.22)	
	Risk Difference (95% CI)	-1.15 (-9.34, 7.04)	
	Unstratified analysis		
	Relative Risk (95% CI)	0.87 (0.38, 1.98)	
	p-value	0.739	
	Odds Ratio (95% CI)	0.86 (0.34, 2.14)	
	Risk Difference (95% CI)	-1.38 (-9.65, 6.90)	

Stratification factors: RBC transfusion (>= 6 units vs. < 6 units of RBC per 8 weeks) and baseline IPSS-R (Very low or low, vs. Intermediate).
CI and p-value for Relative risk, Odds ratio and risk difference are estimated using normal approximation.

Celgene Corporation
Luspatercept (ACE-536), Protocol ACE-536-MDS-001 - Cutoff Date: 26NOV2020
Proportion of sujects with frequent Serious Adverse Event by SOC, PT during week 1-24 (incidence in either arm >= 5% or >=10 patients)
Safety Population

SOC/PT		Luspatercept (N=153)	Placebo (N=76)
SOC: Injury, poisoning and procedural complications	Number of subjects with events, n (%)	8 (5.2)	3 (3.9)
	Stratified analysis		
	Relative Risk (95% CI)	1.29 (0.34, 4.91)	
	p-value	0.708	
	Odds Ratio (95% CI)	1.30 (0.34, 5.03)	
	Risk Difference (95% CI)	1.14 (-4.52, 6.80)	
	Unstratified analysis		
	Relative Risk (95% CI)	1.32 (0.36, 4.85)	
	p-value	0.671	
	Odds Ratio (95% CI)	1.34 (0.35, 5.21)	
	Risk Difference (95% CI)	1.28 (-4.34, 6.90)	

Stratification factors: RBC transfusion (>= 6 units vs. < 6 units of RBC per 8 weeks) and baseline IPSS-R (Very low or low, vs. Intermediate).
CI and p-value for Relative risk, Odds ratio and risk difference are estimated using normal approximation.

Celgene Corporation
Luspatercept (ACE-536), Protocol ACE-536-MDS-001 - Cutoff Date: 26NOV2020
Proportion of sujects with frequent Adverse Event of CTCAE >=3 by SOC, PT during week 1-24 (incidence in either arm >= 5% or >=10 patients)
Safety Population

SOC/PT		Luspatercept (N=153)	Placebo (N=76)
SOC: Blood and lymphatic system disorders	Number of subjects with events, n (%)	13 (8.5)	8 (10.5)
	Stratified analysis		
	Relative Risk (95% CI)	0.76 (0.33, 1.75)	
	p-value	0.513	
	Odds Ratio (95% CI)	0.73 (0.28, 1.88)	
	Risk Difference (95% CI)	-2.60 (-10.7, 5.50)	
	Unstratified analysis		
	Relative Risk (95% CI)	0.81 (0.35, 1.86)	
	p-value	0.616	
	Odds Ratio (95% CI)	0.79 (0.31, 1.99)	
	Risk Difference (95% CI)	-2.03 (-10.2, 6.16)	

Stratification factors: RBC transfusion (>= 6 units vs. < 6 units of RBC per 8 weeks) and baseline IPSS-R (Very low or low, vs. Intermediate).
CI and p-value for Relative risk, Odds ratio and risk difference are estimated using normal approximation.

Celgene Corporation
Luspatercept (ACE-536), Protocol ACE-536-MDS-001 - Cutoff Date: 26NOV2020
Proportion of sujects with frequent Adverse Event of CTCAE >=3 by SOC, PT during week 1-24 (incidence in either arm >= 5% or >=10 patients)
Safety Population

SOC/PT		Luspatercept (N=153)	Placebo (N=76)
SOC: Blood and lymphatic system disorders, PT: Anaemia	Number of subjects with events, n (%)	9 (5.9)	4 (5.3)
	Stratified analysis		
	Relative Risk (95% CI)	1.07 (0.33, 3.39)	
	p-value	0.915	
	Odds Ratio (95% CI)	1.07 (0.32, 3.62)	
	Risk Difference (95% CI)	0.35 (-5.89, 6.59)	
	Unstratified analysis		
	Relative Risk (95% CI)	1.12 (0.36, 3.51)	
	p-value	0.849	
	Odds Ratio (95% CI)	1.13 (0.34, 3.78)	
	Risk Difference (95% CI)	0.62 (-5.63, 6.87)	

Stratification factors: RBC transfusion (>= 6 units vs. < 6 units of RBC per 8 weeks) and baseline IPSS-R (Very low or low, vs. Intermediate).
CI and p-value for Relative risk, Odds ratio and risk difference are estimated using normal approximation.

Celgene Corporation
Luspatercept (ACE-536), Protocol ACE-536-MDS-001 - Cutoff Date: 26NOV2020
Proportion of sujects with frequent Adverse Event of CTCAE >=3 by SOC, PT during week 1-24 (incidence in either arm >= 5% or >=10 patients)
Safety Population

SOC/PT		Luspatercept (N=153)	Placebo (N=76)
SOC: Blood and lymphatic system disorders, PT: Neutropenia	Number of subjects with events, n (%)	5 (3.3)	5 (6.6)
	Stratified analysis		
	Relative Risk (95% CI)	0.46 (0.14, 1.52)	
	p-value	0.200	
	Odds Ratio (95% CI)	0.43 (0.12, 1.58)	
	Risk Difference (95% CI)	-3.66 (-9.85, 2.53)	
	Unstratified analysis		
	Relative Risk (95% CI)	0.50 (0.15, 1.66)	
	p-value	0.257	
	Odds Ratio (95% CI)	0.48 (0.13, 1.71)	
	Risk Difference (95% CI)	-3.31 (-9.56, 2.93)	

Stratification factors: RBC transfusion (>= 6 units vs. < 6 units of RBC per 8 weeks) and baseline IPSS-R (Very low or low, vs. Intermediate).
CI and p-value for Relative risk, Odds ratio and risk difference are estimated using normal approximation.

Celgene Corporation
Luspatercept (ACE-536), Protocol ACE-536-MDS-001 - Cutoff Date: 26NOV2020
Proportion of sujects with frequent Adverse Event of CTCAE >=3 by SOC, PT during week 1-24 (incidence in either arm >= 5% or >=10 patients)
Safety Population

SOC/PT		Luspatercept (N=153)	Placebo (N=76)
SOC: General disorders and administration site conditions	Number of subjects with events, n (%)	12 (7.8)	3 (3.9)
	Stratified analysis		
	Relative Risk (95% CI)	1.97 (0.57, 6.77)	
	p-value	0.284	
	Odds Ratio (95% CI)	2.06 (0.56, 7.59)	
	Risk Difference (95% CI)	3.83 (-2.27, 9.93)	
	Unstratified analysis		
	Relative Risk (95% CI)	1.99 (0.58, 6.83)	
	p-value	0.276	
	Odds Ratio (95% CI)	2.07 (0.57, 7.57)	
	Risk Difference (95% CI)	3.90 (-2.21, 10.00)	

Stratification factors: RBC transfusion (>= 6 units vs. < 6 units of RBC per 8 weeks) and baseline IPSS-R (Very low or low, vs. Intermediate).
CI and p-value for Relative risk, Odds ratio and risk difference are estimated using normal approximation.

Celgene Corporation
Luspatercept (ACE-536), Protocol ACE-536-MDS-001 - Cutoff Date: 26NOV2020
Proportion of sujects with frequent Adverse Event of CTCAE >=3 by SOC, PT during week 1-24 (incidence in either arm >= 5% or >=10 patients)
Safety Population

SOC/PT		Luspatercept (N=153)	Placebo (N=76)
SOC: Infections and infestations	Number of subjects with events, n (%)	14 (9.2)	7 (9.2)
	Stratified analysis		
	Relative Risk (95% CI)	1.03 (0.44, 2.42)	
	p-value	0.947	
	Odds Ratio (95% CI)	1.03 (0.40, 2.68)	
	Risk Difference (95% CI)	0.27 (-7.71, 8.26)	
	Unstratified analysis		
	Relative Risk (95% CI)	0.99 (0.42, 2.36)	
	p-value	0.988	
	Odds Ratio (95% CI)	0.99 (0.38, 2.57)	
	Risk Difference (95% CI)	-0.06 (-8.01, 7.89)	

Stratification factors: RBC transfusion (>= 6 units vs. < 6 units of RBC per 8 weeks) and baseline IPSS-R (Very low or low, vs. Intermediate).
CI and p-value for Relative risk, Odds ratio and risk difference are estimated using normal approximation.

Celgene Corporation
Luspatercept (ACE-536), Protocol ACE-536-MDS-001 - Cutoff Date: 26NOV2020
Proportion of sujects with frequent Adverse Event of CTCAE >=3 by SOC, PT during week 1-24 (incidence in either arm >= 5% or >=10 patients)
Safety Population

SOC/PT		Luspatercept (N=153)	Placebo (N=76)
SOC: Injury, poisoning and procedural complications	Number of subjects with events, n (%)	8 (5.2)	3 (3.9)
	Stratified analysis		
	Relative Risk (95% CI)	1.29 (0.34, 4.91)	
	p-value	0.708	
	Odds Ratio (95% CI)	1.30 (0.34, 5.03)	
	Risk Difference (95% CI)	1.14 (-4.52, 6.80)	
	Unstratified analysis		
	Relative Risk (95% CI)	1.32 (0.36, 4.85)	
	p-value	0.671	
	Odds Ratio (95% CI)	1.34 (0.35, 5.21)	
	Risk Difference (95% CI)	1.28 (-4.34, 6.90)	

Stratification factors: RBC transfusion (>= 6 units vs. < 6 units of RBC per 8 weeks) and baseline IPSS-R (Very low or low, vs. Intermediate).
CI and p-value for Relative risk, Odds ratio and risk difference are estimated using normal approximation.

Celgene Corporation
Luspatercept (ACE-536), Protocol ACE-536-MDS-001 - Cutoff Date: 26NOV2020
Proportion of sujects with frequent Adverse Event of CTCAE >=3 by SOC, PT during week 1-24 (incidence in either arm >= 5% or >=10 patients)
Safety Population

SOC/PT		Luspatercept (N=153)	Placebo (N=76)
SOC: Metabolism and nutrition disorders	Number of subjects with events, n (%)	13 (8.5)	3 (3.9)
	Stratified analysis		
	Relative Risk (95% CI)	2.14 (0.63, 7.21)	
	p-value	0.221	
	Odds Ratio (95% CI)	2.25 (0.62, 8.15)	
	Risk Difference (95% CI)	4.55 (-1.71, 10.81)	
	Unstratified analysis		
	Relative Risk (95% CI)	2.15 (0.63, 7.33)	
	p-value	0.220	
	Odds Ratio (95% CI)	2.26 (0.62, 8.18)	
	Risk Difference (95% CI)	4.55 (-1.67, 10.77)	

Stratification factors: RBC transfusion (>= 6 units vs. < 6 units of RBC per 8 weeks) and baseline IPSS-R (Very low or low, vs. Intermediate).
CI and p-value for Relative risk, Odds ratio and risk difference are estimated using normal approximation.

Celgene Corporation
Luspatercept (ACE-536), Protocol ACE-536-MDS-001 - Cutoff Date: 26NOV2020
Proportion of sujects with frequent Adverse Event of CTCAE >=3 by SOC, PT during week 1-24 (incidence in either arm >= 5% or >=10 patients)
Safety Population

SOC/PT		Luspatercept (N=153)	Placebo (N=76)
SOC: Nervous system disorders	Number of subjects with events, n (%)	8 (5.2)	0 (0.0)
	Stratified analysis		
	Relative Risk (95% CI)	NE	
	p-value		
	Odds Ratio (95% CI)	NE	
	Risk Difference (95% CI)	5.14 (1.62, 8.66)	
	Unstratified analysis		
	Relative Risk (95% CI)	NE	
	p-value		
	Odds Ratio (95% CI)	NE	
	Risk Difference (95% CI)	5.23 (1.70, 8.76)	

Stratification factors: RBC transfusion (>= 6 units vs. < 6 units of RBC per 8 weeks) and baseline IPSS-R (Very low or low, vs. Intermediate).
CI and p-value for Relative risk, Odds ratio and risk difference are estimated using normal approximation.

Celgene Corporation
Luspatercept (ACE-536), Protocol ACE-536-MDS-001 - Cutoff Date: 26NOV2020
Incidence of Adverse Event leading to permanent discontinuation of study drug by SOC, PT during week 1-24
Safety Population

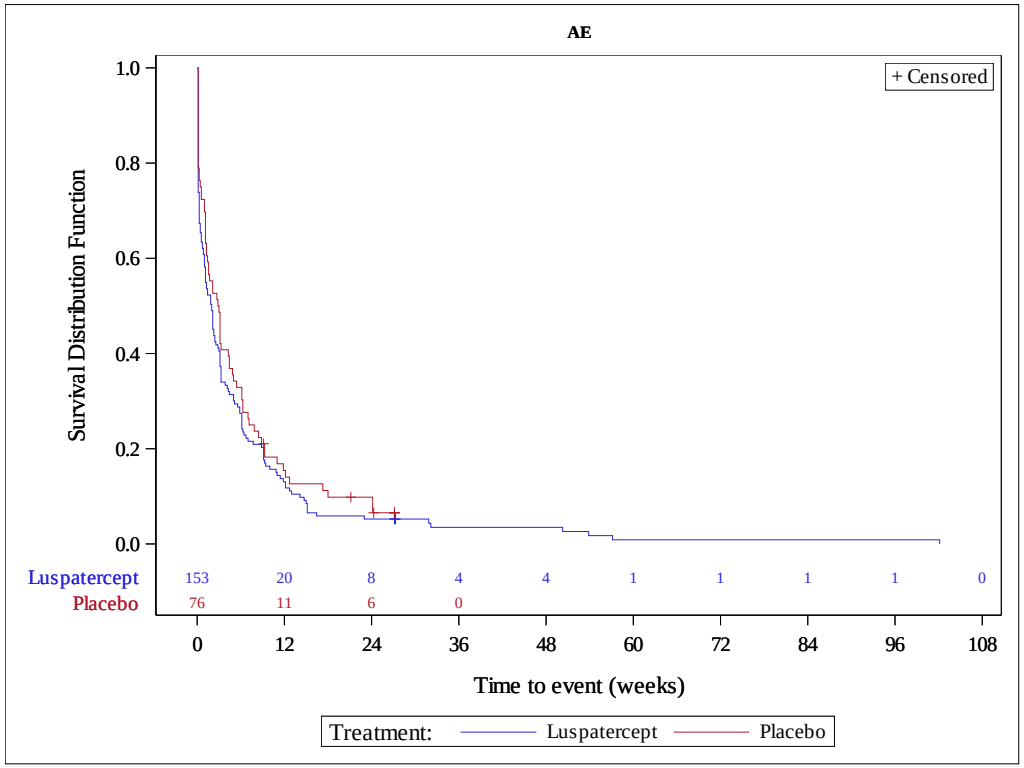
	Luspatercept (N=153)	Placebo (N=76)
SOC: Blood and lymphatic system disorders	0 (0.0)	1 (1.3)
SOC: Blood and lymphatic system disorders, PT: Thrombocytosis	0 (0.0)	1 (1.3)
SOC: General disorders and administration site conditions	2 (1.3)	1 (1.3)
SOC: General disorders and administration site conditions, PT: Fatigue	2 (1.3)	0 (0.0)
SOC: General disorders and administration site conditions, PT: General physical health deterioration	0 (0.0)	1 (1.3)
SOC: Infections and infestations	2 (1.3)	0 (0.0)
SOC: Infections and infestations, PT: Sepsis	2 (1.3)	0 (0.0)
SOC: Investigations	1 (0.7)	0 (0.0)
SOC: Investigations, PT: Alanine aminotransferase increased	1 (0.7)	0 (0.0)
SOC: Investigations, PT: Aspartate aminotransferase increased	1 (0.7)	0 (0.0)
SOC: Musculoskeletal and connective tissue disorders	1 (0.7)	0 (0.0)
SOC: Musculoskeletal and connective tissue disorders, PT: Myalgia	1 (0.7)	0 (0.0)
SOC: Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	2 (1.3)	2 (2.6)
SOC: Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps), PT: Myelodysplastic syndrome	0 (0.0)	1 (1.3)
SOC: Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps), PT: Transformation to acute mye	2 (1.3)	1 (1.3)
SOC: Nervous system disorders	3 (2.0)	0 (0.0)
SOC: Nervous system disorders, PT: Headache	1 (0.7)	0 (0.0)
SOC: Nervous system disorders, PT: Memory impairment	1 (0.7)	0 (0.0)
SOC: Nervous system disorders, PT: Parkinson's disease	1 (0.7)	0 (0.0)
SOC: Renal and urinary disorders	2 (1.3)	0 (0.0)
SOC: Renal and urinary disorders, PT: Chronic kidney disease	1 (0.7)	0 (0.0)
SOC: Renal and urinary disorders, PT: Renal failure	1 (0.7)	0 (0.0)
SOC: Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	1 (0.7)	0 (0.0)
SOC: Respiratory, thoracic and mediastinal disorders, PT: Pulmonary fibrosis	1 (0.7)	0 (0.0)
SOC: Vascular disorders	1 (0.7)	0 (0.0)
SOC: Vascular disorders, PT: Shock haemorrhagic	1 (0.7)	0 (0.0)

Celgene Corporation
Luspatercept (ACE-536), Protocol ACE-536-MDS-001 - Cutoff Date: 26NOV2020
Time to first Adverse Event up to end of study
Safety Population

	Luspatercept (N=153)	Placebo (N=76)
Number of subjects with events, n (%)	151 (98.7)	70 (92.1)
Number of censored subjects, n (%)	2 (1.3)	6 (7.9)
Kaplan-Meier estimates of Time to Event (weeks)		
Median (95% CI)	2.0 (1.0, 2.6)	2.9 (1.3, 4.4)
Stratified analysis		
Hazard Ratio (95% CI)	1.19 (0.89, 1.60)	
p-value	0.245	
Unstratified analysis		
Hazard Ratio (95% CI)	1.17 (0.88, 1.56)	
p-value	0.291	

Confidence intervals (CI) for Kaplan-Meier estimates derived using the log-log transformation
Stratification factors: RBC transfusion (>= 6 units vs. < 6 units of RBC per 8 weeks) and baseline IPSS-R (Very low or low, vs. Intermediate).
Hazard Ratio (luspatercept over placebo) with 95% CI are estimated from Cox Proportional Hazard Model.
p-value from 2-sided log-rank test.

Celgene Corporation
Luspatercept (ACE-536), Protocol ACE-536-MDS-001 - Cutoff Date: 26NOV2020
Kaplan Meier Plot of Time to first Adverse Event up to end of study
Safety Population

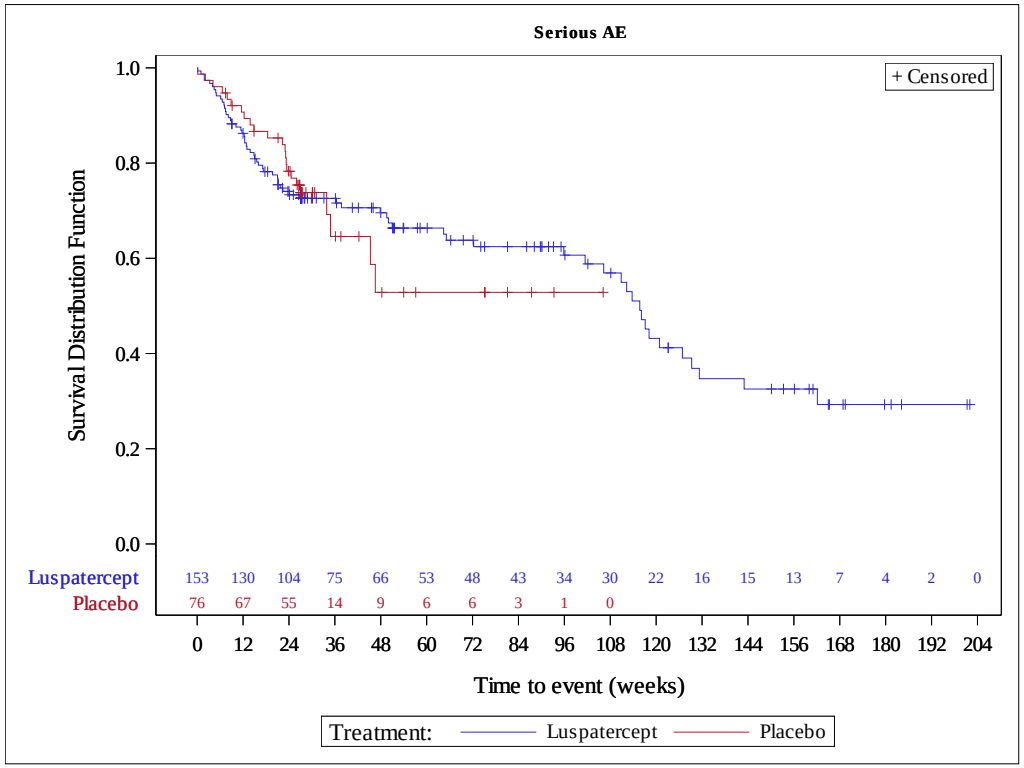


Celgene Corporation
Luspatercept (ACE-536), Protocol ACE-536-MDS-001 - Cutoff Date: 26NOV2020
Time to first Serious Adverse Event up to end of study
Safety Population

	Luspatercept (N=153)	Placebo (N=76)
Number of subjects with events, n (%)	66 (43.1)	23 (30.3)
Number of censored subjects, n (%)	87 (56.9)	53 (69.7)
Kaplan-Meier estimates of Time to Event (weeks)		
Median (95% CI)	116 (101, 129)	NE (34.9, NE)
Stratified analysis		
Hazard Ratio (95% CI)	0.99 (0.60, 1.64)	
p-value	0.980	
Unstratified analysis		
Hazard Ratio (95% CI)	0.95 (0.58, 1.58)	
p-value	0.858	

Confidence intervals (CI) for Kaplan-Meier estimates derived using the log-log transformation
Stratification factors: RBC transfusion (>= 6 units vs. < 6 units of RBC per 8 weeks) and baseline IPSS-R (Very low or low, vs. Intermediate).
Hazard Ratio (luspatercept over placebo) with 95% CI are estimated from Cox Proportional Hazard Model.
p-value from 2-sided log-rank test.

Celgene Corporation
Luspatercept (ACE-536), Protocol ACE-536-MDS-001 - Cutoff Date: 26NOV2020
Kaplan Meier Plot of Time to first Serious Adverse Event up to end of study
Safety Population

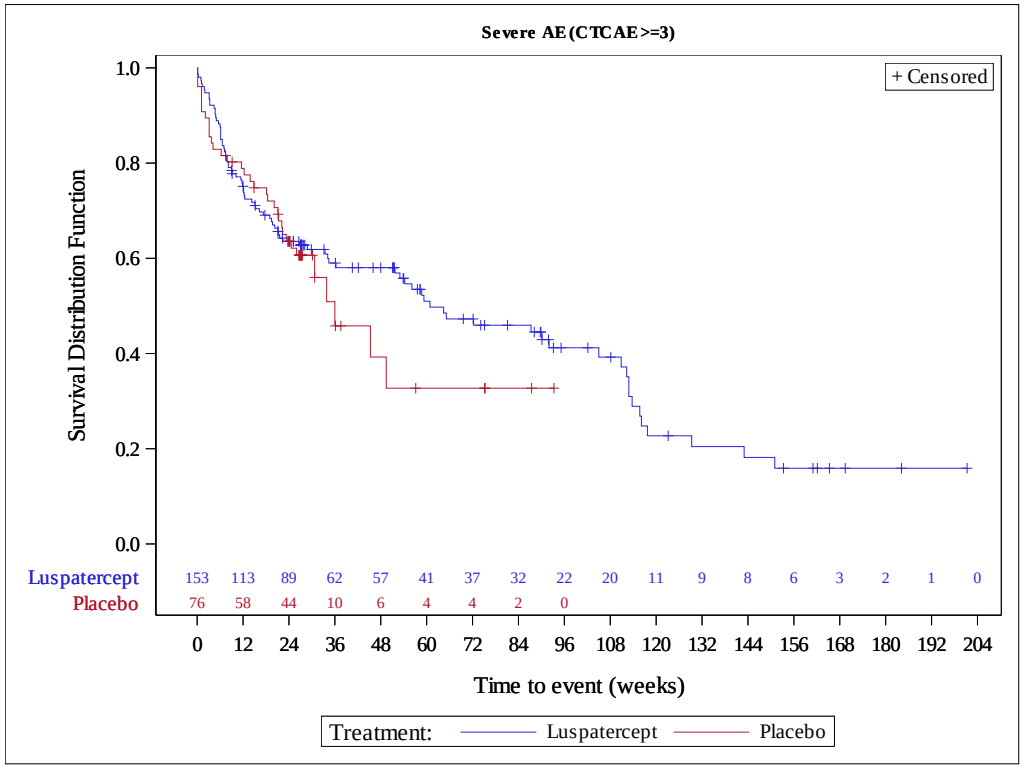


Celgene Corporation
Luspatercept (ACE-536), Protocol ACE-536-MDS-001 - Cutoff Date: 26NOV2020
Time to first Severe Adverse Event (CTCAE >=3) up to end of study
Safety Population

	Luspatercept (N=153)	Placebo (N=76)
Number of subjects with events, n (%)	86 (56.2)	34 (44.7)
Number of censored subjects, n (%)	67 (43.8)	42 (55.3)
Kaplan-Meier estimates of Time to Event (weeks)		
Median (95% CI)	60.9 (36.3, 105)	36.0 (26.0, NE)
Stratified analysis		
Hazard Ratio (95% CI)	0.86 (0.56, 1.30)	
p-value	0.463	
Unstratified analysis		
Hazard Ratio (95% CI)	0.85 (0.56, 1.29)	
p-value	0.440	

Confidence intervals (CI) for Kaplan-Meier estimates derived using the log-log transformation
Stratification factors: RBC transfusion (>= 6 units vs. < 6 units of RBC per 8 weeks) and baseline IPSS-R (Very low or low, vs. Intermediate).
Hazard Ratio (luspatercept over placebo) with 95% CI are estimated from Cox Proportional Hazard Model.
p-value from 2-sided log-rank test.

Celgene Corporation
Luspatercept (ACE-536), Protocol ACE-536-MDS-001 - Cutoff Date: 26NOV2020
Kaplan Meier Plot of Time to first Severe Adverse Event (CTCAE >=3) up to end of study
Safety Population

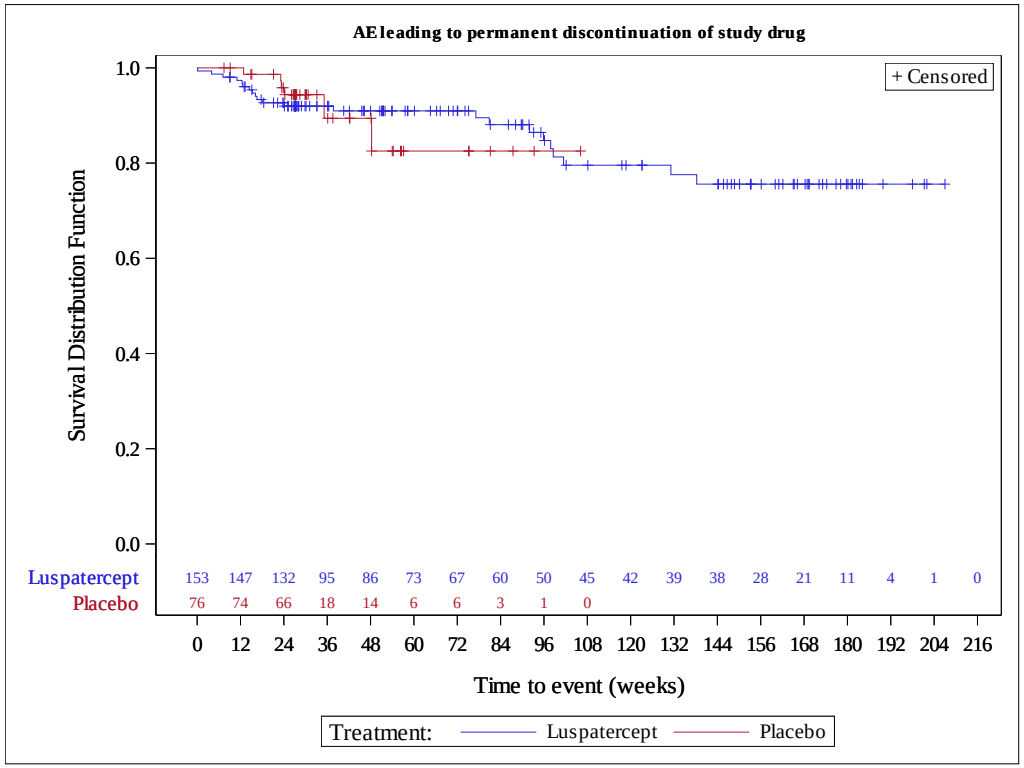


Celgene Corporation
Luspatercept (ACE-536), Protocol ACE-536-MDS-001 - Cutoff Date: 26NOV2020
Time to first Adverse Event leading to permanent discontinuation of study drug up to end of study
Safety Population

	Luspatercept (N=153)	Placebo (N=76)
Number of subjects with events, n (%)	22 (14.4)	6 (7.9)
Number of censored subjects, n (%)	131 (85.6)	70 (92.1)
Kaplan-Meier estimates of Time to Event (weeks)		
Median (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
Stratified analysis		
Hazard Ratio (95% CI)	1.04 (0.39, 2.74)	
p-value	0.936	
Unstratified analysis		
Hazard Ratio (95% CI)	1.02 (0.39, 2.66)	
p-value	0.972	

Confidence intervals (CI) for Kaplan-Meier estimates derived using the log-log transformation
Stratification factors: RBC transfusion (>= 6 units vs. < 6 units of RBC per 8 weeks) and baseline IPSS-R (Very low or low, vs. Intermediate).
Hazard Ratio (luspatercept over placebo) with 95% CI are estimated from Cox Proportional Hazard Model.
p-value from 2-sided log-rank test.

Celgene Corporation
Luspatercept (ACE-536), Protocol ACE-536-MDS-001 - Cutoff Date: 26NOV2020
Kaplan Meier Plot of Time to first Adverse Event leading to permanent discontinuation of study drug up to end of study
Safety Population

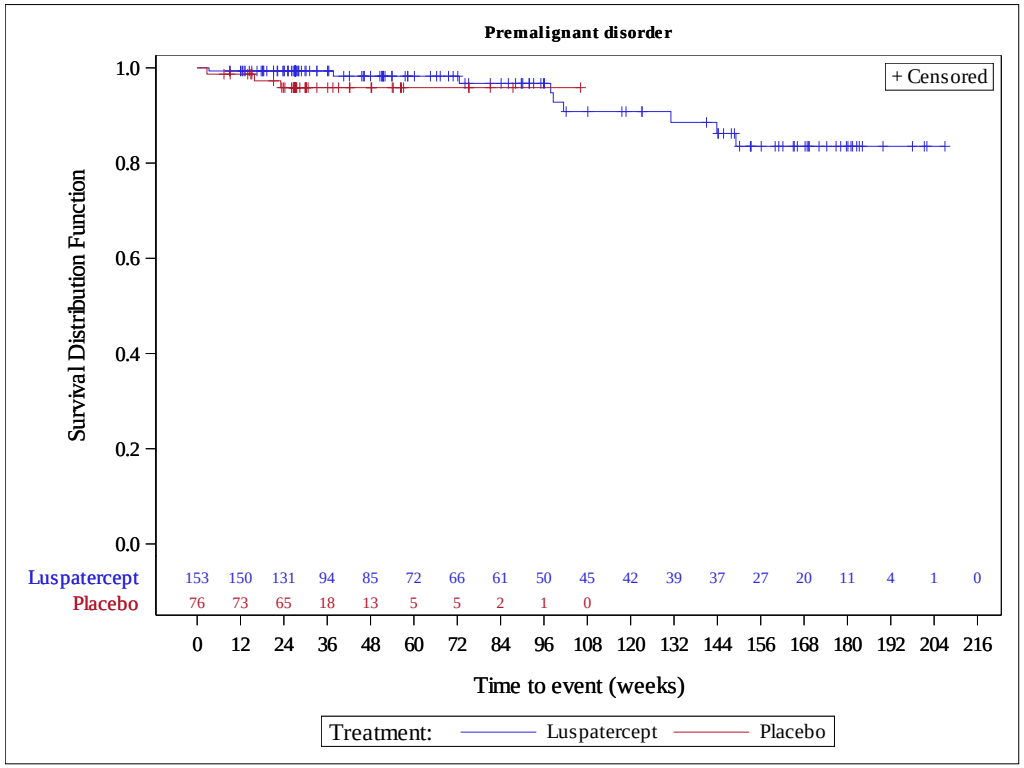


Celgene Corporation
Luspatercept (ACE-536), Protocol ACE-536-MDS-001 - Cutoff Date: 26NOV2020
Time to first Adverse Event of Special Interest up to end of study: Premalignant disorder
Safety Population

	Luspatercept (N=153)	Placebo (N=76)
Number of subjects with events, n (%)	9 (5.9)	3 (3.9)
Number of censored subjects, n (%)	144 (94.1)	73 (96.1)
Kaplan-Meier estimates of Time to Event (weeks)		
Median (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
Stratified analysis		
Hazard Ratio (95% CI)	0.37 (0.07, 2.02)	
p-value	0.236	
Unstratified analysis		
Hazard Ratio (95% CI)	0.36 (0.07, 1.78)	
p-value	0.194	

Confidence intervals (CI) for Kaplan-Meier estimates derived using the log-log transformation
Stratification factors: RBC transfusion (>= 6 units vs. < 6 units of RBC per 8 weeks) and baseline IPSS-R (Very low or low, vs. Intermediate).
Hazard Ratio (luspatercept over placebo) with 95% CI are estimated from Cox Proportional Hazard Model.
p-value from 2-sided log-rank test.

Celgene Corporation
Luspatercept (ACE-536), Protocol ACE-536-MDS-001 - Cutoff Date: 26NOV2020
Kaplan Meier Plot of Time to first Adverse Event of Special Interest up to end of study: Premalignant disorder
Safety Population

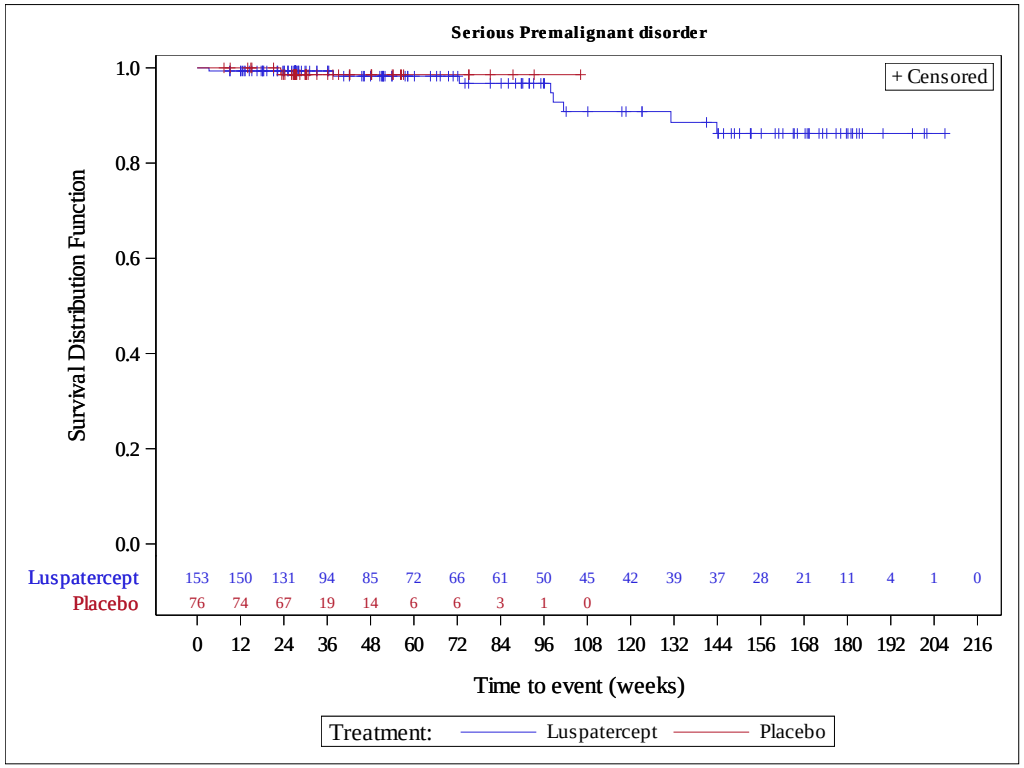


Celgene Corporation
Luspatercept (ACE-536), Protocol ACE-536-MDS-001 - Cutoff Date: 26NOV2020
Time to first Serious Adverse Event of Special Interest up to end of study: Premalignant disorder
Safety Population

	Luspatercept (N=153)	Placebo (N=76)
Number of subjects with events, n (%)	8 (5.2)	1 (1.3)
Number of censored subjects, n (%)	145 (94.8)	75 (98.7)
Kaplan-Meier estimates of Time to Event (weeks)		
Median (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
Stratified analysis		
Hazard Ratio (95% CI)	1.16 (0.11, 12.45)	
p-value	0.901	
Unstratified analysis		
Hazard Ratio (95% CI)	0.97 (0.10, 9.70)	
p-value	0.983	

Confidence intervals (CI) for Kaplan-Meier estimates derived using the log-log transformation
Stratification factors: RBC transfusion (>= 6 units vs. < 6 units of RBC per 8 weeks) and baseline IPSS-R (Very low or low, vs. Intermediate).
Hazard Ratio (luspatercept over placebo) with 95% CI are estimated from Cox Proportional Hazard Model.
p-value from 2-sided log-rank test.

Celgene Corporation
Luspatercept (ACE-536), Protocol ACE-536-MDS-001 - Cutoff Date: 26NOV2020
Kaplan Meier Plot of Time to first Serious Adverse Event of Special Interest up to end of study: Premalignant disorder
Safety Population

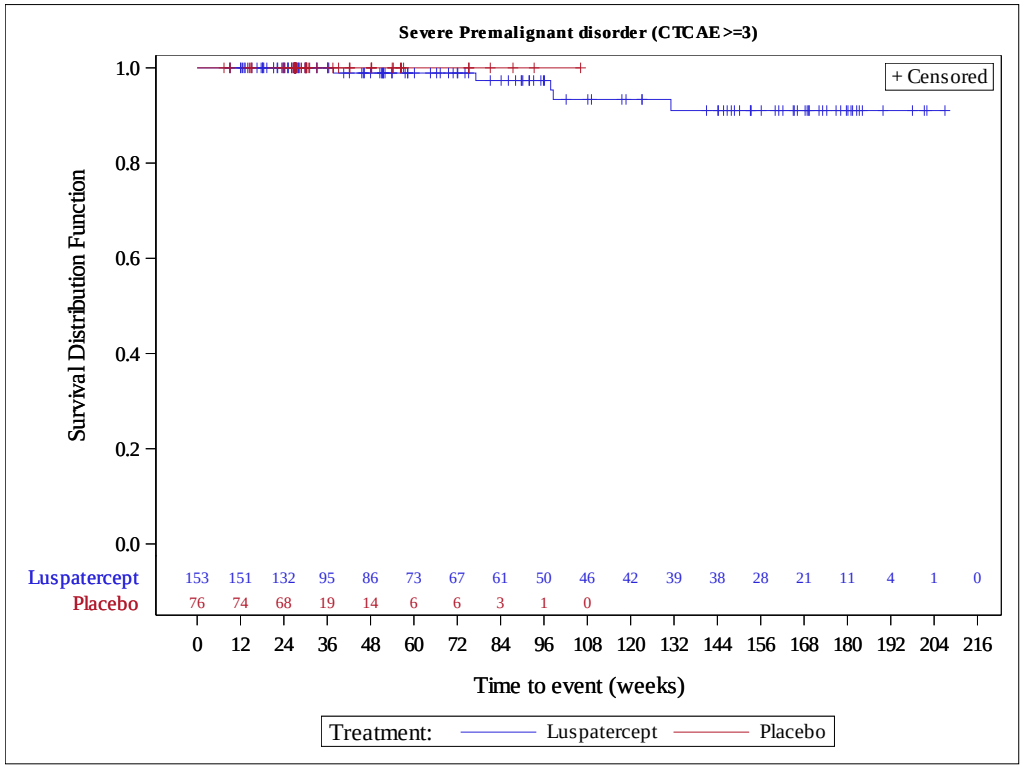


Celgene Corporation
Luspatercept (ACE-536), Protocol ACE-536-MDS-001 - Cutoff Date: 26NOV2020
Time to first Severe Adverse Event (CTCAE >=3) of Special Interest up to end of study: Premalignant disorder
Safety Population

	Luspatercept (N=153)	Placebo (N=76)
Number of subjects with events, n (%)	5 (3.3)	0 (0.0)
Number of censored subjects, n (%)	148 (96.7)	76 (100.0)
Kaplan-Meier estimates of Time to Event (weeks)		
Median (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
Stratified analysis		
Hazard Ratio (95% CI)	NE	
p-value		
Unstratified analysis		
Hazard Ratio (95% CI)	NE	
p-value		

Confidence intervals (CI) for Kaplan-Meier estimates derived using the log-log transformation
Stratification factors: RBC transfusion (>= 6 units vs. < 6 units of RBC per 8 weeks) and baseline IPSS-R (Very low or low, vs. Intermediate).
Hazard Ratio (luspatercept over placebo) with 95% CI are estimated from Cox Proportional Hazard Model.
p-value from 2-sided log-rank test.

Celgene Corporation
Luspatercept (ACE-536), Protocol ACE-536-MDS-001 - Cutoff Date: 26NOV2020
Kaplan Meier Plot of Time to first Severe Adverse Event (CTCAE >=3) of Special Interest up to end of study: Premalignant disorder
Safety Population

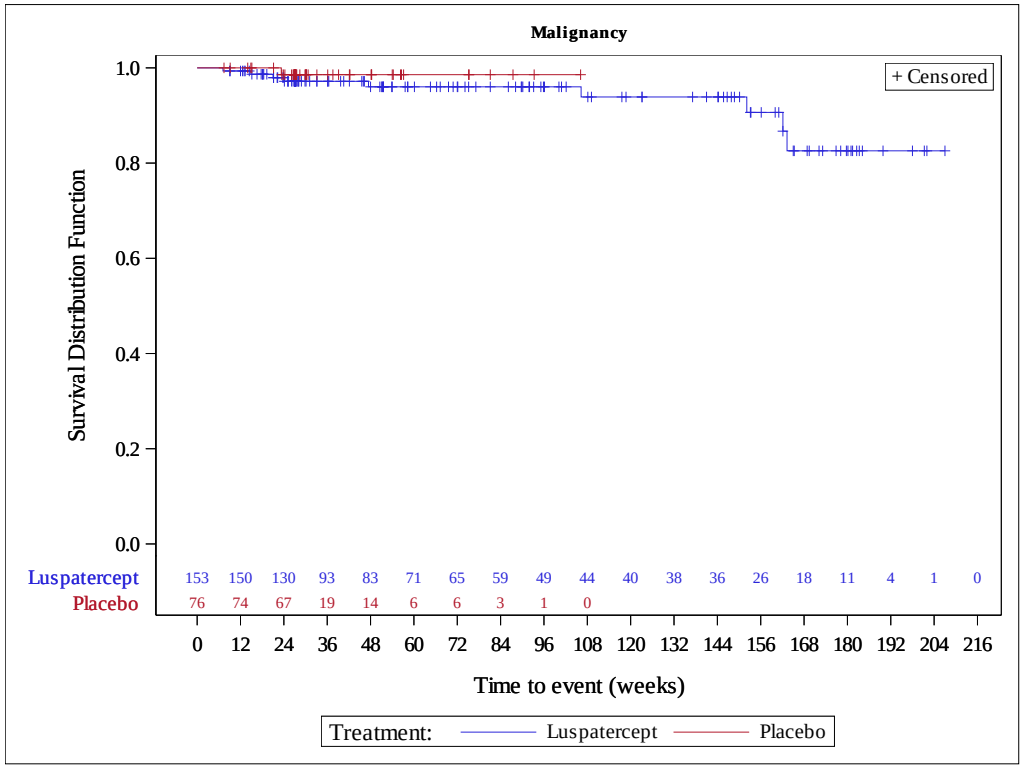


Celgene Corporation
Luspatercept (ACE-536), Protocol ACE-536-MDS-001 - Cutoff Date: 26NOV2020
Time to first Adverse Event of Special Interest up to end of study: Malignancy
Safety Population

	Luspatercept (N=153)	Placebo (N=76)
Number of subjects with events, n (%)	9 (5.9)	1 (1.3)
Number of censored subjects, n (%)	144 (94.1)	75 (98.7)
Kaplan-Meier estimates of Time to Event (weeks)		
Median (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
Stratified analysis		
Hazard Ratio (95% CI)	2.27 (0.26, 19.75)	
p-value	0.445	
Unstratified analysis		
Hazard Ratio (95% CI)	2.25 (0.26, 19.56)	
p-value	0.450	

Confidence intervals (CI) for Kaplan-Meier estimates derived using the log-log transformation
Stratification factors: RBC transfusion (>= 6 units vs. < 6 units of RBC per 8 weeks) and baseline IPSS-R (Very low or low, vs. Intermediate).
Hazard Ratio (luspatercept over placebo) with 95% CI are estimated from Cox Proportional Hazard Model.
p-value from 2-sided log-rank test.

Celgene Corporation
Luspatercept (ACE-536), Protocol ACE-536-MDS-001 - Cutoff Date: 26NOV2020
Kaplan Meier Plot of Time to first Adverse Event of Special Interest up to end of study: Malignancy
Safety Population

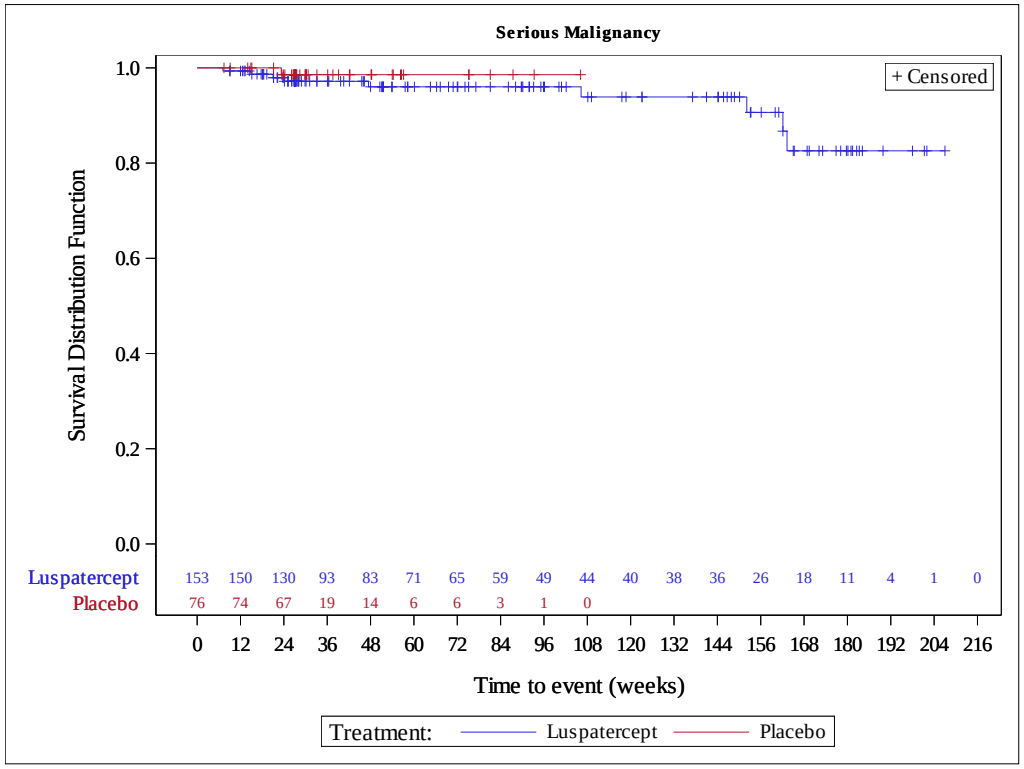


Celgene Corporation
Luspatercept (ACE-536), Protocol ACE-536-MDS-001 - Cutoff Date: 26NOV2020
Time to first Serious Adverse Event of Special Interest up to end of study: Malignancy
Safety Population

	Luspatercept (N=153)	Placebo (N=76)
Number of subjects with events, n (%)	9 (5.9)	1 (1.3)
Number of censored subjects, n (%)	144 (94.1)	75 (98.7)
Kaplan-Meier estimates of Time to Event (weeks)		
Median (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
Stratified analysis		
Hazard Ratio (95% CI)	2.27 (0.26, 19.75)	
p-value	0.445	
Unstratified analysis		
Hazard Ratio (95% CI)	2.25 (0.26, 19.56)	
p-value	0.450	

Confidence intervals (CI) for Kaplan-Meier estimates derived using the log-log transformation
Stratification factors: RBC transfusion (>= 6 units vs. < 6 units of RBC per 8 weeks) and baseline IPSS-R (Very low or low, vs. Intermediate).
Hazard Ratio (luspatercept over placebo) with 95% CI are estimated from Cox Proportional Hazard Model.
p-value from 2-sided log-rank test.

Celgene Corporation
Luspatercept (ACE-536), Protocol ACE-536-MDS-001 - Cutoff Date: 26NOV2020
Kaplan Meier Plot of Time to first Serious Adverse Event of Special Interest up to end of study: Malignancy
Safety Population

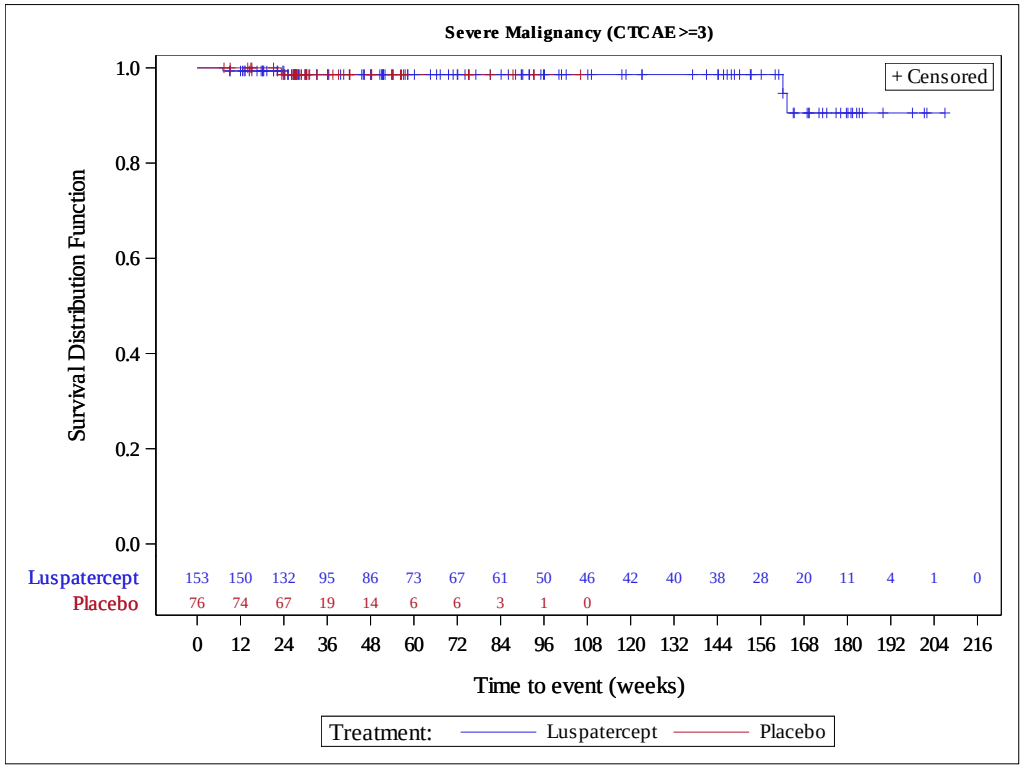


Celgene Corporation
Luspatercept (ACE-536), Protocol ACE-536-MDS-001 - Cutoff Date: 26NOV2020
Time to first Severe Adverse Event (CTCAE >=3) of Special Interest up to end of study: Malignancy
Safety Population

	Luspatercept (N=153)	Placebo (N=76)
Number of subjects with events, n (%)	4 (2.6)	1 (1.3)
Number of censored subjects, n (%)	149 (97.4)	75 (98.7)
Kaplan-Meier estimates of Time to Event (weeks)		
Median (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
Stratified analysis		
Hazard Ratio (95% CI)	1.06 (0.10, 11.81)	
p-value	0.960	
Unstratified analysis		
Hazard Ratio (95% CI)	1.02 (0.09, 11.28)	
p-value	0.985	

Confidence intervals (CI) for Kaplan-Meier estimates derived using the log-log transformation
Stratification factors: RBC transfusion (>= 6 units vs. < 6 units of RBC per 8 weeks) and baseline IPSS-R (Very low or low, vs. Intermediate).
Hazard Ratio (luspatercept over placebo) with 95% CI are estimated from Cox Proportional Hazard Model.
p-value from 2-sided log-rank test.

Celgene Corporation
Luspatercept (ACE-536), Protocol ACE-536-MDS-001 - Cutoff Date: 26NOV2020
Kaplan Meier Plot of Time to first Severe Adverse Event (CTCAE >=3) of Special Interest up to end of study: Malignancy
Safety Population

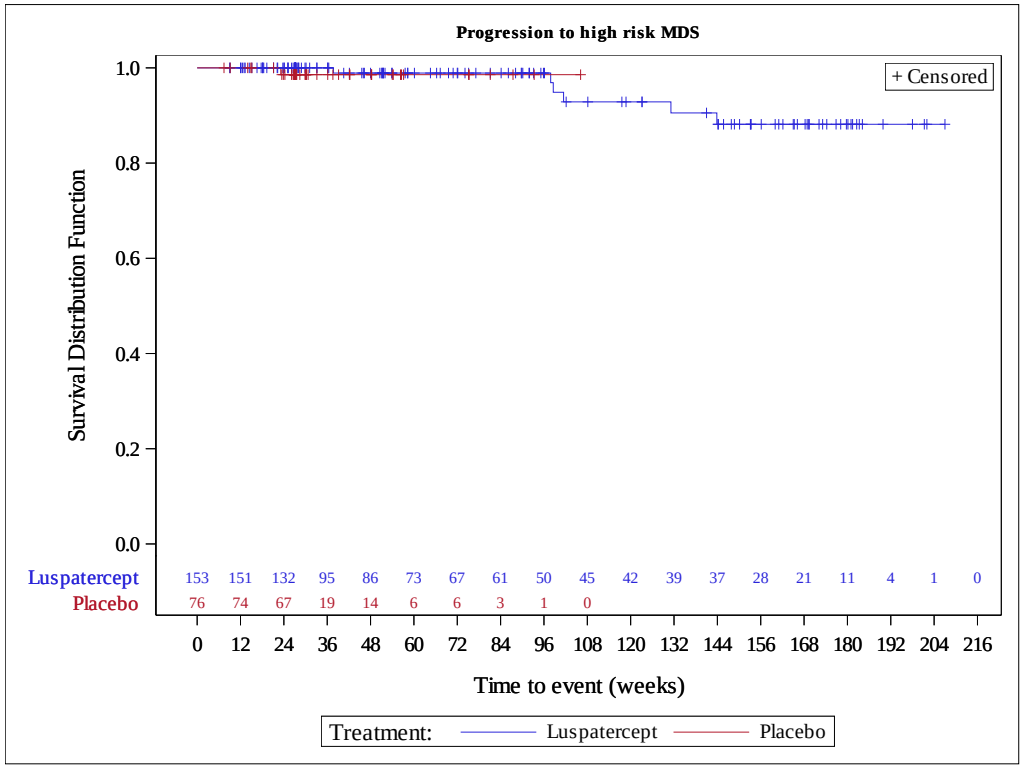


Celgene Corporation
Luspatercept (ACE-536), Protocol ACE-536-MDS-001 - Cutoff Date: 26NOV2020
Time to first Adverse Event of Special Interest up to end of study: Progression to high risk MDS
Safety Population

	Luspatercept (N=153)	Placebo (N=76)
Number of subjects with events, n (%)	6 (3.9)	1 (1.3)
Number of censored subjects, n (%)	147 (96.1)	75 (98.7)
Kaplan-Meier estimates of Time to Event (weeks)		
Median (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
Stratified analysis		
Hazard Ratio (95% CI)	0.50 (0.03, 9.01)	
p-value	0.636	
Unstratified analysis		
Hazard Ratio (95% CI)	0.42 (0.03, 5.38)	
p-value	0.498	

Confidence intervals (CI) for Kaplan-Meier estimates derived using the log-log transformation
Stratification factors: RBC transfusion (>= 6 units vs. < 6 units of RBC per 8 weeks) and baseline IPSS-R (Very low or low, vs. Intermediate).
Hazard Ratio (luspatercept over placebo) with 95% CI are estimated from Cox Proportional Hazard Model.
p-value from 2-sided log-rank test.

Celgene Corporation
Luspatercept (ACE-536), Protocol ACE-536-MDS-001 - Cutoff Date: 26NOV2020
Kaplan Meier Plot of Time to first Adverse Event of Special Interest up to end of study: Progression to high risk MDS
Safety Population

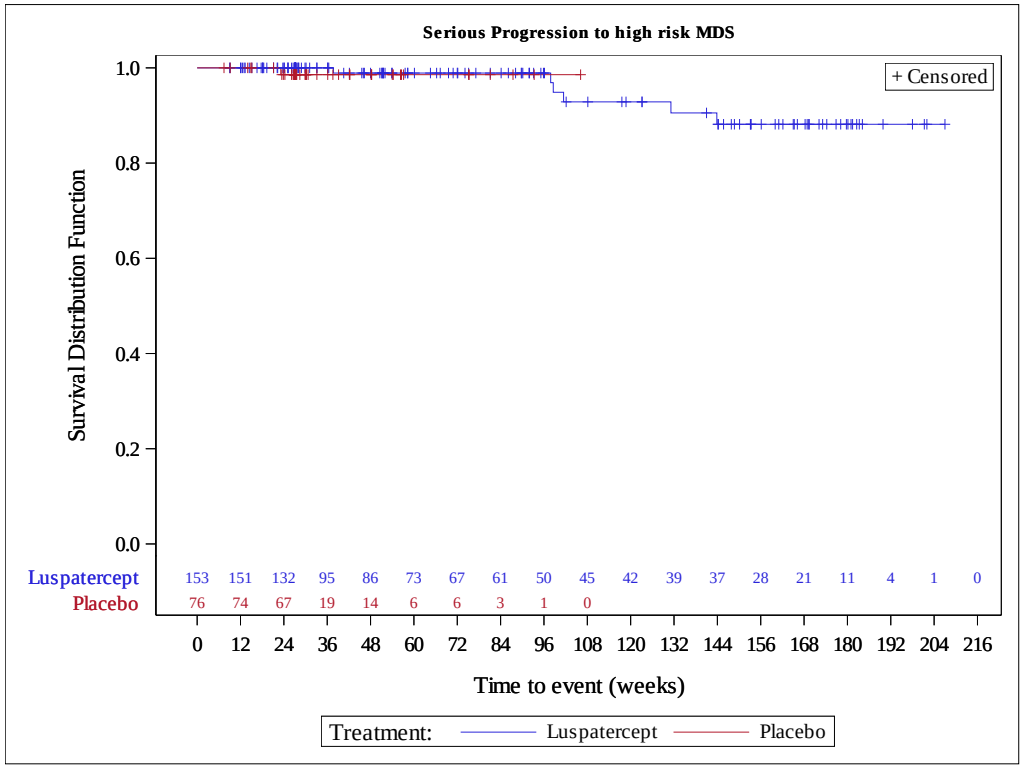


Celgene Corporation
Luspatercept (ACE-536), Protocol ACE-536-MDS-001 - Cutoff Date: 26NOV2020
Time to first Serious Adverse Event of Special Interest up to end of study: Progression to high risk MDS
Safety Population

	Luspatercept (N=153)	Placebo (N=76)
Number of subjects with events, n (%)	6 (3.9)	1 (1.3)
Number of censored subjects, n (%)	147 (96.1)	75 (98.7)
Kaplan-Meier estimates of Time to Event (weeks)		
Median (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
Stratified analysis		
Hazard Ratio (95% CI)	0.50 (0.03, 9.01)	
p-value	0.636	
Unstratified analysis		
Hazard Ratio (95% CI)	0.42 (0.03, 5.38)	
p-value	0.498	

Confidence intervals (CI) for Kaplan-Meier estimates derived using the log-log transformation
Stratification factors: RBC transfusion (>= 6 units vs. < 6 units of RBC per 8 weeks) and baseline IPSS-R (Very low or low, vs. Intermediate).
Hazard Ratio (luspatercept over placebo) with 95% CI are estimated from Cox Proportional Hazard Model.
p-value from 2-sided log-rank test.

Celgene Corporation
Luspatercept (ACE-536), Protocol ACE-536-MDS-001 - Cutoff Date: 26NOV2020
Kaplan Meier Plot of Time to first Serious Adverse Event of Special Interest up to end of study: Progression to high risk MDS
Safety Population

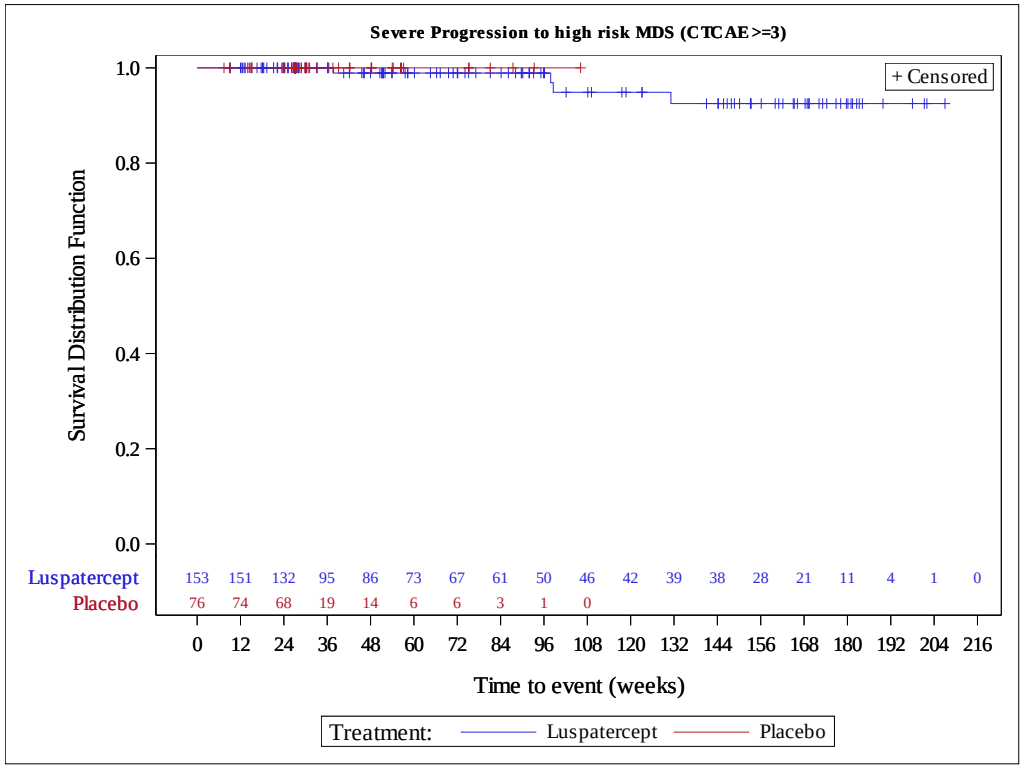


Celgene Corporation
Luspatercept (ACE-536), Protocol ACE-536-MDS-001 - Cutoff Date: 26NOV2020
Time to first Severe Adverse Event (CTCAE >=3) of Special Interest up to end of study: Progression to high risk MDS
Safety Population

	Luspatercept (N=153)	Placebo (N=76)
Number of subjects with events, n (%)	4 (2.6)	0 (0.0)
Number of censored subjects, n (%)	149 (97.4)	76 (100.0)
Kaplan-Meier estimates of Time to Event (weeks)		
Median (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
Stratified analysis		
Hazard Ratio (95% CI)	NE	
p-value		
Unstratified analysis		
Hazard Ratio (95% CI)	NE	
p-value		

Confidence intervals (CI) for Kaplan-Meier estimates derived using the log-log transformation
Stratification factors: RBC transfusion (>= 6 units vs. < 6 units of RBC per 8 weeks) and baseline IPSS-R (Very low or low, vs. Intermediate).
Hazard Ratio (luspatercept over placebo) with 95% CI are estimated from Cox Proportional Hazard Model.
p-value from 2-sided log-rank test.

Celgene Corporation
Luspatercept (ACE-536), Protocol ACE-536-MDS-001 - Cutoff Date: 26NOV2020
Kaplan Meier Plot of Time to first Severe Adverse Event (CTCAE >=3) of Special Interest up to end of study: Progression to high risk MDS
Safety Population

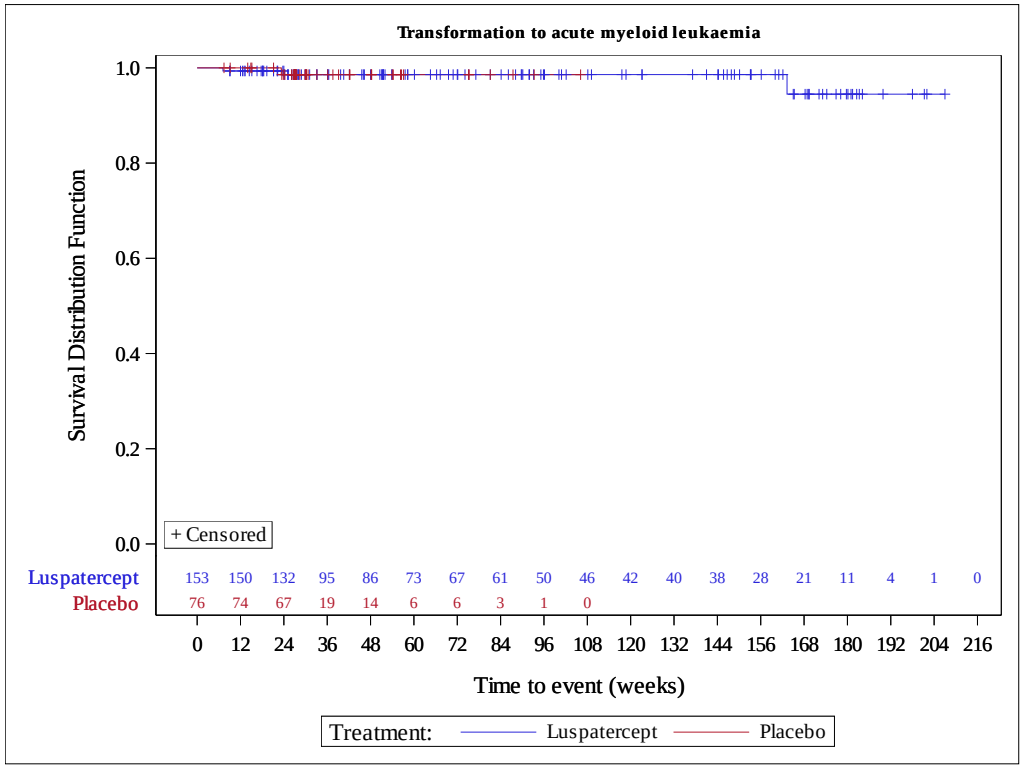


Celgene Corporation
Luspatercept (ACE-536), Protocol ACE-536-MDS-001 - Cutoff Date: 26NOV2020
Time to first Adverse Event of Special Interest up to end of study: Transformation to acute myeloid leukaemia
Safety Population

	Luspatercept (N=153)	Placebo (N=76)
Number of subjects with events, n (%)	3 (2.0)	1 (1.3)
Number of censored subjects, n (%)	150 (98.0)	75 (98.7)
Kaplan-Meier estimates of Time to Event (weeks)		
Median (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
Stratified analysis		
Hazard Ratio (95% CI)	1.06 (0.10, 11.81)	
p-value	0.960	
Unstratified analysis		
Hazard Ratio (95% CI)	1.02 (0.09, 11.28)	
p-value	0.985	

Confidence intervals (CI) for Kaplan-Meier estimates derived using the log-log transformation
Stratification factors: RBC transfusion (>= 6 units vs. < 6 units of RBC per 8 weeks) and baseline IPSS-R (Very low or low, vs. Intermediate).
Hazard Ratio (luspatercept over placebo) with 95% CI are estimated from Cox Proportional Hazard Model.
p-value from 2-sided log-rank test.

Celgene Corporation
Luspatercept (ACE-536), Protocol ACE-536-MDS-001 - Cutoff Date: 26NOV2020
Kaplan Meier Plot of Time to first Adverse Event of Special Interest up to end of study: Transformation to acute myeloid leukaemia
Safety Population

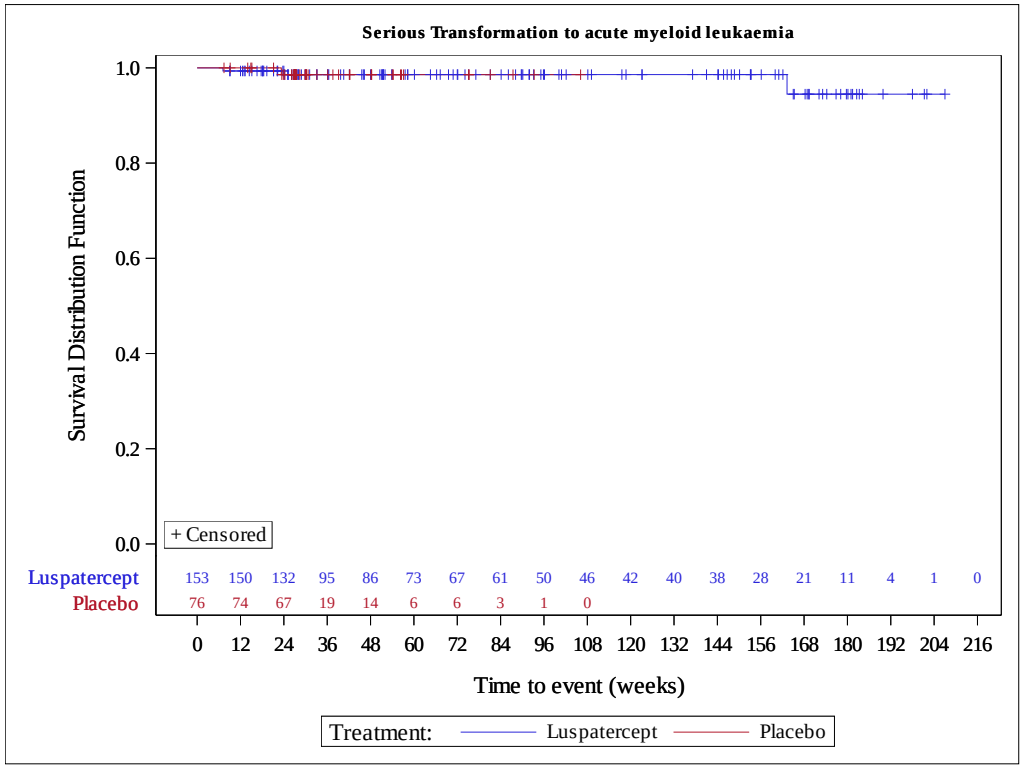


Celgene Corporation
Luspatercept (ACE-536), Protocol ACE-536-MDS-001 - Cutoff Date: 26NOV2020
Time to first Serious Adverse Event of Special Interest up to end of study: Transformation to acute myeloid leukaemia
Safety Population

	Luspatercept (N=153)	Placebo (N=76)
Number of subjects with events, n (%)	3 (2.0)	1 (1.3)
Number of censored subjects, n (%)	150 (98.0)	75 (98.7)
Kaplan-Meier estimates of Time to Event (weeks)		
Median (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
Stratified analysis		
Hazard Ratio (95% CI)	1.06 (0.10, 11.81)	
p-value	0.960	
Unstratified analysis		
Hazard Ratio (95% CI)	1.02 (0.09, 11.28)	
p-value	0.985	

Confidence intervals (CI) for Kaplan-Meier estimates derived using the log-log transformation
Stratification factors: RBC transfusion (>= 6 units vs. < 6 units of RBC per 8 weeks) and baseline IPSS-R (Very low or low, vs. Intermediate).
Hazard Ratio (luspatercept over placebo) with 95% CI are estimated from Cox Proportional Hazard Model.
p-value from 2-sided log-rank test.

Celgene Corporation
Luspatercept (ACE-536), Protocol ACE-536-MDS-001 - Cutoff Date: 26NOV2020
Kaplan Meier Plot of Time to first Serious Adverse Event of Special Interest up to end of study: Transformation to acute myeloid leukaemia
Safety Population

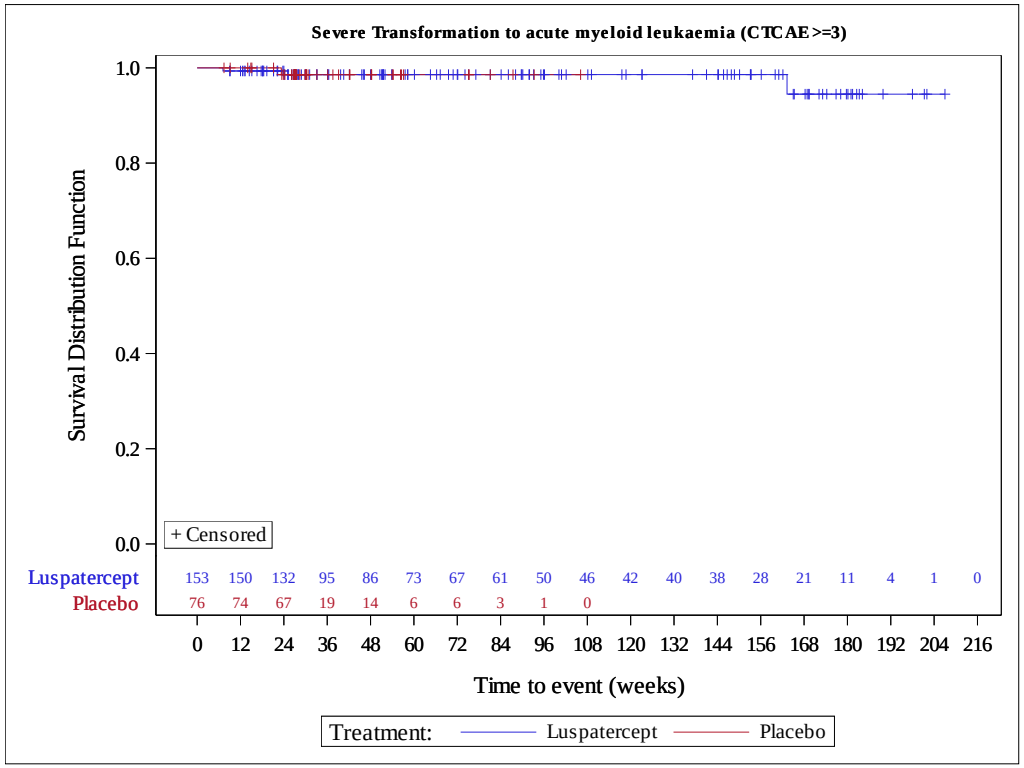


Celgene Corporation
Luspatercept (ACE-536), Protocol ACE-536-MDS-001 - Cutoff Date: 26NOV2020
Time to first Severe Adverse Event (CTCAE >=3) of Special Interest up to end of study: Transformation to acute myeloid leukaemia
Safety Population

	Luspatercept (N=153)	Placebo (N=76)
Number of subjects with events, n (%)	3 (2.0)	1 (1.3)
Number of censored subjects, n (%)	150 (98.0)	75 (98.7)
Kaplan-Meier estimates of Time to Event (weeks)		
Median (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
Stratified analysis		
Hazard Ratio (95% CI)	1.06 (0.10, 11.81)	
p-value	0.960	
Unstratified analysis		
Hazard Ratio (95% CI)	1.02 (0.09, 11.28)	
p-value	0.985	

Confidence intervals (CI) for Kaplan-Meier estimates derived using the log-log transformation
Stratification factors: RBC transfusion (>= 6 units vs. < 6 units of RBC per 8 weeks) and baseline IPSS-R (Very low or low, vs. Intermediate).
Hazard Ratio (luspatercept over placebo) with 95% CI are estimated from Cox Proportional Hazard Model.
p-value from 2-sided log-rank test.

Celgene Corporation
Luspatercept (ACE-536), Protocol ACE-536-MDS-001 - Cutoff Date: 26NOV2020
Kaplan Meier Plot of Time to first Severe Adverse Event (CTCAE >=3) of Special Interest up to end of study: Transformation to acute myeloid leukaemia
Safety Population



Celgene Corporation
Luspatercept (ACE-536), Protocol ACE-536-MDS-001 - Cutoff Date: 26NOV2020
Time to first frequent Adverse Event by SOC, PT up to end of study (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Population

SOC/PT		Luspatercept (N=153)	Placebo (N=76)
SOC: Blood and lymphatic system disorders	Number of subjects with events, n (%)	37 (24.2)	14 (18.4)
	Number of censored subjects, n (%)	116 (75.8)	62 (81.6)
	Kaplan-Meier estimates of Time to Event (weeks)		
	Median (95% CI)	NE (127, NE)	NE (NE, NE)
	Stratified analysis		
	Hazard Ratio (95% CI)	0.81 (0.42, 1.55)	
	p-value	0.528	
	Unstratified analysis		
	Hazard Ratio (95% CI)	0.83 (0.44, 1.59)	
	p-value	0.586	

Confidence intervals (CI) for Kaplan-Meier estimates derived using the log-log transformation
Stratification factors: RBC transfusion (>= 6 units vs. < 6 units of RBC per 8 weeks) and baseline IPSS-R (Very low or low, vs. Intermediate).
Hazard Ratio (luspatercept over placebo) with 95% CI are estimated from Cox Proportional Hazard Model.
p-value from 2-sided log-rank test.

Celgene Corporation
Luspatercept (ACE-536), Protocol ACE-536-MDS-001 - Cutoff Date: 26NOV2020
Time to first frequent Adverse Event by SOC, PT up to end of study (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Population

SOC/PT		Luspatercept (N=153)	Placebo (N=76)
SOC: Blood and lymphatic system disorders, PT: Anaemia	Number of subjects with events, n (%)	17 (11.1)	6 (7.9)
	Number of censored subjects, n (%)	136 (88.9)	70 (92.1)
	Kaplan-Meier estimates of Time to Event (weeks)		
	Median (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	Stratified analysis		
	Hazard Ratio (95% CI)	0.87 (0.33, 2.32)	
	p-value	0.781	
	Unstratified analysis		
	Hazard Ratio (95% CI)	0.90 (0.34, 2.40)	
	p-value	0.832	

Confidence intervals (CI) for Kaplan-Meier estimates derived using the log-log transformation
Stratification factors: RBC transfusion (>= 6 units vs. < 6 units of RBC per 8 weeks) and baseline IPSS-R (Very low or low, vs. Intermediate).
Hazard Ratio (luspatercept over placebo) with 95% CI are estimated from Cox Proportional Hazard Model.
p-value from 2-sided log-rank test.

Celgene Corporation
Luspatercept (ACE-536), Protocol ACE-536-MDS-001 - Cutoff Date: 26NOV2020
Time to first frequent Adverse Event by SOC, PT up to end of study (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Population

SOC/PT		Luspatercept (N=153)	Placebo (N=76)
SOC: Cardiac disorders	Number of subjects with events, n (%)	48 (31.4)	11 (14.5)
	Number of censored subjects, n (%)	105 (68.6)	65 (85.5)
	Kaplan-Meier estimates of Time to Event (weeks)		
	Median (95% CI)	NE (121, NE)	NE (NE, NE)
	Stratified analysis		
	Hazard Ratio (95% CI)	1.77 (0.90, 3.46)	
	p-value	0.092	
	Unstratified analysis		
	Hazard Ratio (95% CI)	1.79 (0.92, 3.48)	
	p-value	0.085	

Confidence intervals (CI) for Kaplan-Meier estimates derived using the log-log transformation
Stratification factors: RBC transfusion (>= 6 units vs. < 6 units of RBC per 8 weeks) and baseline IPSS-R (Very low or low, vs. Intermediate).
Hazard Ratio (luspatercept over placebo) with 95% CI are estimated from Cox Proportional Hazard Model.
p-value from 2-sided log-rank test.

Celgene Corporation
Luspatercept (ACE-536), Protocol ACE-536-MDS-001 - Cutoff Date: 26NOV2020
Time to first frequent Adverse Event by SOC, PT up to end of study (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Population

SOC/PT		Luspatercept (N=153)	Placebo (N=76)
SOC: Cardiac disorders, PT: Palpitations	Number of subjects with events, n (%)	11 (7.2)	5 (6.6)
	Number of censored subjects, n (%)	142 (92.8)	71 (93.4)
	Kaplan-Meier estimates of Time to Event (weeks)		
	Median (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	Stratified analysis		
	Hazard Ratio (95% CI)	0.94 (0.32, 2.76)	
	p-value	0.904	
	Unstratified analysis		
	Hazard Ratio (95% CI)	1.03 (0.36, 2.99)	
	p-value	0.956	

Confidence intervals (CI) for Kaplan-Meier estimates derived using the log-log transformation
Stratification factors: RBC transfusion (>= 6 units vs. < 6 units of RBC per 8 weeks) and baseline IPSS-R (Very low or low, vs. Intermediate).
Hazard Ratio (luspatercept over placebo) with 95% CI are estimated from Cox Proportional Hazard Model.
p-value from 2-sided log-rank test.

Celgene Corporation
Luspatercept (ACE-536), Protocol ACE-536-MDS-001 - Cutoff Date: 26NOV2020
Time to first frequent Adverse Event by SOC, PT up to end of study (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Population

SOC/PT		Luspatercept (N=153)	Placebo (N=76)
SOC: Ear and labyrinth disorders	Number of subjects with events, n (%)	21 (13.7)	3 (3.9)
	Number of censored subjects, n (%)	132 (86.3)	73 (96.1)
	Kaplan-Meier estimates of Time to Event (weeks)		
	Median (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	Stratified analysis		
	Hazard Ratio (95% CI)	1.98 (0.57, 6.90)	
	p-value	0.272	
	Unstratified analysis		
	Hazard Ratio (95% CI)	1.88 (0.54, 6.58)	
	p-value	0.313	

Confidence intervals (CI) for Kaplan-Meier estimates derived using the log-log transformation
Stratification factors: RBC transfusion (>= 6 units vs. < 6 units of RBC per 8 weeks) and baseline IPSS-R (Very low or low, vs. Intermediate).
Hazard Ratio (luspatercept over placebo) with 95% CI are estimated from Cox Proportional Hazard Model.
p-value from 2-sided log-rank test.

Celgene Corporation
Luspatercept (ACE-536), Protocol ACE-536-MDS-001 - Cutoff Date: 26NOV2020
Time to first frequent Adverse Event by SOC, PT up to end of study (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Population

SOC/PT		Luspatercept (N=153)	Placebo (N=76)
SOC: Ear and labyrinth disorders, PT: Vertigo	Number of subjects with events, n (%)	12 (7.8)	0 (0.0)
	Number of censored subjects, n (%)	141 (92.2)	76 (100.0)
	Kaplan-Meier estimates of Time to Event (weeks)		
	Median (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	Stratified analysis		
	Hazard Ratio (95% CI)	NE	
	p-value		
	Unstratified analysis		
	Hazard Ratio (95% CI)	NE	
	p-value		

Confidence intervals (CI) for Kaplan-Meier estimates derived using the log-log transformation
Stratification factors: RBC transfusion (>= 6 units vs. < 6 units of RBC per 8 weeks) and baseline IPSS-R (Very low or low, vs. Intermediate).
Hazard Ratio (luspatercept over placebo) with 95% CI are estimated from Cox Proportional Hazard Model.
p-value from 2-sided log-rank test.

Celgene Corporation
Luspatercept (ACE-536), Protocol ACE-536-MDS-001 - Cutoff Date: 26NOV2020
Time to first frequent Adverse Event by SOC, PT up to end of study (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Population

SOC/PT		Luspatercept (N=153)	Placebo (N=76)
SOC: Eye disorders	Number of subjects with events, n (%)	24 (15.7)	5 (6.6)
	Number of censored subjects, n (%)	129 (84.3)	71 (93.4)
	Kaplan-Meier estimates of Time to Event (weeks)		
	Median (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (67.0, NE)
	Stratified analysis		
	Hazard Ratio (95% CI)	1.49 (0.55, 4.07)	
	p-value	0.430	
	Unstratified analysis		
	Hazard Ratio (95% CI)	1.43 (0.53, 3.87)	
	p-value	0.475	

Confidence intervals (CI) for Kaplan-Meier estimates derived using the log-log transformation
Stratification factors: RBC transfusion (>= 6 units vs. < 6 units of RBC per 8 weeks) and baseline IPSS-R (Very low or low, vs. Intermediate).
Hazard Ratio (luspatercept over placebo) with 95% CI are estimated from Cox Proportional Hazard Model.
p-value from 2-sided log-rank test.

Celgene Corporation
Luspatercept (ACE-536), Protocol ACE-536-MDS-001 - Cutoff Date: 26NOV2020
Time to first frequent Adverse Event by SOC, PT up to end of study (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Population

SOC/PT		Luspatercept (N=153)	Placebo (N=76)
SOC: Gastrointestinal disorders	Number of subjects with events, n (%)	101 (66.0)	27 (35.5)
	Number of censored subjects, n (%)	52 (34.0)	49 (64.5)
	Kaplan-Meier estimates of Time to Event (weeks)		
	Median (95% CI)	21.6 (14.4, 41.6)	NE (30.7, NE)
	Stratified analysis		
	Hazard Ratio (95% CI)	1.77 (1.14, 2.72)	
	p-value	0.009	
	Unstratified analysis		
	Hazard Ratio (95% CI)	1.76 (1.14, 2.70)	
	p-value	0.010	

Confidence intervals (CI) for Kaplan-Meier estimates derived using the log-log transformation
Stratification factors: RBC transfusion (>= 6 units vs. < 6 units of RBC per 8 weeks) and baseline IPSS-R (Very low or low, vs. Intermediate).
Hazard Ratio (luspatercept over placebo) with 95% CI are estimated from Cox Proportional Hazard Model.
p-value from 2-sided log-rank test.

Celgene Corporation
Luspatercept (ACE-536), Protocol ACE-536-MDS-001 - Cutoff Date: 26NOV2020
Time to first frequent Adverse Event by SOC, PT up to end of study (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Population

SOC/PT		Luspatercept (N=153)	Placebo (N=76)
SOC: Gastrointestinal disorders, PT: Abdominal pain	Number of subjects with events, n (%)	12 (7.8)	4 (5.3)
	Number of censored subjects, n (%)	141 (92.2)	72 (94.7)
	Kaplan-Meier estimates of Time to Event (weeks)		
	Median (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	Stratified analysis		
	Hazard Ratio (95% CI)	0.73 (0.21, 2.50)	
	p-value	0.619	
	Unstratified analysis		
	Hazard Ratio (95% CI)	0.72 (0.21, 2.46)	
	p-value	0.594	

Confidence intervals (CI) for Kaplan-Meier estimates derived using the log-log transformation
Stratification factors: RBC transfusion (>= 6 units vs. < 6 units of RBC per 8 weeks) and baseline IPSS-R (Very low or low, vs. Intermediate).
Hazard Ratio (luspatercept over placebo) with 95% CI are estimated from Cox Proportional Hazard Model.
p-value from 2-sided log-rank test.

Celgene Corporation
Luspatercept (ACE-536), Protocol ACE-536-MDS-001 - Cutoff Date: 26NOV2020
Time to first frequent Adverse Event by SOC, PT up to end of study (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Population

SOC/PT		Luspatercept (N=153)	Placebo (N=76)
SOC: Gastrointestinal disorders, PT: Abdominal pain upper	Number of subjects with events, n (%)	12 (7.8)	2 (2.6)
	Number of censored subjects, n (%)	141 (92.2)	74 (97.4)
	Kaplan-Meier estimates of Time to Event (weeks)		
	Median (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	Stratified analysis		
	Hazard Ratio (95% CI)	1.69 (0.35, 8.14)	
	p-value	0.508	
	Unstratified analysis		
	Hazard Ratio (95% CI)	1.92 (0.41, 8.99)	
	p-value	0.400	

Confidence intervals (CI) for Kaplan-Meier estimates derived using the log-log transformation
Stratification factors: RBC transfusion (>= 6 units vs. < 6 units of RBC per 8 weeks) and baseline IPSS-R (Very low or low, vs. Intermediate).
Hazard Ratio (luspatercept over placebo) with 95% CI are estimated from Cox Proportional Hazard Model.
p-value from 2-sided log-rank test.

Celgene Corporation
Luspatercept (ACE-536), Protocol ACE-536-MDS-001 - Cutoff Date: 26NOV2020
Time to first frequent Adverse Event by SOC, PT up to end of study (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Population

SOC/PT		Luspatercept (N=153)	Placebo (N=76)
SOC: Gastrointestinal disorders, PT: Constipation	Number of subjects with events, n (%)	22 (14.4)	7 (9.2)
	Number of censored subjects, n (%)	131 (85.6)	69 (90.8)
	Kaplan-Meier estimates of Time to Event (weeks)		
	Median (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	Stratified analysis		
	Hazard Ratio (95% CI)	1.12 (0.46, 2.71)	
	p-value	0.798	
	Unstratified analysis		
	Hazard Ratio (95% CI)	1.11 (0.46, 2.69)	
	p-value	0.816	

Confidence intervals (CI) for Kaplan-Meier estimates derived using the log-log transformation
Stratification factors: RBC transfusion (>= 6 units vs. < 6 units of RBC per 8 weeks) and baseline IPSS-R (Very low or low, vs. Intermediate).
Hazard Ratio (luspatercept over placebo) with 95% CI are estimated from Cox Proportional Hazard Model.
p-value from 2-sided log-rank test.

Celgene Corporation
Luspatercept (ACE-536), Protocol ACE-536-MDS-001 - Cutoff Date: 26NOV2020
Time to first frequent Adverse Event by SOC, PT up to end of study (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Population

SOC/PT		Luspatercept (N=153)	Placebo (N=76)
SOC: Gastrointestinal disorders, PT: Diarrhoea	Number of subjects with events, n (%)	44 (28.8)	8 (10.5)
	Number of censored subjects, n (%)	109 (71.2)	68 (89.5)
	Kaplan-Meier estimates of Time to Event (weeks)		
	Median (95% CI)	NE (109, NE)	NE (59.4, NE)
	Stratified analysis		
	Hazard Ratio (95% CI)	1.80 (0.82, 3.92)	
	p-value	0.136	
	Unstratified analysis		
	Hazard Ratio (95% CI)	1.74 (0.80, 3.81)	
	p-value	0.159	

Confidence intervals (CI) for Kaplan-Meier estimates derived using the log-log transformation
Stratification factors: RBC transfusion (>= 6 units vs. < 6 units of RBC per 8 weeks) and baseline IPSS-R (Very low or low, vs. Intermediate).
Hazard Ratio (luspatercept over placebo) with 95% CI are estimated from Cox Proportional Hazard Model.
p-value from 2-sided log-rank test.

Celgene Corporation
Luspatercept (ACE-536), Protocol ACE-536-MDS-001 - Cutoff Date: 26NOV2020
Time to first frequent Adverse Event by SOC, PT up to end of study (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Population

SOC/PT		Luspatercept (N=153)	Placebo (N=76)
SOC: Gastrointestinal disorders, PT: Nausea	Number of subjects with events, n (%)	35 (22.9)	6 (7.9)
	Number of censored subjects, n (%)	118 (77.1)	70 (92.1)
	Kaplan-Meier estimates of Time to Event (weeks)		
	Median (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	Stratified analysis		
	Hazard Ratio (95% CI)	2.44 (1.01, 5.87)	
	p-value	0.040	
	Unstratified analysis		
	Hazard Ratio (95% CI)	2.41 (1.00, 5.80)	
	p-value	0.042	

Confidence intervals (CI) for Kaplan-Meier estimates derived using the log-log transformation
Stratification factors: RBC transfusion (>= 6 units vs. < 6 units of RBC per 8 weeks) and baseline IPSS-R (Very low or low, vs. Intermediate).
Hazard Ratio (luspatercept over placebo) with 95% CI are estimated from Cox Proportional Hazard Model.
p-value from 2-sided log-rank test.

Celgene Corporation
Luspatercept (ACE-536), Protocol ACE-536-MDS-001 - Cutoff Date: 26NOV2020
Time to first frequent Adverse Event by SOC, PT up to end of study (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Population

SOC/PT		Luspatercept (N=153)	Placebo (N=76)
SOC: Gastrointestinal disorders, PT: Vomiting	Number of subjects with events, n (%)	14 (9.2)	5 (6.6)
	Number of censored subjects, n (%)	139 (90.8)	71 (93.4)
	Kaplan-Meier estimates of Time to Event (weeks)		
	Median (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (76.3, NE)
	Stratified analysis		
	Hazard Ratio (95% CI)	0.87 (0.30, 2.57)	
	p-value	0.804	
	Unstratified analysis		
	Hazard Ratio (95% CI)	0.90 (0.30, 2.65)	
	p-value	0.846	

Confidence intervals (CI) for Kaplan-Meier estimates derived using the log-log transformation
Stratification factors: RBC transfusion (>= 6 units vs. < 6 units of RBC per 8 weeks) and baseline IPSS-R (Very low or low, vs. Intermediate).
Hazard Ratio (luspatercept over placebo) with 95% CI are estimated from Cox Proportional Hazard Model.
p-value from 2-sided log-rank test.

Celgene Corporation
Luspatercept (ACE-536), Protocol ACE-536-MDS-001 - Cutoff Date: 26NOV2020
Time to first frequent Adverse Event by SOC, PT up to end of study (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Population

SOC/PT		Luspatercept (N=153)	Placebo (N=76)
SOC: General disorders and administration site conditions	Number of subjects with events, n (%)	123 (80.4)	39 (51.3)
	Number of censored subjects, n (%)	30 (19.6)	37 (48.7)
	Kaplan-Meier estimates of Time to Event (weeks)		
	Median (95% CI)	12.1 (9.1, 15.1)	27.1 (18.1, NE)
	Stratified analysis		
	Hazard Ratio (95% CI)	1.58 (1.09, 2.29)	
	p-value	0.015	
	Unstratified analysis		
	Hazard Ratio (95% CI)	1.57 (1.08, 2.27)	
	p-value	0.016	

Confidence intervals (CI) for Kaplan-Meier estimates derived using the log-log transformation
Stratification factors: RBC transfusion (>= 6 units vs. < 6 units of RBC per 8 weeks) and baseline IPSS-R (Very low or low, vs. Intermediate).
Hazard Ratio (luspatercept over placebo) with 95% CI are estimated from Cox Proportional Hazard Model.
p-value from 2-sided log-rank test.

Celgene Corporation
Luspatercept (ACE-536), Protocol ACE-536-MDS-001 - Cutoff Date: 26NOV2020
Time to first frequent Adverse Event by SOC, PT up to end of study (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Population

SOC/PT		Luspatercept (N=153)	Placebo (N=76)
SOC: General disorders and administration site conditions, PT: Asthenia	Number of subjects with events, n (%)	41 (26.8)	9 (11.8)
	Number of censored subjects, n (%)	112 (73.2)	67 (88.2)
	Kaplan-Meier estimates of Time to Event (weeks)		
	Median (95% CI)	NE (122, NE)	NE (56.1, NE)
	Stratified analysis		
	Hazard Ratio (95% CI)	1.63 (0.77, 3.44)	
	p-value	0.199	
	Unstratified analysis		
	Hazard Ratio (95% CI)	1.70 (0.80, 3.58)	
	p-value	0.160	

Confidence intervals (CI) for Kaplan-Meier estimates derived using the log-log transformation
Stratification factors: RBC transfusion (>= 6 units vs. < 6 units of RBC per 8 weeks) and baseline IPSS-R (Very low or low, vs. Intermediate).
Hazard Ratio (luspatercept over placebo) with 95% CI are estimated from Cox Proportional Hazard Model.
p-value from 2-sided log-rank test.

Celgene Corporation
Luspatercept (ACE-536), Protocol ACE-536-MDS-001 - Cutoff Date: 26NOV2020
Time to first frequent Adverse Event by SOC, PT up to end of study (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Population

SOC/PT		Luspatercept (N=153)	Placebo (N=76)
SOC: General disorders and administration site conditions, PT: Fatigue	Number of subjects with events, n (%)	46 (30.1)	11 (14.5)
	Number of censored subjects, n (%)	107 (69.9)	65 (85.5)
	Kaplan-Meier estimates of Time to Event (weeks)		
	Median (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (56.7, NE)
	Stratified analysis		
	Hazard Ratio (95% CI)	1.59 (0.81, 3.13)	
	p-value	0.175	
	Unstratified analysis		
	Hazard Ratio (95% CI)	1.67 (0.85, 3.27)	
	p-value	0.133	

Confidence intervals (CI) for Kaplan-Meier estimates derived using the log-log transformation
Stratification factors: RBC transfusion (>= 6 units vs. < 6 units of RBC per 8 weeks) and baseline IPSS-R (Very low or low, vs. Intermediate).
Hazard Ratio (luspatercept over placebo) with 95% CI are estimated from Cox Proportional Hazard Model.
p-value from 2-sided log-rank test.

Celgene Corporation
Luspatercept (ACE-536), Protocol ACE-536-MDS-001 - Cutoff Date: 26NOV2020
Time to first frequent Adverse Event by SOC, PT up to end of study (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Population

SOC/PT		Luspatercept (N=153)	Placebo (N=76)
SOC: General disorders and administration site conditions, PT: Oedema peripheral	Number of subjects with events, n (%)	37 (24.2)	13 (17.1)
	Number of censored subjects, n (%)	116 (75.8)	63 (82.9)
	Kaplan-Meier estimates of Time to Event (weeks)		
	Median (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	Stratified analysis		
	Hazard Ratio (95% CI)	0.97 (0.50, 1.87)	
	p-value	0.922	
	Unstratified analysis		
	Hazard Ratio (95% CI)	0.89 (0.46, 1.71)	
	p-value	0.720	

Confidence intervals (CI) for Kaplan-Meier estimates derived using the log-log transformation
Stratification factors: RBC transfusion (>= 6 units vs. < 6 units of RBC per 8 weeks) and baseline IPSS-R (Very low or low, vs. Intermediate).
Hazard Ratio (luspatercept over placebo) with 95% CI are estimated from Cox Proportional Hazard Model.
p-value from 2-sided log-rank test.

Celgene Corporation
Luspatercept (ACE-536), Protocol ACE-536-MDS-001 - Cutoff Date: 26NOV2020
Time to first frequent Adverse Event by SOC, PT up to end of study (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Population

SOC/PT		Luspatercept (N=153)	Placebo (N=76)
SOC: General disorders and administration site conditions, PT: Pyrexia	Number of subjects with events, n (%)	21 (13.7)	7 (9.2)
	Number of censored subjects, n (%)	132 (86.3)	69 (90.8)
	Kaplan-Meier estimates of Time to Event (weeks)		
	Median (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	Stratified analysis		
	Hazard Ratio (95% CI)	0.75 (0.30, 1.90)	
	p-value	0.545	
	Unstratified analysis		
	Hazard Ratio (95% CI)	0.76 (0.30, 1.93)	
	p-value	0.567	

Confidence intervals (CI) for Kaplan-Meier estimates derived using the log-log transformation
Stratification factors: RBC transfusion (>= 6 units vs. < 6 units of RBC per 8 weeks) and baseline IPSS-R (Very low or low, vs. Intermediate).
Hazard Ratio (luspatercept over placebo) with 95% CI are estimated from Cox Proportional Hazard Model.
p-value from 2-sided log-rank test.

Celgene Corporation
Luspatercept (ACE-536), Protocol ACE-536-MDS-001 - Cutoff Date: 26NOV2020
Time to first frequent Adverse Event by SOC, PT up to end of study (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Population

SOC/PT		Luspatercept (N=153)	Placebo (N=76)
SOC: Hepatobiliary disorders	Number of subjects with events, n (%)	13 (8.5)	5 (6.6)
	Number of censored subjects, n (%)	140 (91.5)	71 (93.4)
	Kaplan-Meier estimates of Time to Event (weeks)		
	Median (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (85.7, NE)
	Stratified analysis		
	Hazard Ratio (95% CI)	0.63 (0.20, 1.94)	
	p-value	0.412	
	Unstratified analysis		
	Hazard Ratio (95% CI)	0.64 (0.21, 1.96)	
	p-value	0.427	

Confidence intervals (CI) for Kaplan-Meier estimates derived using the log-log transformation
Stratification factors: RBC transfusion (>= 6 units vs. < 6 units of RBC per 8 weeks) and baseline IPSS-R (Very low or low, vs. Intermediate).
Hazard Ratio (luspatercept over placebo) with 95% CI are estimated from Cox Proportional Hazard Model.
p-value from 2-sided log-rank test.

Celgene Corporation
Luspatercept (ACE-536), Protocol ACE-536-MDS-001 - Cutoff Date: 26NOV2020
Time to first frequent Adverse Event by SOC, PT up to end of study (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Population

SOC/PT		Luspatercept (N=153)	Placebo (N=76)
SOC: Infections and infestations	Number of subjects with events, n (%)	91 (59.5)	31 (40.8)
	Number of censored subjects, n (%)	62 (40.5)	45 (59.2)
	Kaplan-Meier estimates of Time to Event (weeks)		
	Median (95% CI)	39.6 (28.9, 55.3)	49.4 (35.6, NE)
	Stratified analysis		
	Hazard Ratio (95% CI)	1.13 (0.75, 1.72)	
	p-value	0.556	
	Unstratified analysis		
	Hazard Ratio (95% CI)	1.10 (0.73, 1.68)	
	p-value	0.642	

Confidence intervals (CI) for Kaplan-Meier estimates derived using the log-log transformation
Stratification factors: RBC transfusion (>= 6 units vs. < 6 units of RBC per 8 weeks) and baseline IPSS-R (Very low or low, vs. Intermediate).
Hazard Ratio (luspatercept over placebo) with 95% CI are estimated from Cox Proportional Hazard Model.
p-value from 2-sided log-rank test.

Celgene Corporation
Luspatercept (ACE-536), Protocol ACE-536-MDS-001 - Cutoff Date: 26NOV2020
Time to first frequent Adverse Event by SOC, PT up to end of study (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Population

SOC/PT		Luspatercept (N=153)	Placebo (N=76)
SOC: Infections and infestations, PT: Bronchitis	Number of subjects with events, n (%)	21 (13.7)	1 (1.3)
	Number of censored subjects, n (%)	132 (86.3)	75 (98.7)
	Kaplan-Meier estimates of Time to Event (weeks)		
	Median (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	Stratified analysis		
	Hazard Ratio (95% CI)	4.95 (0.64, 38.21)	
	p-value	0.092	
	Unstratified analysis		
	Hazard Ratio (95% CI)	4.54 (0.59, 34.73)	
	p-value	0.112	

Confidence intervals (CI) for Kaplan-Meier estimates derived using the log-log transformation
Stratification factors: RBC transfusion (>= 6 units vs. < 6 units of RBC per 8 weeks) and baseline IPSS-R (Very low or low, vs. Intermediate).
Hazard Ratio (luspatercept over placebo) with 95% CI are estimated from Cox Proportional Hazard Model.
p-value from 2-sided log-rank test.

Celgene Corporation
Luspatercept (ACE-536), Protocol ACE-536-MDS-001 - Cutoff Date: 26NOV2020
Time to first frequent Adverse Event by SOC, PT up to end of study (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Population

SOC/PT		Luspatercept (N=153)	Placebo (N=76)
SOC: Infections and infestations, PT: Influenza	Number of subjects with events, n (%)	11 (7.2)	0 (0.0)
	Number of censored subjects, n (%)	142 (92.8)	76 (100.0)
	Kaplan-Meier estimates of Time to Event (weeks)		
	Median (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	Stratified analysis		
	Hazard Ratio (95% CI)	NE	
	p-value		
	Unstratified analysis		
	Hazard Ratio (95% CI)	NE	
	p-value		

Confidence intervals (CI) for Kaplan-Meier estimates derived using the log-log transformation
Stratification factors: RBC transfusion (>= 6 units vs. < 6 units of RBC per 8 weeks) and baseline IPSS-R (Very low or low, vs. Intermediate).
Hazard Ratio (luspatercept over placebo) with 95% CI are estimated from Cox Proportional Hazard Model.
p-value from 2-sided log-rank test.

Celgene Corporation
Luspatercept (ACE-536), Protocol ACE-536-MDS-001 - Cutoff Date: 26NOV2020
Time to first frequent Adverse Event by SOC, PT up to end of study (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Population

SOC/PT		Luspatercept (N=153)	Placebo (N=76)
SOC: Infections and infestations, PT: Nasopharyngitis	Number of subjects with events, n (%)	18 (11.8)	4 (5.3)
	Number of censored subjects, n (%)	135 (88.2)	72 (94.7)
	Kaplan-Meier estimates of Time to Event (weeks)		
	Median (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	Stratified analysis		
	Hazard Ratio (95% CI)	1.51 (0.49, 4.65)	
	p-value	0.468	
	Unstratified analysis		
	Hazard Ratio (95% CI)	1.40 (0.45, 4.31)	
	p-value	0.556	

Confidence intervals (CI) for Kaplan-Meier estimates derived using the log-log transformation
Stratification factors: RBC transfusion (>= 6 units vs. < 6 units of RBC per 8 weeks) and baseline IPSS-R (Very low or low, vs. Intermediate).
Hazard Ratio (luspatercept over placebo) with 95% CI are estimated from Cox Proportional Hazard Model.
p-value from 2-sided log-rank test.

Celgene Corporation
Luspatercept (ACE-536), Protocol ACE-536-MDS-001 - Cutoff Date: 26NOV2020
Time to first frequent Adverse Event by SOC, PT up to end of study (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Population

SOC/PT		Luspatercept (N=153)	Placebo (N=76)
SOC: Infections and infestations, PT: Pneumonia	Number of subjects with events, n (%)	13 (8.5)	3 (3.9)
	Number of censored subjects, n (%)	140 (91.5)	73 (96.1)
	Kaplan-Meier estimates of Time to Event (weeks)		
	Median (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	Stratified analysis		
	Hazard Ratio (95% CI)	1.21 (0.31, 4.69)	
	p-value	0.778	
	Unstratified analysis		
	Hazard Ratio (95% CI)	1.10 (0.29, 4.19)	
	p-value	0.894	

Confidence intervals (CI) for Kaplan-Meier estimates derived using the log-log transformation
Stratification factors: RBC transfusion (>= 6 units vs. < 6 units of RBC per 8 weeks) and baseline IPSS-R (Very low or low, vs. Intermediate).
Hazard Ratio (luspatercept over placebo) with 95% CI are estimated from Cox Proportional Hazard Model.
p-value from 2-sided log-rank test.

Celgene Corporation
Luspatercept (ACE-536), Protocol ACE-536-MDS-001 - Cutoff Date: 26NOV2020
Time to first frequent Adverse Event by SOC, PT up to end of study (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Population

SOC/PT		Luspatercept (N=153)	Placebo (N=76)
SOC: Infections and infestations, PT: Upper respiratory tract infection	Number of subjects with events, n (%)	20 (13.1)	4 (5.3)
	Number of censored subjects, n (%)	133 (86.9)	72 (94.7)
	Kaplan-Meier estimates of Time to Event (weeks)		
	Median (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (54.4, NE)
	Stratified analysis		
	Hazard Ratio (95% CI)	1.22 (0.40, 3.76)	
	p-value	0.730	
	Unstratified analysis		
	Hazard Ratio (95% CI)	1.28 (0.41, 3.97)	
	p-value	0.666	

Confidence intervals (CI) for Kaplan-Meier estimates derived using the log-log transformation
Stratification factors: RBC transfusion (>= 6 units vs. < 6 units of RBC per 8 weeks) and baseline IPSS-R (Very low or low, vs. Intermediate).
Hazard Ratio (luspatercept over placebo) with 95% CI are estimated from Cox Proportional Hazard Model.
p-value from 2-sided log-rank test.

Celgene Corporation
Luspatercept (ACE-536), Protocol ACE-536-MDS-001 - Cutoff Date: 26NOV2020
Time to first frequent Adverse Event by SOC, PT up to end of study (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Population

SOC/PT		Luspatercept (N=153)	Placebo (N=76)
SOC: Infections and infestations, PT: Urinary tract infection	Number of subjects with events, n (%)	22 (14.4)	4 (5.3)
	Number of censored subjects, n (%)	131 (85.6)	72 (94.7)
	Kaplan-Meier estimates of Time to Event (weeks)		
	Median (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	Stratified analysis		
	Hazard Ratio (95% CI)	1.51 (0.50, 4.53)	
	p-value	0.461	
	Unstratified analysis		
	Hazard Ratio (95% CI)	1.52 (0.50, 4.59)	
	p-value	0.453	

Confidence intervals (CI) for Kaplan-Meier estimates derived using the log-log transformation
Stratification factors: RBC transfusion (>= 6 units vs. < 6 units of RBC per 8 weeks) and baseline IPSS-R (Very low or low, vs. Intermediate).
Hazard Ratio (luspatercept over placebo) with 95% CI are estimated from Cox Proportional Hazard Model.
p-value from 2-sided log-rank test.

Celgene Corporation
Luspatercept (ACE-536), Protocol ACE-536-MDS-001 - Cutoff Date: 26NOV2020
Time to first frequent Adverse Event by SOC, PT up to end of study (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Population

SOC/PT		Luspatercept (N=153)	Placebo (N=76)
SOC: Injury, poisoning and procedural complications	Number of subjects with events, n (%)	53 (34.6)	18 (23.7)
	Number of censored subjects, n (%)	100 (65.4)	58 (76.3)
	Kaplan-Meier estimates of Time to Event (weeks)		
	Median (95% CI)	125 (101, 154)	NE (41.0, NE)
	Stratified analysis		
	Hazard Ratio (95% CI)	0.68 (0.38, 1.23)	
	p-value	0.201	
	Unstratified analysis		
	Hazard Ratio (95% CI)	0.67 (0.37, 1.21)	
	p-value	0.180	

Confidence intervals (CI) for Kaplan-Meier estimates derived using the log-log transformation
Stratification factors: RBC transfusion (>= 6 units vs. < 6 units of RBC per 8 weeks) and baseline IPSS-R (Very low or low, vs. Intermediate).
Hazard Ratio (luspatercept over placebo) with 95% CI are estimated from Cox Proportional Hazard Model.
p-value from 2-sided log-rank test.

Celgene Corporation
Luspatercept (ACE-536), Protocol ACE-536-MDS-001 - Cutoff Date: 26NOV2020
Time to first frequent Adverse Event by SOC, PT up to end of study (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Population

SOC/PT		Luspatercept (N=153)	Placebo (N=76)
SOC: Injury, poisoning and procedural complications, PT: Fall	Number of subjects with events, n (%)	30 (19.6)	10 (13.2)
	Number of censored subjects, n (%)	123 (80.4)	66 (86.8)
	Kaplan-Meier estimates of Time to Event (weeks)		
	Median (95% CI)	187 (154, NE)	NE (54.4, NE)
	Stratified analysis		
	Hazard Ratio (95% CI)	0.66 (0.30, 1.47)	
	p-value	0.307	
	Unstratified analysis		
	Hazard Ratio (95% CI)	0.66 (0.30, 1.45)	
	p-value	0.297	

Confidence intervals (CI) for Kaplan-Meier estimates derived using the log-log transformation
Stratification factors: RBC transfusion (>= 6 units vs. < 6 units of RBC per 8 weeks) and baseline IPSS-R (Very low or low, vs. Intermediate).
Hazard Ratio (luspatercept over placebo) with 95% CI are estimated from Cox Proportional Hazard Model.
p-value from 2-sided log-rank test.

Celgene Corporation
Luspatercept (ACE-536), Protocol ACE-536-MDS-001 - Cutoff Date: 26NOV2020
Time to first frequent Adverse Event by SOC, PT up to end of study (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Population

SOC/PT		Luspatercept (N=153)	Placebo (N=76)
SOC: Investigations	Number of subjects with events, n (%)	41 (26.8)	12 (15.8)
	Number of censored subjects, n (%)	112 (73.2)	64 (84.2)
	Kaplan-Meier estimates of Time to Event (weeks)		
	Median (95% CI)	NE (149, NE)	NE (52.1, NE)
	Stratified analysis		
	Hazard Ratio (95% CI)	1.14 (0.58, 2.23)	
	p-value	0.714	
	Unstratified analysis		
	Hazard Ratio (95% CI)	1.19 (0.61, 2.31)	
	p-value	0.616	

Confidence intervals (CI) for Kaplan-Meier estimates derived using the log-log transformation
Stratification factors: RBC transfusion (>= 6 units vs. < 6 units of RBC per 8 weeks) and baseline IPSS-R (Very low or low, vs. Intermediate).
Hazard Ratio (luspatercept over placebo) with 95% CI are estimated from Cox Proportional Hazard Model.
p-value from 2-sided log-rank test.

Celgene Corporation
Luspatercept (ACE-536), Protocol ACE-536-MDS-001 - Cutoff Date: 26NOV2020
Time to first frequent Adverse Event by SOC, PT up to end of study (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Population

SOC/PT		Luspatercept (N=153)	Placebo (N=76)
SOC: Investigations, PT: Aspartate aminotransferase increased	Number of subjects with events, n (%)	10 (6.5)	1 (1.3)
	Number of censored subjects, n (%)	143 (93.5)	75 (98.7)
	Kaplan-Meier estimates of Time to Event (weeks)		
	Median (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	Stratified analysis		
	Hazard Ratio (95% CI)	3.32 (0.41, 26.91)	
	p-value	0.234	
	Unstratified analysis		
	Hazard Ratio (95% CI)	3.45 (0.43, 27.82)	
	p-value	0.216	

Confidence intervals (CI) for Kaplan-Meier estimates derived using the log-log transformation
Stratification factors: RBC transfusion (>= 6 units vs. < 6 units of RBC per 8 weeks) and baseline IPSS-R (Very low or low, vs. Intermediate).
Hazard Ratio (luspatercept over placebo) with 95% CI are estimated from Cox Proportional Hazard Model.
p-value from 2-sided log-rank test.

Celgene Corporation
Luspatercept (ACE-536), Protocol ACE-536-MDS-001 - Cutoff Date: 26NOV2020
Time to first frequent Adverse Event by SOC, PT up to end of study (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Population

SOC/PT		Luspatercept (N=153)	Placebo (N=76)
SOC: Metabolism and nutrition disorders	Number of subjects with events, n (%)	74 (48.4)	21 (27.6)
	Number of censored subjects, n (%)	79 (51.6)	55 (72.4)
	Kaplan-Meier estimates of Time to Event (weeks)		
	Median (95% CI)	96.1 (60.9, 113)	84.9 (51.0, 94.3)
	Stratified analysis		
	Hazard Ratio (95% CI)	1.11 (0.67, 1.84)	
	p-value	0.692	
	Unstratified analysis		
	Hazard Ratio (95% CI)	1.12 (0.68, 1.86)	
	p-value	0.654	

Confidence intervals (CI) for Kaplan-Meier estimates derived using the log-log transformation
Stratification factors: RBC transfusion (>= 6 units vs. < 6 units of RBC per 8 weeks) and baseline IPSS-R (Very low or low, vs. Intermediate).
Hazard Ratio (luspatercept over placebo) with 95% CI are estimated from Cox Proportional Hazard Model.
p-value from 2-sided log-rank test.

Celgene Corporation
Luspatercept (ACE-536), Protocol ACE-536-MDS-001 - Cutoff Date: 26NOV2020
Time to first frequent Adverse Event by SOC, PT up to end of study (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Population

SOC/PT		Luspatercept (N=153)	Placebo (N=76)
SOC: Metabolism and nutrition disorders, PT: Decreased appetite	Number of subjects with events, n (%)	14 (9.2)	3 (3.9)
	Number of censored subjects, n (%)	139 (90.8)	73 (96.1)
	Kaplan-Meier estimates of Time to Event (weeks)		
	Median (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	Stratified analysis		
	Hazard Ratio (95% CI)	1.52 (0.41, 5.57)	
	p-value	0.527	
	Unstratified analysis		
	Hazard Ratio (95% CI)	1.48 (0.41, 5.39)	
	p-value	0.546	

Confidence intervals (CI) for Kaplan-Meier estimates derived using the log-log transformation
Stratification factors: RBC transfusion (>= 6 units vs. < 6 units of RBC per 8 weeks) and baseline IPSS-R (Very low or low, vs. Intermediate).
Hazard Ratio (luspatercept over placebo) with 95% CI are estimated from Cox Proportional Hazard Model.
p-value from 2-sided log-rank test.

Celgene Corporation
Luspatercept (ACE-536), Protocol ACE-536-MDS-001 - Cutoff Date: 26NOV2020
Time to first frequent Adverse Event by SOC, PT up to end of study (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Population

SOC/PT		Luspatercept (N=153)	Placebo (N=76)
SOC: Metabolism and nutrition disorders, PT: Hyperglycaemia	Number of subjects with events, n (%)	12 (7.8)	3 (3.9)
	Number of censored subjects, n (%)	141 (92.2)	73 (96.1)
	Kaplan-Meier estimates of Time to Event (weeks)		
	Median (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	Stratified analysis		
	Hazard Ratio (95% CI)	1.13 (0.30, 4.22)	
	p-value	0.861	
	Unstratified analysis		
	Hazard Ratio (95% CI)	1.13 (0.30, 4.25)	
	p-value	0.857	

Confidence intervals (CI) for Kaplan-Meier estimates derived using the log-log transformation
Stratification factors: RBC transfusion (>= 6 units vs. < 6 units of RBC per 8 weeks) and baseline IPSS-R (Very low or low, vs. Intermediate).
Hazard Ratio (luspatercept over placebo) with 95% CI are estimated from Cox Proportional Hazard Model.
p-value from 2-sided log-rank test.

Celgene Corporation
Luspatercept (ACE-536), Protocol ACE-536-MDS-001 - Cutoff Date: 26NOV2020
Time to first frequent Adverse Event by SOC, PT up to end of study (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Population

SOC/PT		Luspatercept (N=153)	Placebo (N=76)
SOC: Metabolism and nutrition disorders, PT: Hyperkalaemia	Number of subjects with events, n (%)	10 (6.5)	1 (1.3)
	Number of censored subjects, n (%)	143 (93.5)	75 (98.7)
	Kaplan-Meier estimates of Time to Event (weeks)		
	Median (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (66.1, NE)
	Stratified analysis		
	Hazard Ratio (95% CI)	2.77 (0.34, 22.32)	
	p-value	0.319	
	Unstratified analysis		
	Hazard Ratio (95% CI)	2.71 (0.33, 22.03)	
	p-value	0.332	

Confidence intervals (CI) for Kaplan-Meier estimates derived using the log-log transformation
Stratification factors: RBC transfusion (>= 6 units vs. < 6 units of RBC per 8 weeks) and baseline IPSS-R (Very low or low, vs. Intermediate).
Hazard Ratio (luspatercept over placebo) with 95% CI are estimated from Cox Proportional Hazard Model.
p-value from 2-sided log-rank test.

Celgene Corporation
Luspatercept (ACE-536), Protocol ACE-536-MDS-001 - Cutoff Date: 26NOV2020
Time to first frequent Adverse Event by SOC, PT up to end of study (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Population

SOC/PT		Luspatercept (N=153)	Placebo (N=76)
SOC: Metabolism and nutrition disorders, PT: Hyperuricaemia	Number of subjects with events, n (%)	12 (7.8)	2 (2.6)
	Number of censored subjects, n (%)	141 (92.2)	74 (97.4)
	Kaplan-Meier estimates of Time to Event (weeks)		
	Median (95% CI)	NE (NE, NE)	94.3 (NE, NE)
	Stratified analysis		
	Hazard Ratio (95% CI)	1.37 (0.28, 6.67)	
	p-value	0.693	
	Unstratified analysis		
	Hazard Ratio (95% CI)	1.47 (0.30, 7.20)	
	p-value	0.631	

Confidence intervals (CI) for Kaplan-Meier estimates derived using the log-log transformation
Stratification factors: RBC transfusion (>= 6 units vs. < 6 units of RBC per 8 weeks) and baseline IPSS-R (Very low or low, vs. Intermediate).
Hazard Ratio (luspatercept over placebo) with 95% CI are estimated from Cox Proportional Hazard Model.
p-value from 2-sided log-rank test.

Celgene Corporation
Luspatercept (ACE-536), Protocol ACE-536-MDS-001 - Cutoff Date: 26NOV2020
Time to first frequent Adverse Event by SOC, PT up to end of study (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Population

SOC/PT		Luspatercept (N=153)	Placebo (N=76)
SOC: Musculoskeletal and connective tissue disorders	Number of subjects with events, n (%)	79 (51.6)	29 (38.2)
	Number of censored subjects, n (%)	74 (48.4)	47 (61.8)
	Kaplan-Meier estimates of Time to Event (weeks)		
	Median (95% CI)	67.1 (31.9, 87.4)	51.7 (35.1, NE)
	Stratified analysis		
	Hazard Ratio (95% CI)	1.16 (0.74, 1.79)	
	p-value	0.520	
	Unstratified analysis		
	Hazard Ratio (95% CI)	1.11 (0.72, 1.71)	
	p-value	0.648	

Confidence intervals (CI) for Kaplan-Meier estimates derived using the log-log transformation
Stratification factors: RBC transfusion (>= 6 units vs. < 6 units of RBC per 8 weeks) and baseline IPSS-R (Very low or low, vs. Intermediate).
Hazard Ratio (luspatercept over placebo) with 95% CI are estimated from Cox Proportional Hazard Model.
p-value from 2-sided log-rank test.

Celgene Corporation
Luspatercept (ACE-536), Protocol ACE-536-MDS-001 - Cutoff Date: 26NOV2020
Time to first frequent Adverse Event by SOC, PT up to end of study (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Population

SOC/PT		Luspatercept (N=153)	Placebo (N=76)
SOC: Musculoskeletal and connective tissue disorders, PT: Arthralgia	Number of subjects with events, n (%)	13 (8.5)	9 (11.8)
	Number of censored subjects, n (%)	140 (91.5)	67 (88.2)
	Kaplan-Meier estimates of Time to Event (weeks)		
	Median (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	Stratified analysis		
	Hazard Ratio (95% CI)	0.34 (0.13, 0.87)	
	p-value	0.020	
	Unstratified analysis		
	Hazard Ratio (95% CI)	0.32 (0.12, 0.82)	
	p-value	0.014	

Confidence intervals (CI) for Kaplan-Meier estimates derived using the log-log transformation
Stratification factors: RBC transfusion (>= 6 units vs. < 6 units of RBC per 8 weeks) and baseline IPSS-R (Very low or low, vs. Intermediate).
Hazard Ratio (luspatercept over placebo) with 95% CI are estimated from Cox Proportional Hazard Model.
p-value from 2-sided log-rank test.

Celgene Corporation
Luspatercept (ACE-536), Protocol ACE-536-MDS-001 - Cutoff Date: 26NOV2020
Time to first frequent Adverse Event by SOC, PT up to end of study (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Population

SOC/PT		Luspatercept (N=153)	Placebo (N=76)
SOC: Musculoskeletal and connective tissue disorders, PT: Back pain	Number of subjects with events, n (%)	35 (22.9)	6 (7.9)
	Number of censored subjects, n (%)	118 (77.1)	70 (92.1)
	Kaplan-Meier estimates of Time to Event (weeks)		
	Median (95% CI)	NE (177, NE)	NE (NE, NE)
	Stratified analysis		
	Hazard Ratio (95% CI)	2.39 (0.98, 5.81)	
	p-value	0.049	
	Unstratified analysis		
	Hazard Ratio (95% CI)	2.18 (0.90, 5.29)	
	p-value	0.076	

Confidence intervals (CI) for Kaplan-Meier estimates derived using the log-log transformation
Stratification factors: RBC transfusion (>= 6 units vs. < 6 units of RBC per 8 weeks) and baseline IPSS-R (Very low or low, vs. Intermediate).
Hazard Ratio (luspatercept over placebo) with 95% CI are estimated from Cox Proportional Hazard Model.
p-value from 2-sided log-rank test.

Celgene Corporation
Luspatercept (ACE-536), Protocol ACE-536-MDS-001 - Cutoff Date: 26NOV2020
Time to first frequent Adverse Event by SOC, PT up to end of study (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Population

SOC/PT		Luspatercept (N=153)	Placebo (N=76)
SOC: Musculoskeletal and connective tissue disorders, PT: Myalgia	Number of subjects with events, n (%)	13 (8.5)	5 (6.6)
	Number of censored subjects, n (%)	140 (91.5)	71 (93.4)
	Kaplan-Meier estimates of Time to Event (weeks)		
	Median (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	Stratified analysis		
	Hazard Ratio (95% CI)	1.14 (0.40, 3.27)	
	p-value	0.811	
	Unstratified analysis		
	Hazard Ratio (95% CI)	1.12 (0.39, 3.18)	
	p-value	0.838	

Confidence intervals (CI) for Kaplan-Meier estimates derived using the log-log transformation
Stratification factors: RBC transfusion (>= 6 units vs. < 6 units of RBC per 8 weeks) and baseline IPSS-R (Very low or low, vs. Intermediate).
Hazard Ratio (luspatercept over placebo) with 95% CI are estimated from Cox Proportional Hazard Model.
p-value from 2-sided log-rank test.

Celgene Corporation
Luspatercept (ACE-536), Protocol ACE-536-MDS-001 - Cutoff Date: 26NOV2020
Time to first frequent Adverse Event by SOC, PT up to end of study (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Population

SOC/PT		Luspatercept (N=153)	Placebo (N=76)
SOC: Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	Number of subjects with events, n (%)	23 (15.0)	4 (5.3)
	Number of censored subjects, n (%)	130 (85.0)	72 (94.7)
	Kaplan-Meier estimates of Time to Event (weeks)		
	Median (95% CI)	NE (162, NE)	88.1 (88.1, NE)
	Stratified analysis		
	Hazard Ratio (95% CI)	1.10 (0.34, 3.53)	
	p-value	0.871	
	Unstratified analysis		
	Hazard Ratio (95% CI)	1.04 (0.32, 3.35)	
	p-value	0.946	

Confidence intervals (CI) for Kaplan-Meier estimates derived using the log-log transformation
Stratification factors: RBC transfusion (>= 6 units vs. < 6 units of RBC per 8 weeks) and baseline IPSS-R (Very low or low, vs. Intermediate).
Hazard Ratio (luspatercept over placebo) with 95% CI are estimated from Cox Proportional Hazard Model.
p-value from 2-sided log-rank test.

Celgene Corporation
Luspatercept (ACE-536), Protocol ACE-536-MDS-001 - Cutoff Date: 26NOV2020
Time to first frequent Adverse Event by SOC, PT up to end of study (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Population

SOC/PT		Luspatercept (N=153)	Placebo (N=76)
SOC: Nervous system disorders	Number of subjects with events, n (%)	81 (52.9)	21 (27.6)
	Number of censored subjects, n (%)	72 (47.1)	55 (72.4)
	Kaplan-Meier estimates of Time to Event (weeks)		
	Median (95% CI)	56.6 (33.1, 107)	NE (47.0, NE)
	Stratified analysis		
	Hazard Ratio (95% CI)	1.70 (1.04, 2.78)	
	p-value	0.033	
	Unstratified analysis		
	Hazard Ratio (95% CI)	1.67 (1.02, 2.74)	
	p-value	0.038	

Confidence intervals (CI) for Kaplan-Meier estimates derived using the log-log transformation
Stratification factors: RBC transfusion (>= 6 units vs. < 6 units of RBC per 8 weeks) and baseline IPSS-R (Very low or low, vs. Intermediate).
Hazard Ratio (luspatercept over placebo) with 95% CI are estimated from Cox Proportional Hazard Model.
p-value from 2-sided log-rank test.

Celgene Corporation
Luspatercept (ACE-536), Protocol ACE-536-MDS-001 - Cutoff Date: 26NOV2020
Time to first frequent Adverse Event by SOC, PT up to end of study (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Population

SOC/PT		Luspatercept (N=153)	Placebo (N=76)
SOC: Nervous system disorders, PT: Dizziness	Number of subjects with events, n (%)	35 (22.9)	4 (5.3)
	Number of censored subjects, n (%)	118 (77.1)	72 (94.7)
	Kaplan-Meier estimates of Time to Event (weeks)		
	Median (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	Stratified analysis		
	Hazard Ratio (95% CI)	3.35 (1.17, 9.56)	
	p-value	0.016	
	Unstratified analysis		
	Hazard Ratio (95% CI)	3.44 (1.20, 9.80)	
	p-value	0.014	

Confidence intervals (CI) for Kaplan-Meier estimates derived using the log-log transformation
Stratification factors: RBC transfusion (>= 6 units vs. < 6 units of RBC per 8 weeks) and baseline IPSS-R (Very low or low, vs. Intermediate).
Hazard Ratio (luspatercept over placebo) with 95% CI are estimated from Cox Proportional Hazard Model.
p-value from 2-sided log-rank test.

Celgene Corporation
Luspatercept (ACE-536), Protocol ACE-536-MDS-001 - Cutoff Date: 26NOV2020
Time to first frequent Adverse Event by SOC, PT up to end of study (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Population

SOC/PT		Luspatercept (N=153)	Placebo (N=76)
SOC: Nervous system disorders, PT: Headache	Number of subjects with events, n (%)	27 (17.6)	5 (6.6)
	Number of censored subjects, n (%)	126 (82.4)	71 (93.4)
	Kaplan-Meier estimates of Time to Event (weeks)		
	Median (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	Stratified analysis		
	Hazard Ratio (95% CI)	2.40 (0.91, 6.32)	
	p-value	0.069	
	Unstratified analysis		
	Hazard Ratio (95% CI)	2.29 (0.87, 6.03)	
	p-value	0.084	

Confidence intervals (CI) for Kaplan-Meier estimates derived using the log-log transformation
Stratification factors: RBC transfusion (>= 6 units vs. < 6 units of RBC per 8 weeks) and baseline IPSS-R (Very low or low, vs. Intermediate).
Hazard Ratio (luspatercept over placebo) with 95% CI are estimated from Cox Proportional Hazard Model.
p-value from 2-sided log-rank test.

Celgene Corporation
Luspatercept (ACE-536), Protocol ACE-536-MDS-001 - Cutoff Date: 26NOV2020
Time to first frequent Adverse Event by SOC, PT up to end of study (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Population

SOC/PT		Luspatercept (N=153)	Placebo (N=76)
SOC: Nervous system disorders, PT: Syncope	Number of subjects with events, n (%)	10 (6.5)	1 (1.3)
	Number of censored subjects, n (%)	143 (93.5)	75 (98.7)
	Kaplan-Meier estimates of Time to Event (weeks)		
	Median (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (55.1, NE)
	Stratified analysis		
	Hazard Ratio (95% CI)	1.98 (0.23, 17.03)	
	p-value	0.526	
	Unstratified analysis		
	Hazard Ratio (95% CI)	2.19 (0.26, 18.47)	
	p-value	0.462	

Confidence intervals (CI) for Kaplan-Meier estimates derived using the log-log transformation
Stratification factors: RBC transfusion (>= 6 units vs. < 6 units of RBC per 8 weeks) and baseline IPSS-R (Very low or low, vs. Intermediate).
Hazard Ratio (luspatercept over placebo) with 95% CI are estimated from Cox Proportional Hazard Model.
p-value from 2-sided log-rank test.

Celgene Corporation
Luspatercept (ACE-536), Protocol ACE-536-MDS-001 - Cutoff Date: 26NOV2020
Time to first frequent Adverse Event by SOC, PT up to end of study (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Population

SOC/PT		Luspatercept (N=153)	Placebo (N=76)
SOC: Psychiatric disorders	Number of subjects with events, n (%)	40 (26.1)	10 (13.2)
	Number of censored subjects, n (%)	113 (73.9)	66 (86.8)
	Kaplan-Meier estimates of Time to Event (weeks)		
	Median (95% CI)	NE (158, NE)	NE (NE, NE)
	Stratified analysis		
	Hazard Ratio (95% CI)	1.31 (0.63, 2.71)	
	p-value	0.469	
	Unstratified analysis		
	Hazard Ratio (95% CI)	1.32 (0.64, 2.70)	
	p-value	0.453	

Confidence intervals (CI) for Kaplan-Meier estimates derived using the log-log transformation
Stratification factors: RBC transfusion (>= 6 units vs. < 6 units of RBC per 8 weeks) and baseline IPSS-R (Very low or low, vs. Intermediate).
Hazard Ratio (luspatercept over placebo) with 95% CI are estimated from Cox Proportional Hazard Model.
p-value from 2-sided log-rank test.

Celgene Corporation
Luspatercept (ACE-536), Protocol ACE-536-MDS-001 - Cutoff Date: 26NOV2020
Time to first frequent Adverse Event by SOC, PT up to end of study (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Population

SOC/PT		Luspatercept (N=153)	Placebo (N=76)
SOC: Psychiatric disorders, PT: Confusional state	Number of subjects with events, n (%)	10 (6.5)	0 (0.0)
	Number of censored subjects, n (%)	143 (93.5)	76 (100.0)
	Kaplan-Meier estimates of Time to Event (weeks)		
	Median (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	Stratified analysis		
	Hazard Ratio (95% CI)	NE	
	p-value		
	Unstratified analysis		
	Hazard Ratio (95% CI)	NE	
	p-value		

Confidence intervals (CI) for Kaplan-Meier estimates derived using the log-log transformation
Stratification factors: RBC transfusion (>= 6 units vs. < 6 units of RBC per 8 weeks) and baseline IPSS-R (Very low or low, vs. Intermediate).
Hazard Ratio (luspatercept over placebo) with 95% CI are estimated from Cox Proportional Hazard Model.
p-value from 2-sided log-rank test.

Celgene Corporation
Luspatercept (ACE-536), Protocol ACE-536-MDS-001 - Cutoff Date: 26NOV2020
Time to first frequent Adverse Event by SOC, PT up to end of study (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Population

SOC/PT		Luspatercept (N=153)	Placebo (N=76)
SOC: Psychiatric disorders, PT: Insomnia	Number of subjects with events, n (%)	13 (8.5)	4 (5.3)
	Number of censored subjects, n (%)	140 (91.5)	72 (94.7)
	Kaplan-Meier estimates of Time to Event (weeks)		
	Median (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	Stratified analysis		
	Hazard Ratio (95% CI)	0.75 (0.22, 2.54)	
	p-value	0.645	
	Unstratified analysis		
	Hazard Ratio (95% CI)	0.76 (0.23, 2.55)	
	p-value	0.658	

Confidence intervals (CI) for Kaplan-Meier estimates derived using the log-log transformation
Stratification factors: RBC transfusion (>= 6 units vs. < 6 units of RBC per 8 weeks) and baseline IPSS-R (Very low or low, vs. Intermediate).
Hazard Ratio (luspatercept over placebo) with 95% CI are estimated from Cox Proportional Hazard Model.
p-value from 2-sided log-rank test.

Celgene Corporation
Luspatercept (ACE-536), Protocol ACE-536-MDS-001 - Cutoff Date: 26NOV2020
Time to first frequent Adverse Event by SOC, PT up to end of study (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Population

SOC/PT		Luspatercept (N=153)	Placebo (N=76)
SOC: Renal and urinary disorders	Number of subjects with events, n (%)	36 (23.5)	11 (14.5)
	Number of censored subjects, n (%)	117 (76.5)	65 (85.5)
	Kaplan-Meier estimates of Time to Event (weeks)		
	Median (95% CI)	NE (161, NE)	85.7 (54.3, 85.7)
	Stratified analysis		
	Hazard Ratio (95% CI)	1.02 (0.50, 2.08)	
	p-value	0.947	
	Unstratified analysis		
	Hazard Ratio (95% CI)	1.06 (0.53, 2.15)	
	p-value	0.864	

Confidence intervals (CI) for Kaplan-Meier estimates derived using the log-log transformation
Stratification factors: RBC transfusion (>= 6 units vs. < 6 units of RBC per 8 weeks) and baseline IPSS-R (Very low or low, vs. Intermediate).
Hazard Ratio (luspatercept over placebo) with 95% CI are estimated from Cox Proportional Hazard Model.
p-value from 2-sided log-rank test.

Celgene Corporation
Luspatercept (ACE-536), Protocol ACE-536-MDS-001 - Cutoff Date: 26NOV2020
Time to first frequent Adverse Event by SOC, PT up to end of study (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Population

SOC/PT		Luspatercept (N=153)	Placebo (N=76)
SOC: Reproductive system and breast disorders	Number of subjects with events, n (%)	15 (9.8)	0 (0.0)
	Number of censored subjects, n (%)	138 (90.2)	76 (100.0)
	Kaplan-Meier estimates of Time to Event (weeks)		
	Median (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	Stratified analysis		
	Hazard Ratio (95% CI)	NE	
	p-value		
	Unstratified analysis		
	Hazard Ratio (95% CI)	NE	
	p-value		

Confidence intervals (CI) for Kaplan-Meier estimates derived using the log-log transformation
Stratification factors: RBC transfusion (>= 6 units vs. < 6 units of RBC per 8 weeks) and baseline IPSS-R (Very low or low, vs. Intermediate).
Hazard Ratio (luspatercept over placebo) with 95% CI are estimated from Cox Proportional Hazard Model.
p-value from 2-sided log-rank test.

Celgene Corporation
Luspatercept (ACE-536), Protocol ACE-536-MDS-001 - Cutoff Date: 26NOV2020
Time to first frequent Adverse Event by SOC, PT up to end of study (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Population

SOC/PT		Luspatercept (N=153)	Placebo (N=76)
SOC: Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	Number of subjects with events, n (%)	73 (47.7)	28 (36.8)
	Number of censored subjects, n (%)	80 (52.3)	48 (63.2)
	Kaplan-Meier estimates of Time to Event (weeks)		
	Median (95% CI)	80.9 (53.6, 116)	41.7 (30.9, NE)
	Stratified analysis		
	Hazard Ratio (95% CI)	0.95 (0.60, 1.50)	
	p-value	0.838	
	Unstratified analysis		
	Hazard Ratio (95% CI)	0.95 (0.60, 1.50)	
	p-value	0.831	

Confidence intervals (CI) for Kaplan-Meier estimates derived using the log-log transformation
Stratification factors: RBC transfusion (>= 6 units vs. < 6 units of RBC per 8 weeks) and baseline IPSS-R (Very low or low, vs. Intermediate).
Hazard Ratio (luspatercept over placebo) with 95% CI are estimated from Cox Proportional Hazard Model.
p-value from 2-sided log-rank test.

Celgene Corporation
Luspatercept (ACE-536), Protocol ACE-536-MDS-001 - Cutoff Date: 26NOV2020
Time to first frequent Adverse Event by SOC, PT up to end of study (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Population

SOC/PT		Luspatercept (N=153)	Placebo (N=76)
SOC: Respiratory, thoracic and mediastinal disorders, PT: Cough	Number of subjects with events, n (%)	35 (22.9)	10 (13.2)
	Number of censored subjects, n (%)	118 (77.1)	66 (86.8)
	Kaplan-Meier estimates of Time to Event (weeks)		
	Median (95% CI)	NE (117, NE)	NE (NE, NE)
	Stratified analysis		
	Hazard Ratio (95% CI)	1.14 (0.55, 2.39)	
	p-value	0.722	
	Unstratified analysis		
	Hazard Ratio (95% CI)	1.09 (0.52, 2.29)	
	p-value	0.809	

Confidence intervals (CI) for Kaplan-Meier estimates derived using the log-log transformation
Stratification factors: RBC transfusion (>= 6 units vs. < 6 units of RBC per 8 weeks) and baseline IPSS-R (Very low or low, vs. Intermediate).
Hazard Ratio (luspatercept over placebo) with 95% CI are estimated from Cox Proportional Hazard Model.
p-value from 2-sided log-rank test.

Celgene Corporation
Luspatercept (ACE-536), Protocol ACE-536-MDS-001 - Cutoff Date: 26NOV2020
Time to first frequent Adverse Event by SOC, PT up to end of study (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Population

SOC/PT		Luspatercept (N=153)	Placebo (N=76)
SOC: Respiratory, thoracic and mediastinal disorders, PT: Dyspnoea	Number of subjects with events, n (%)	30 (19.6)	5 (6.6)
	Number of censored subjects, n (%)	123 (80.4)	71 (93.4)
	Kaplan-Meier estimates of Time to Event (weeks)		
	Median (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	Stratified analysis		
	Hazard Ratio (95% CI)	2.06 (0.78, 5.48)	
	p-value	0.138	
	Unstratified analysis		
	Hazard Ratio (95% CI)	2.14 (0.81, 5.65)	
	p-value	0.116	

Confidence intervals (CI) for Kaplan-Meier estimates derived using the log-log transformation
Stratification factors: RBC transfusion (>= 6 units vs. < 6 units of RBC per 8 weeks) and baseline IPSS-R (Very low or low, vs. Intermediate).
Hazard Ratio (luspatercept over placebo) with 95% CI are estimated from Cox Proportional Hazard Model.
p-value from 2-sided log-rank test.

Celgene Corporation
Luspatercept (ACE-536), Protocol ACE-536-MDS-001 - Cutoff Date: 26NOV2020
Time to first frequent Adverse Event by SOC, PT up to end of study (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Population

SOC/PT		Luspatercept (N=153)	Placebo (N=76)
SOC: Respiratory, thoracic and mediastinal disorders, PT: Epistaxis	Number of subjects with events, n (%)	14 (9.2)	3 (3.9)
	Number of censored subjects, n (%)	139 (90.8)	73 (96.1)
	Kaplan-Meier estimates of Time to Event (weeks)		
	Median (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	Stratified analysis		
	Hazard Ratio (95% CI)	0.70 (0.17, 2.80)	
	p-value	0.612	
	Unstratified analysis		
	Hazard Ratio (95% CI)	0.71 (0.18, 2.80)	
	p-value	0.621	

Confidence intervals (CI) for Kaplan-Meier estimates derived using the log-log transformation
Stratification factors: RBC transfusion (>= 6 units vs. < 6 units of RBC per 8 weeks) and baseline IPSS-R (Very low or low, vs. Intermediate).
Hazard Ratio (luspatercept over placebo) with 95% CI are estimated from Cox Proportional Hazard Model.
p-value from 2-sided log-rank test.

Celgene Corporation
Luspatercept (ACE-536), Protocol ACE-536-MDS-001 - Cutoff Date: 26NOV2020
Time to first frequent Adverse Event by SOC, PT up to end of study (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Population

SOC/PT		Luspatercept (N=153)	Placebo (N=76)
SOC: Skin and subcutaneous tissue disorders	Number of subjects with events, n (%)	44 (28.8)	16 (21.1)
	Number of censored subjects, n (%)	109 (71.2)	60 (78.9)
	Kaplan-Meier estimates of Time to Event (weeks)		
	Median (95% CI)	NE (111, NE)	NE (55.1, NE)
	Stratified analysis		
	Hazard Ratio (95% CI)	0.73 (0.39, 1.36)	
	p-value	0.319	
	Unstratified analysis		
	Hazard Ratio (95% CI)	0.75 (0.41, 1.38)	
	p-value	0.355	

Confidence intervals (CI) for Kaplan-Meier estimates derived using the log-log transformation
Stratification factors: RBC transfusion (>= 6 units vs. < 6 units of RBC per 8 weeks) and baseline IPSS-R (Very low or low, vs. Intermediate).
Hazard Ratio (luspatercept over placebo) with 95% CI are estimated from Cox Proportional Hazard Model.
p-value from 2-sided log-rank test.

Celgene Corporation
Luspatercept (ACE-536), Protocol ACE-536-MDS-001 - Cutoff Date: 26NOV2020
Time to first frequent Adverse Event by SOC, PT up to end of study (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Population

SOC/PT		Luspatercept (N=153)	Placebo (N=76)
SOC: Skin and subcutaneous tissue disorders, PT: Pruritus	Number of subjects with events, n (%)	11 (7.2)	3 (3.9)
	Number of censored subjects, n (%)	142 (92.8)	73 (96.1)
	Kaplan-Meier estimates of Time to Event (weeks)		
	Median (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	Stratified analysis		
	Hazard Ratio (95% CI)	1.32 (0.35, 4.94)	
	p-value	0.680	
	Unstratified analysis		
	Hazard Ratio (95% CI)	1.32 (0.35, 4.93)	
	p-value	0.681	

Confidence intervals (CI) for Kaplan-Meier estimates derived using the log-log transformation
Stratification factors: RBC transfusion (>= 6 units vs. < 6 units of RBC per 8 weeks) and baseline IPSS-R (Very low or low, vs. Intermediate).
Hazard Ratio (luspatercept over placebo) with 95% CI are estimated from Cox Proportional Hazard Model.
p-value from 2-sided log-rank test.

Celgene Corporation
Luspatercept (ACE-536), Protocol ACE-536-MDS-001 - Cutoff Date: 26NOV2020
Time to first frequent Adverse Event by SOC, PT up to end of study (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Population

SOC/PT		Luspatercept (N=153)	Placebo (N=76)
SOC: Vascular disorders	Number of subjects with events, n (%)	42 (27.5)	11 (14.5)
	Number of censored subjects, n (%)	111 (72.5)	65 (85.5)
	Kaplan-Meier estimates of Time to Event (weeks)		
	Median (95% CI)	NE (154, NE)	NE (NE, NE)
	Stratified analysis		
	Hazard Ratio (95% CI)	1.40 (0.71, 2.78)	
	p-value	0.327	
	Unstratified analysis		
	Hazard Ratio (95% CI)	1.38 (0.69, 2.73)	
	p-value	0.353	

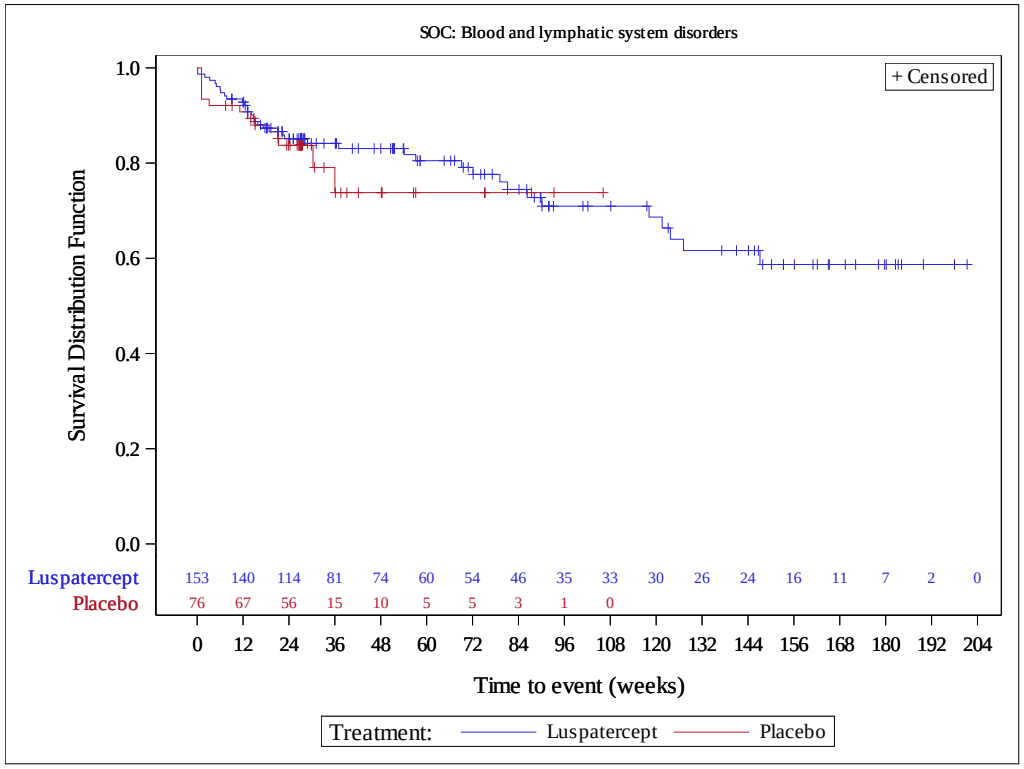
Confidence intervals (CI) for Kaplan-Meier estimates derived using the log-log transformation
Stratification factors: RBC transfusion (>= 6 units vs. < 6 units of RBC per 8 weeks) and baseline IPSS-R (Very low or low, vs. Intermediate).
Hazard Ratio (luspatercept over placebo) with 95% CI are estimated from Cox Proportional Hazard Model.
p-value from 2-sided log-rank test.

Celgene Corporation
Luspatercept (ACE-536), Protocol ACE-536-MDS-001 - Cutoff Date: 26NOV2020
Time to first frequent Adverse Event by SOC, PT up to end of study (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Population

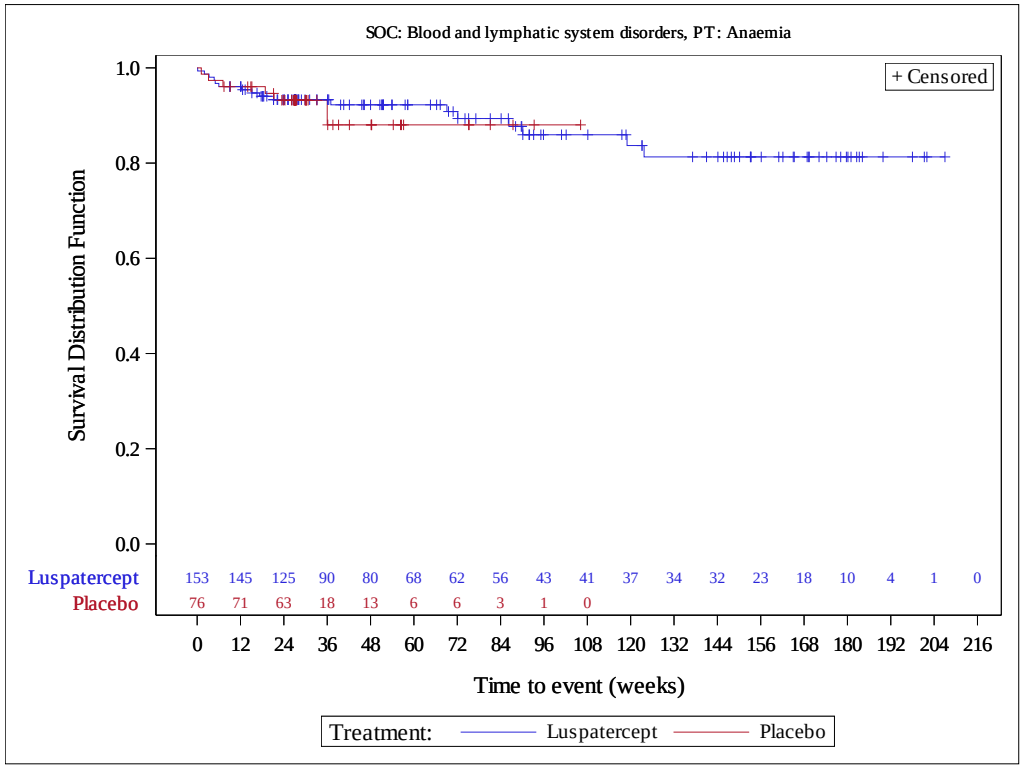
SOC/PT		Luspatercept (N=153)	Placebo (N=76)
SOC: Vascular disorders, PT: Hypertension	Number of subjects with events, n (%)	16 (10.5)	6 (7.9)
	Number of censored subjects, n (%)	137 (89.5)	70 (92.1)
	Kaplan-Meier estimates of Time to Event (weeks)		
	Median (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	Stratified analysis		
	Hazard Ratio (95% CI)	0.95 (0.36, 2.52)	
	p-value	0.919	
	Unstratified analysis		
	Hazard Ratio (95% CI)	0.92 (0.35, 2.42)	
	p-value	0.861	

Confidence intervals (CI) for Kaplan-Meier estimates derived using the log-log transformation
Stratification factors: RBC transfusion (>= 6 units vs. < 6 units of RBC per 8 weeks) and baseline IPSS-R (Very low or low, vs. Intermediate).
Hazard Ratio (luspatercept over placebo) with 95% CI are estimated from Cox Proportional Hazard Model.
p-value from 2-sided log-rank test.

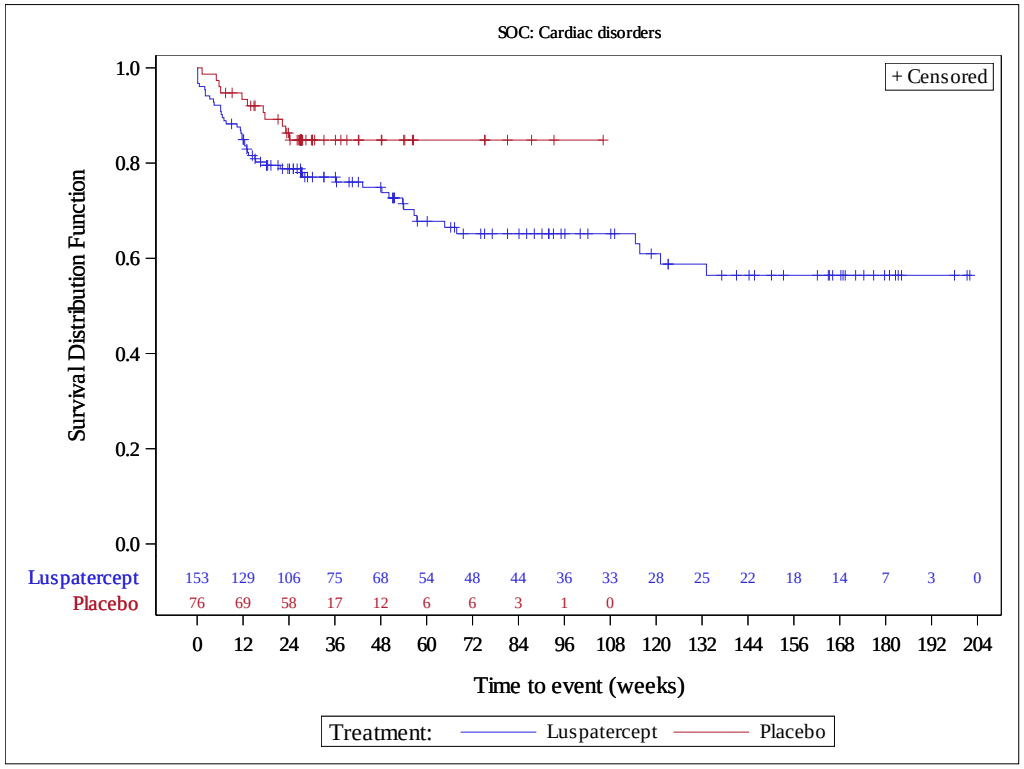
Celgene Corporation
Luspatercept (ACE-536), Protocol ACE-536-MDS-001 - Cutoff Date: 26NOV2020
Kaplan Meier Plot of Time to first frequent Adverse Event by SOC, PT up to end of study (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Population



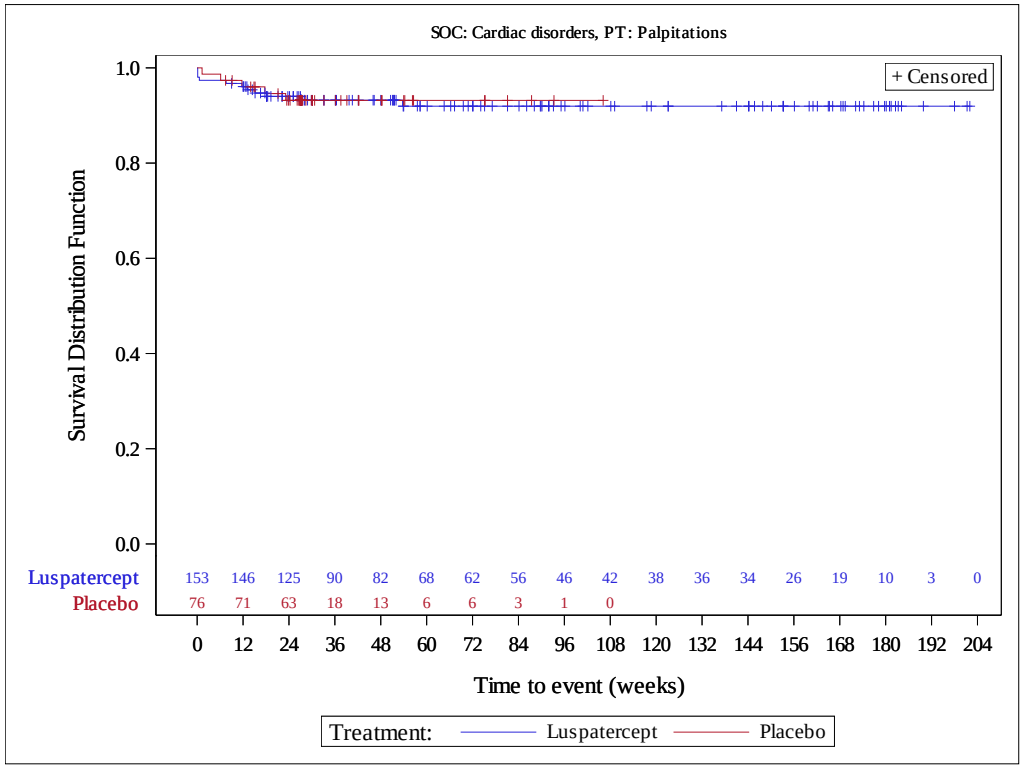
Celgene Corporation
Luspatercept (ACE-536), Protocol ACE-536-MDS-001 - Cutoff Date: 26NOV2020
Kaplan Meier Plot of Time to first frequent Adverse Event by SOC, PT up to end of study (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Population



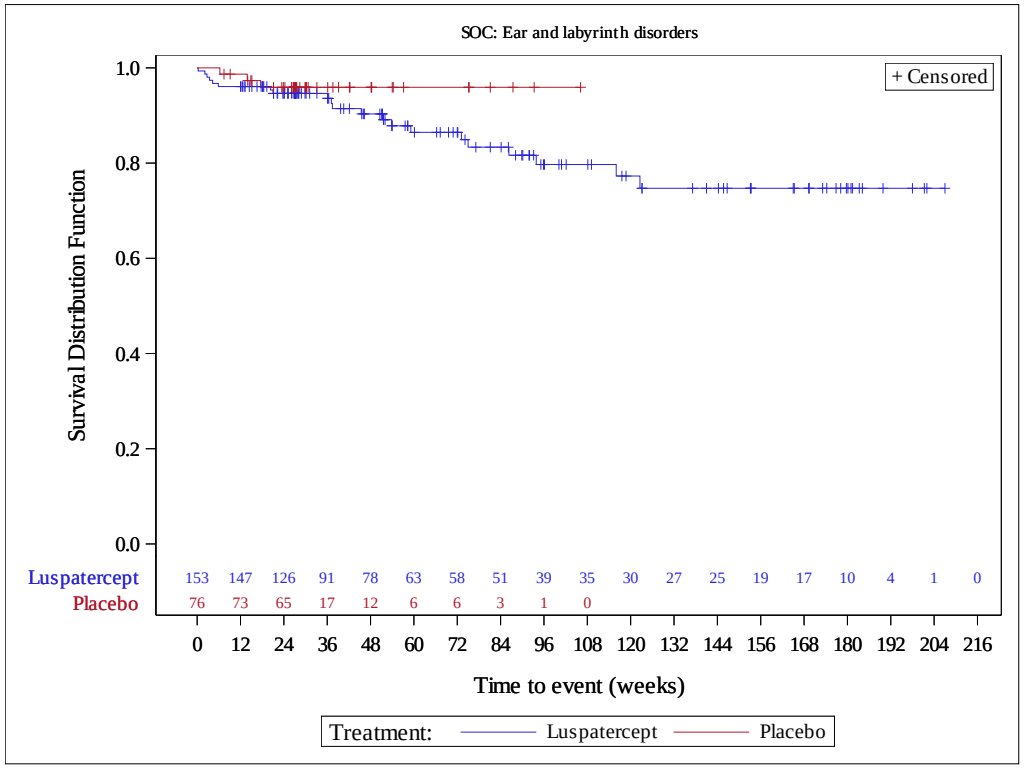
Celgene Corporation
Luspatercept (ACE-536), Protocol ACE-536-MDS-001 - Cutoff Date: 26NOV2020
Kaplan Meier Plot of Time to first frequent Adverse Event by SOC, PT up to end of study (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Population



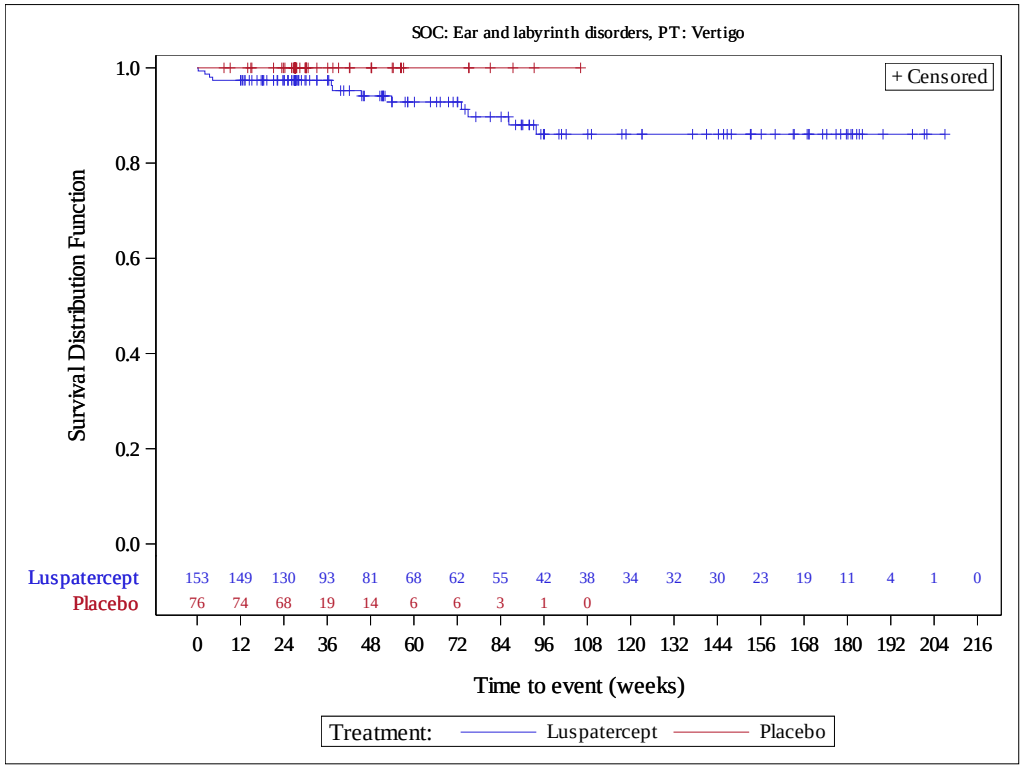
Celgene Corporation
Luspatercept (ACE-536), Protocol ACE-536-MDS-001 - Cutoff Date: 26NOV2020
Kaplan Meier Plot of Time to first frequent Adverse Event by SOC, PT up to end of study (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Population



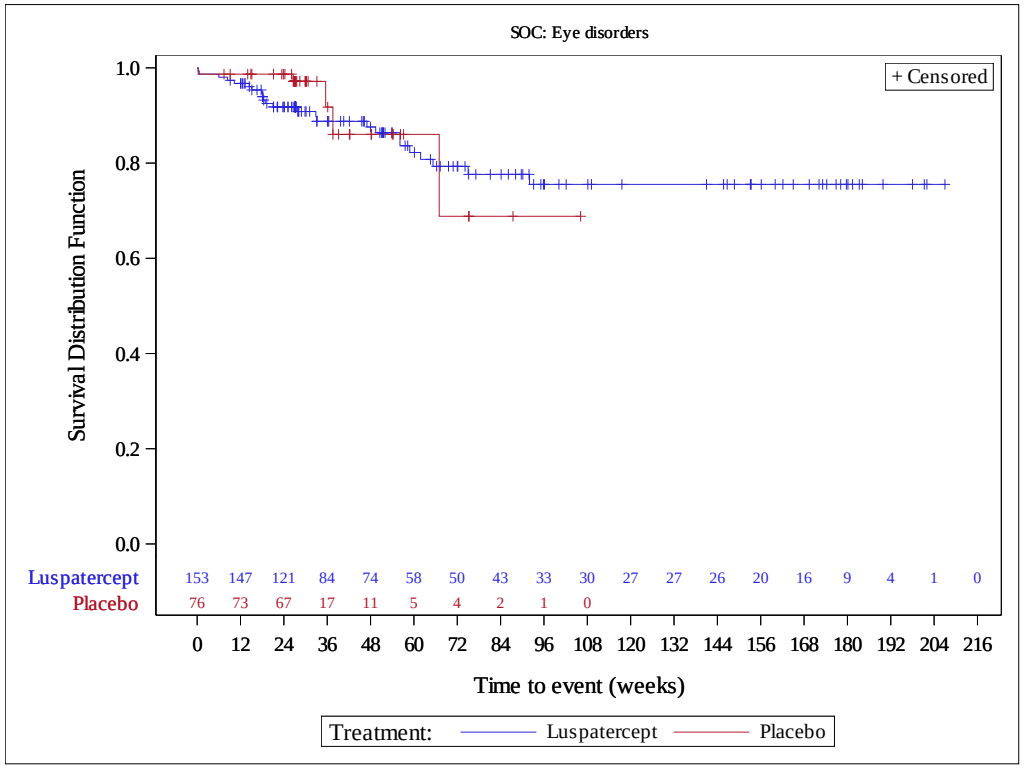
Celgene Corporation
Luspatercept (ACE-536), Protocol ACE-536-MDS-001 - Cutoff Date: 26NOV2020
Kaplan Meier Plot of Time to first frequent Adverse Event by SOC, PT up to end of study (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Population



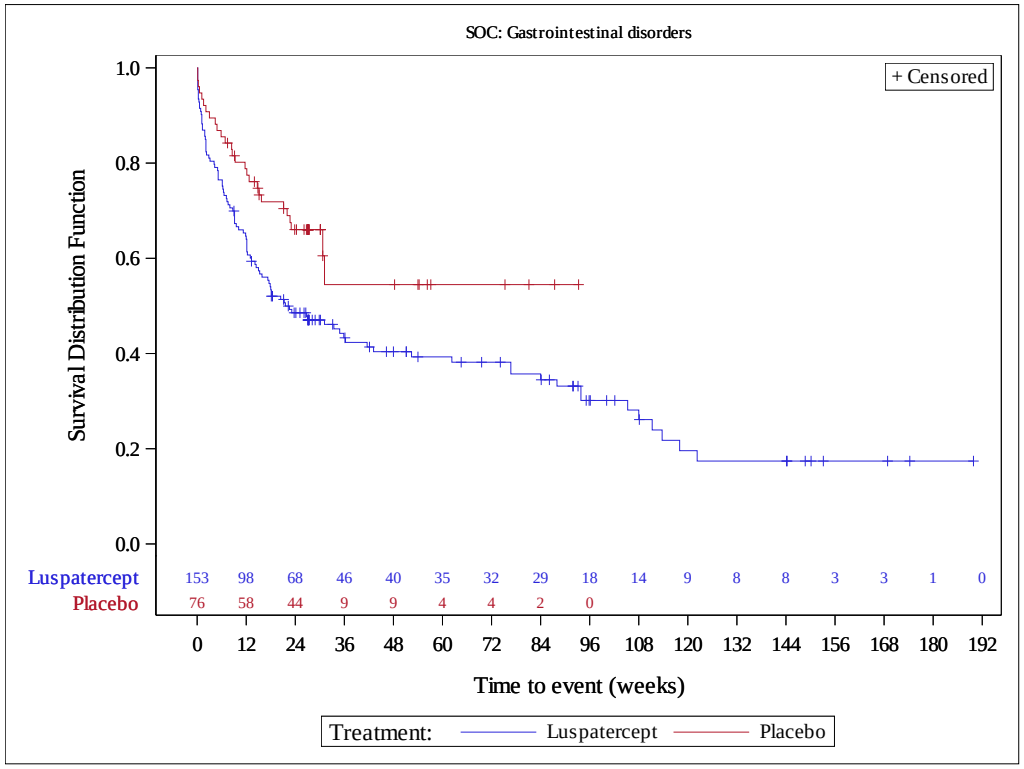
Celgene Corporation
Luspatercept (ACE-536), Protocol ACE-536-MDS-001 - Cutoff Date: 26NOV2020
Kaplan Meier Plot of Time to first frequent Adverse Event by SOC, PT up to end of study (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Population



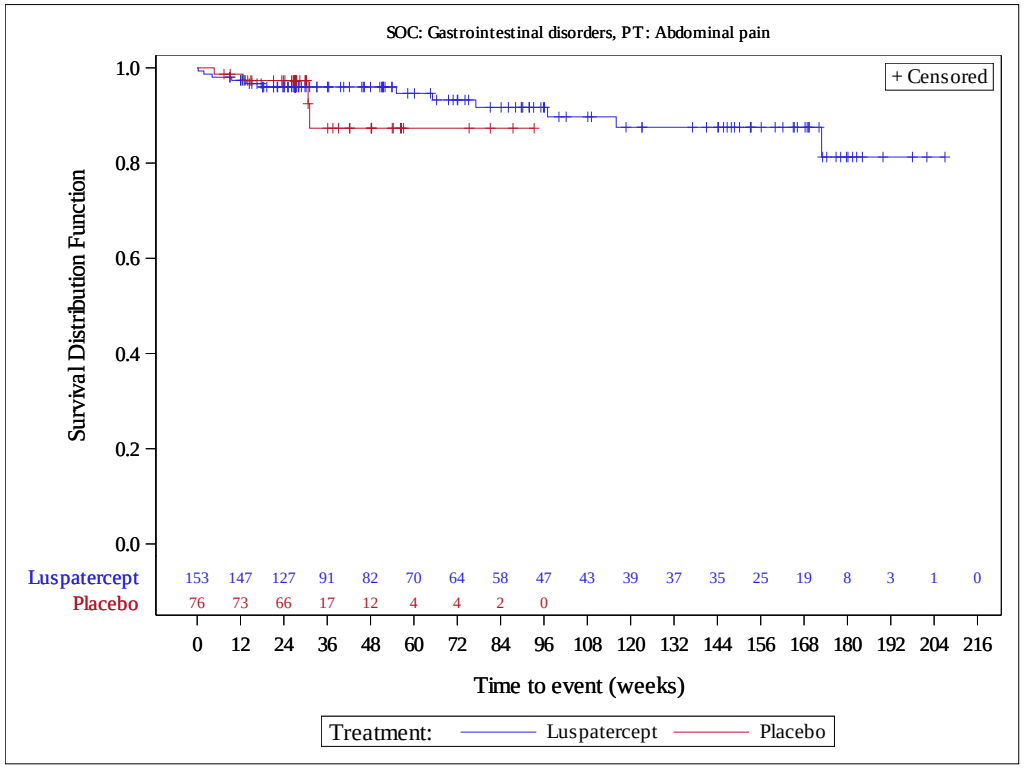
Celgene Corporation
Luspatercept (ACE-536), Protocol ACE-536-MDS-001 - Cutoff Date: 26NOV2020
Kaplan Meier Plot of Time to first frequent Adverse Event by SOC, PT up to end of study (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Population



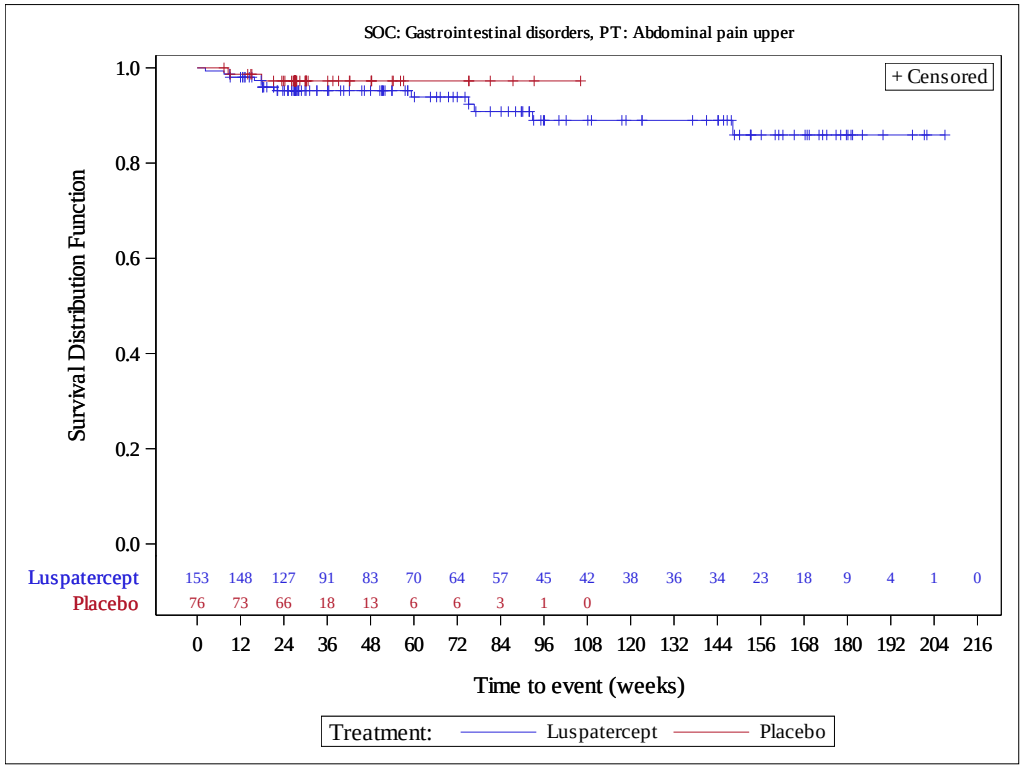
Celgene Corporation
Luspatercept (ACE-536), Protocol ACE-536-MDS-001 - Cutoff Date: 26NOV2020
Kaplan Meier Plot of Time to first frequent Adverse Event by SOC, PT up to end of study (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Population



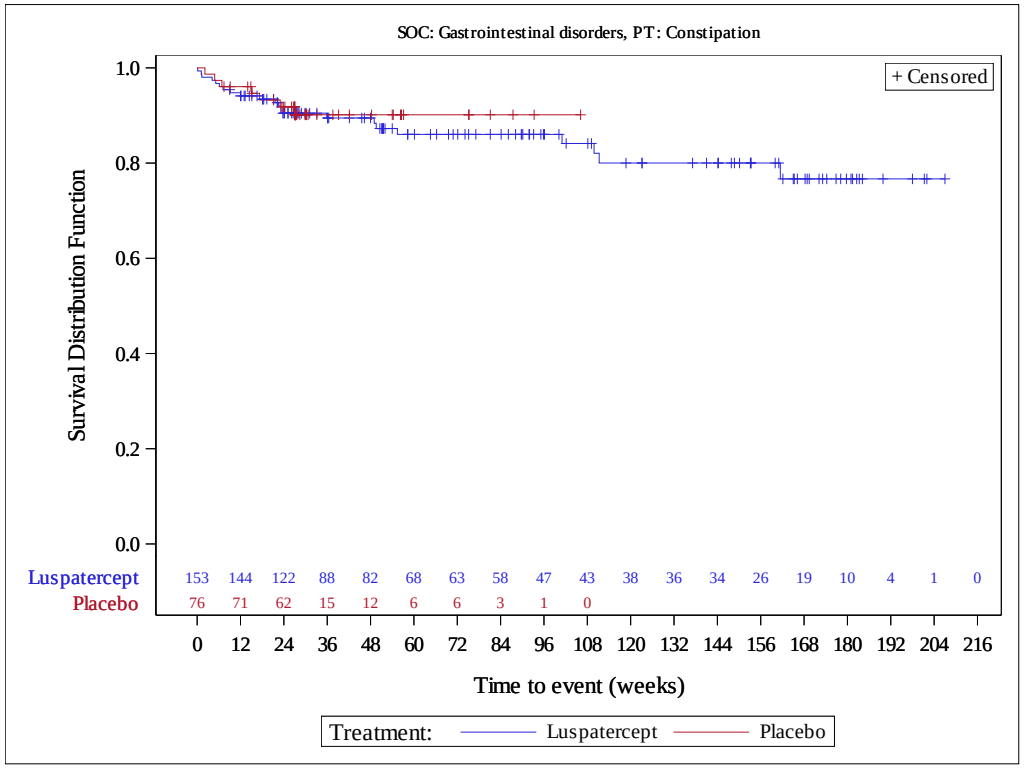
Celgene Corporation
Luspatercept (ACE-536), Protocol ACE-536-MDS-001 - Cutoff Date: 26NOV2020
Kaplan Meier Plot of Time to first frequent Adverse Event by SOC, PT up to end of study (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Population



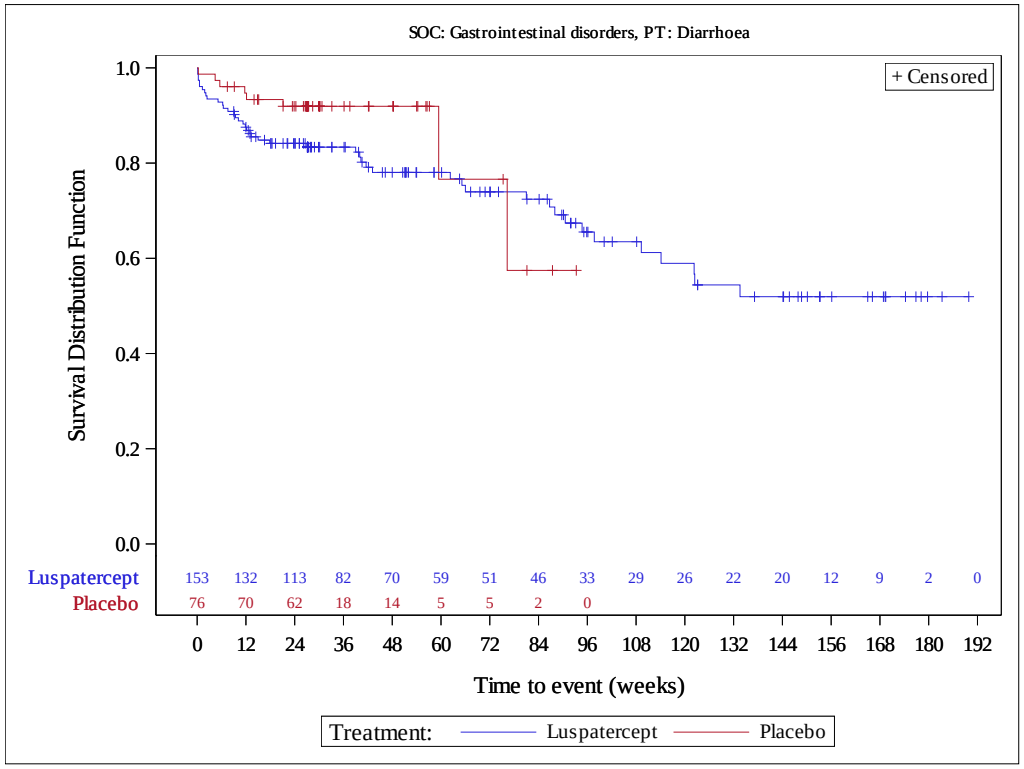
Celgene Corporation
Luspatercept (ACE-536), Protocol ACE-536-MDS-001 - Cutoff Date: 26NOV2020
Kaplan Meier Plot of Time to first frequent Adverse Event by SOC, PT up to end of study (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Population



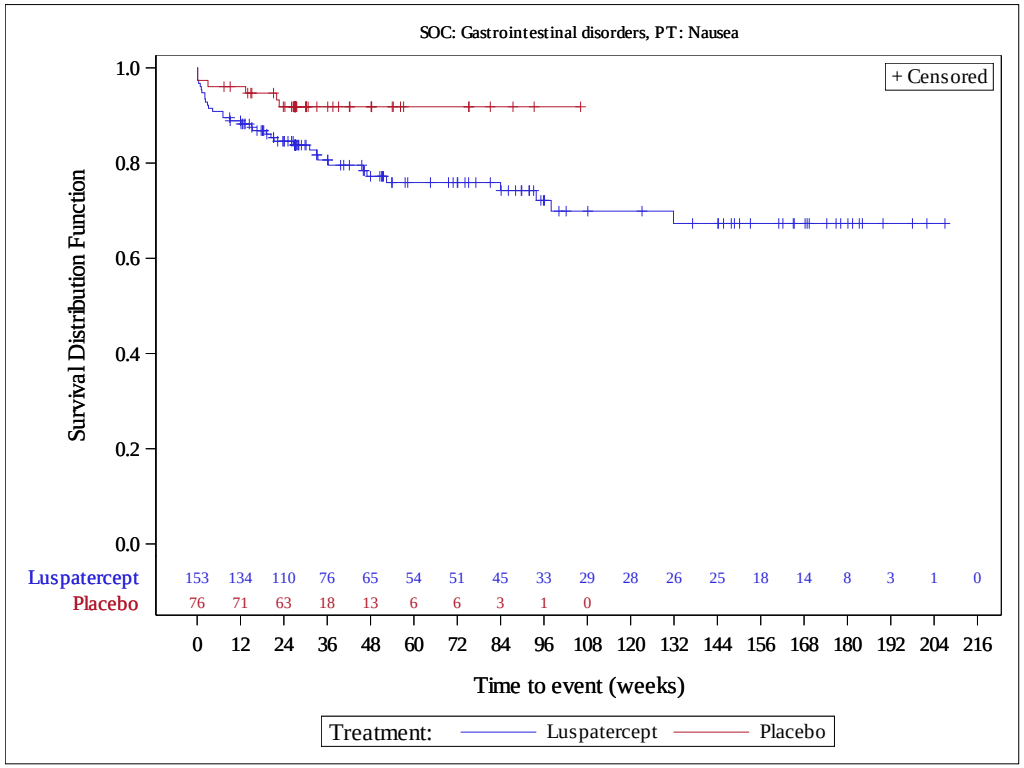
Celgene Corporation
Luspatercept (ACE-536), Protocol ACE-536-MDS-001 - Cutoff Date: 26NOV2020
Kaplan Meier Plot of Time to first frequent Adverse Event by SOC, PT up to end of study (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Population



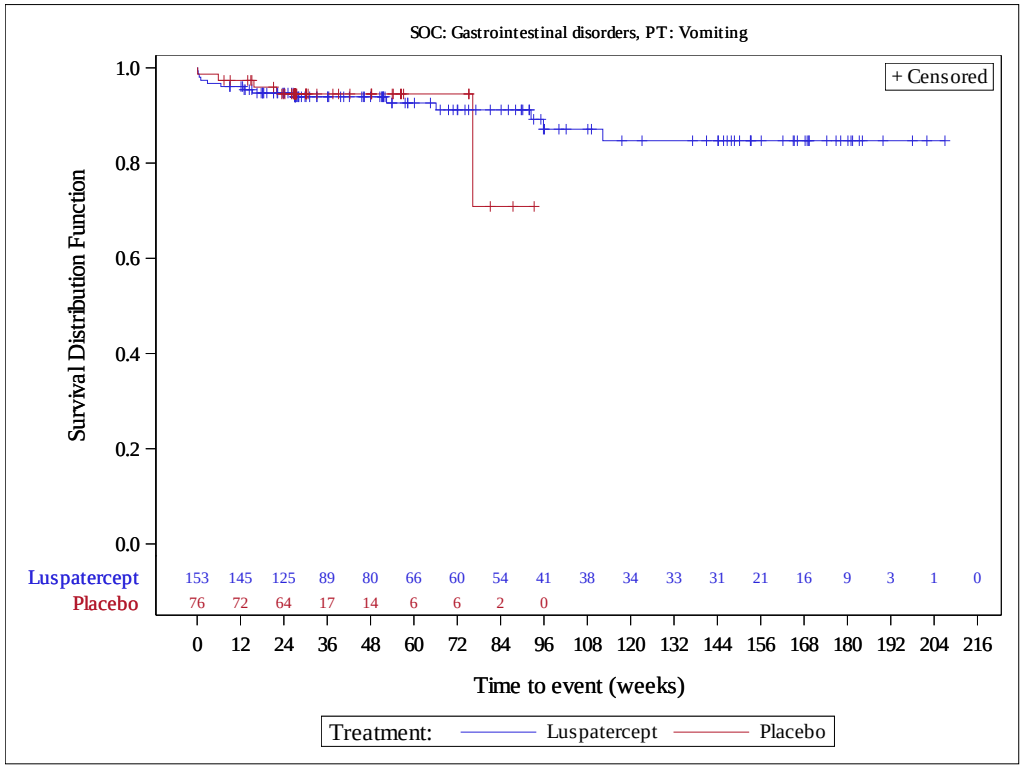
Celgene Corporation
Luspatercept (ACE-536), Protocol ACE-536-MDS-001 - Cutoff Date: 26NOV2020
Kaplan Meier Plot of Time to first frequent Adverse Event by SOC, PT up to end of study (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Population



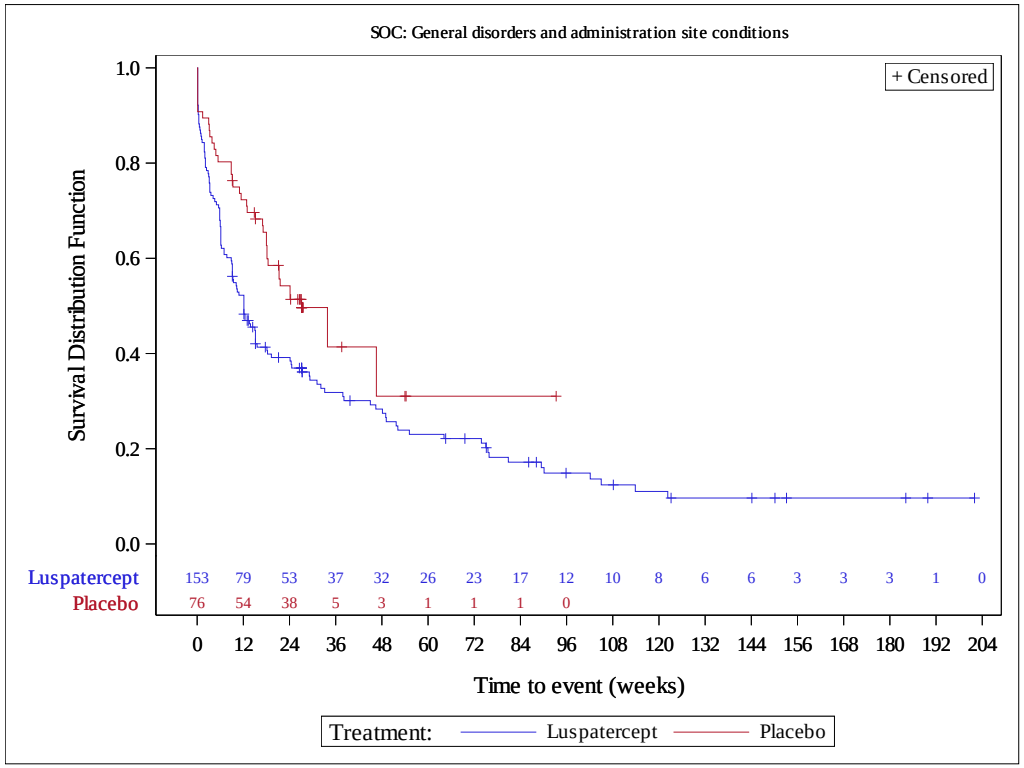
Celgene Corporation
Luspatercept (ACE-536), Protocol ACE-536-MDS-001 - Cutoff Date: 26NOV2020
Kaplan Meier Plot of Time to first frequent Adverse Event by SOC, PT up to end of study (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Population



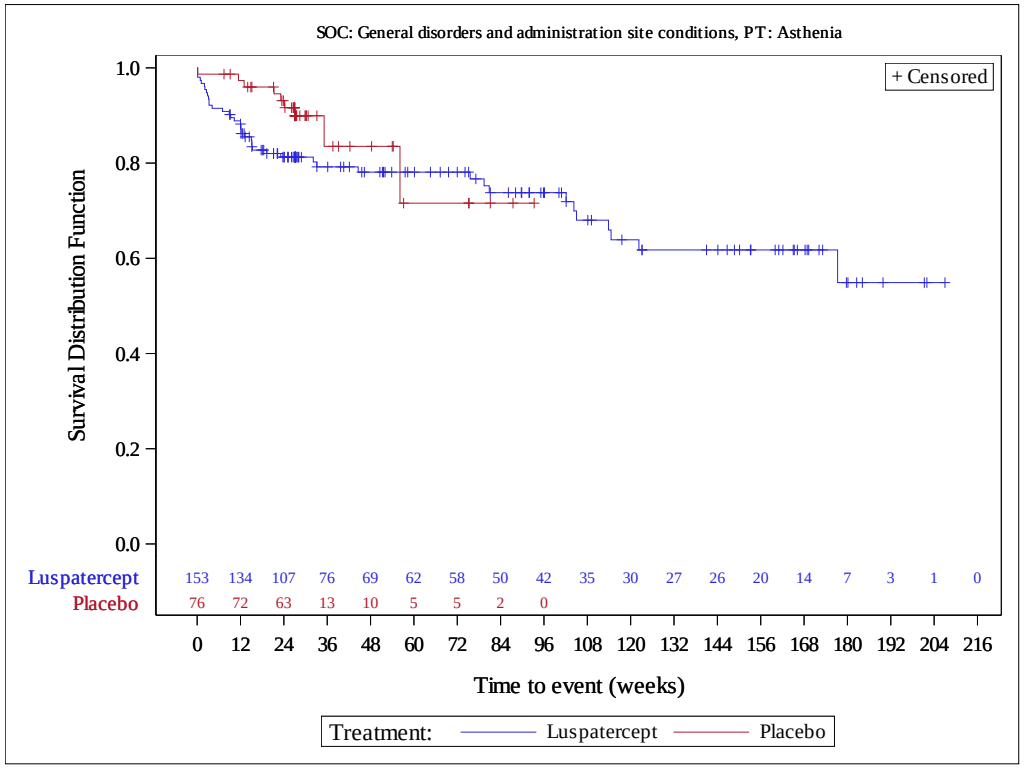
Celgene Corporation
Luspatercept (ACE-536), Protocol ACE-536-MDS-001 - Cutoff Date: 26NOV2020
Kaplan Meier Plot of Time to first frequent Adverse Event by SOC, PT up to end of study (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Population



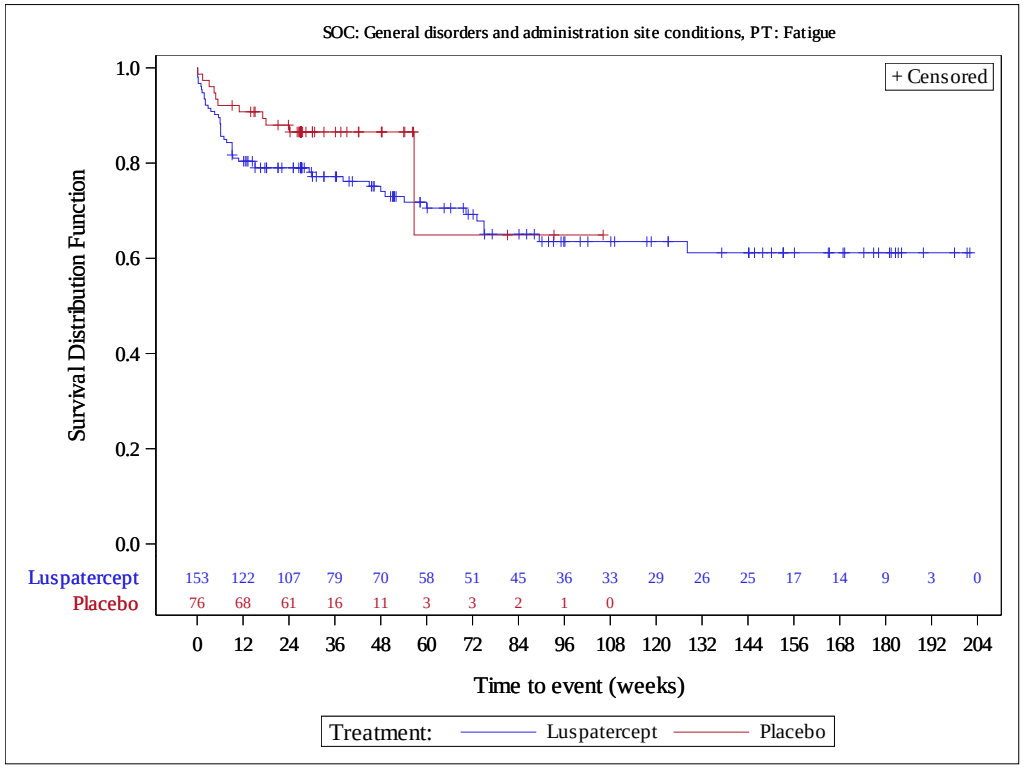
Celgene Corporation
Luspatercept (ACE-536), Protocol ACE-536-MDS-001 - Cutoff Date: 26NOV2020
Kaplan Meier Plot of Time to first frequent Adverse Event by SOC, PT up to end of study (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Population



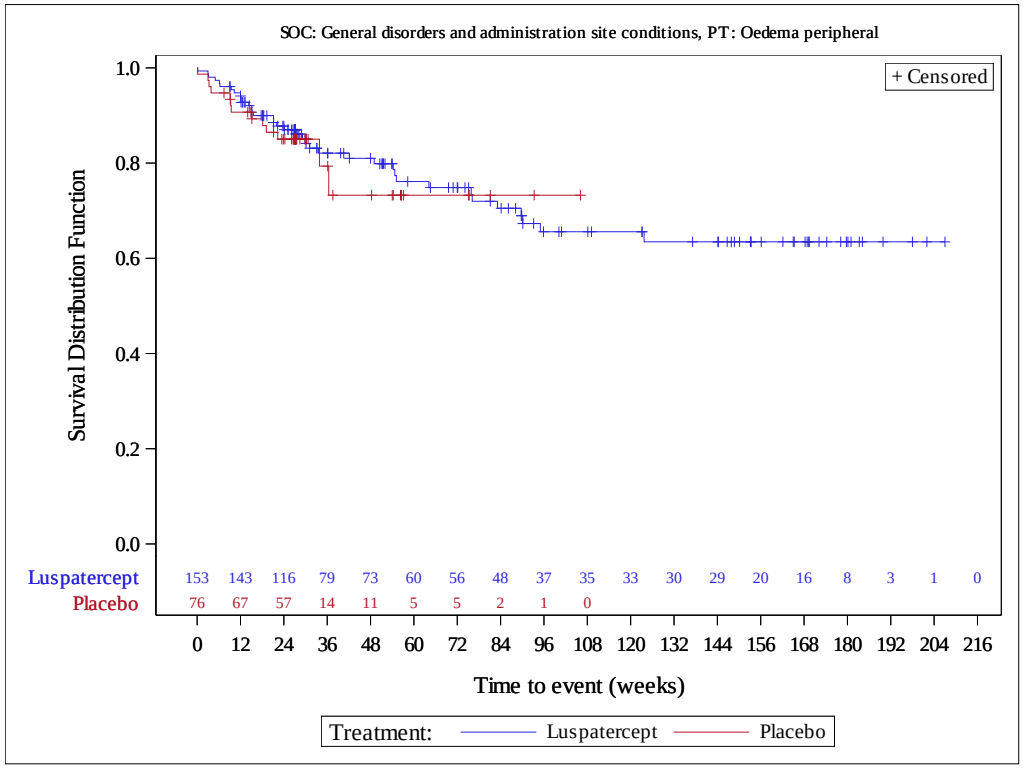
Celgene Corporation
Luspatercept (ACE-536), Protocol ACE-536-MDS-001 - Cutoff Date: 26NOV2020
Kaplan Meier Plot of Time to first frequent Adverse Event by SOC, PT up to end of study (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Population



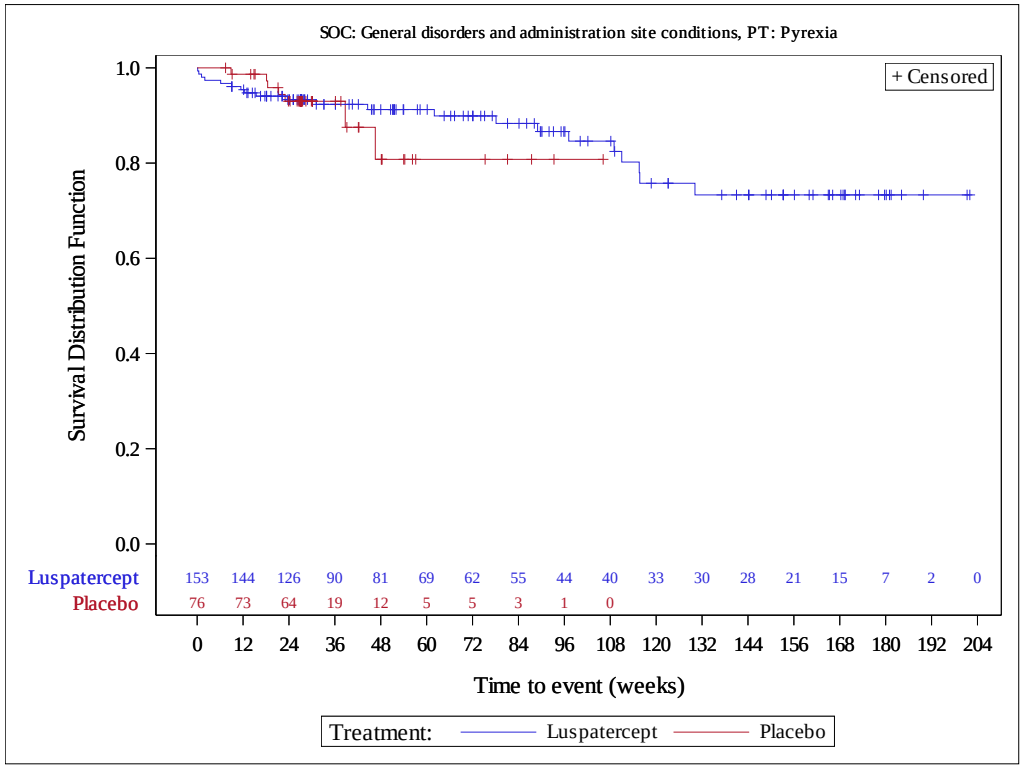
Celgene Corporation
Luspatercept (ACE-536), Protocol ACE-536-MDS-001 - Cutoff Date: 26NOV2020
Kaplan Meier Plot of Time to first frequent Adverse Event by SOC, PT up to end of study (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Population



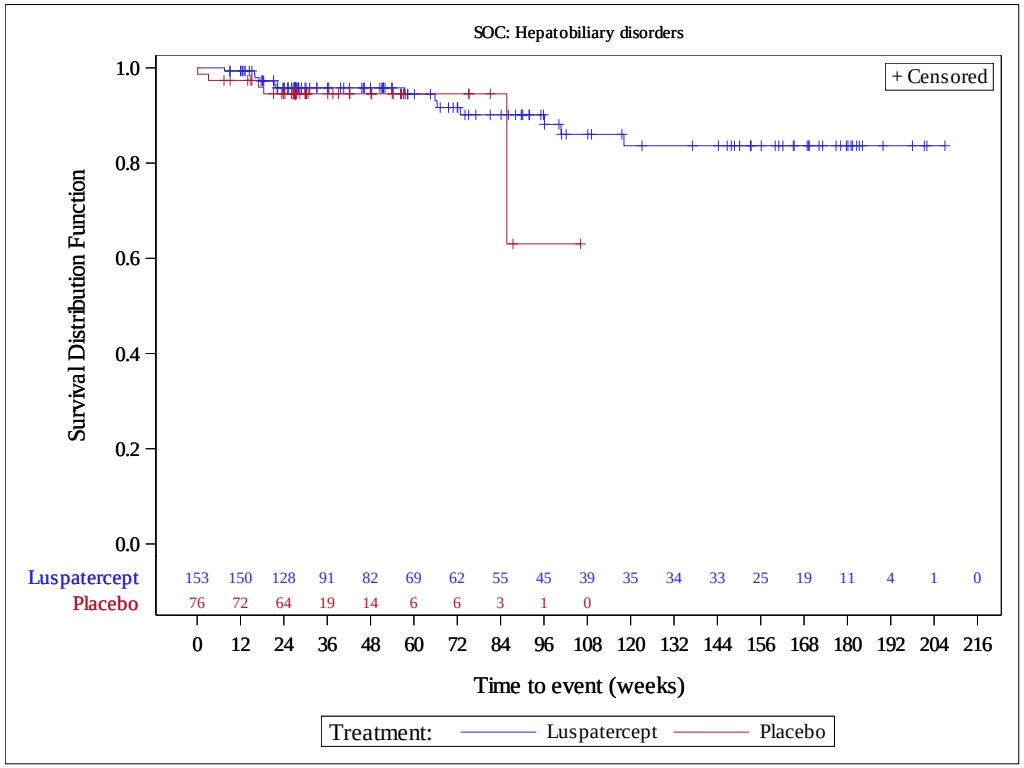
Celgene Corporation
Luspatercept (ACE-536), Protocol ACE-536-MDS-001 - Cutoff Date: 26NOV2020
Kaplan Meier Plot of Time to first frequent Adverse Event by SOC, PT up to end of study (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Population



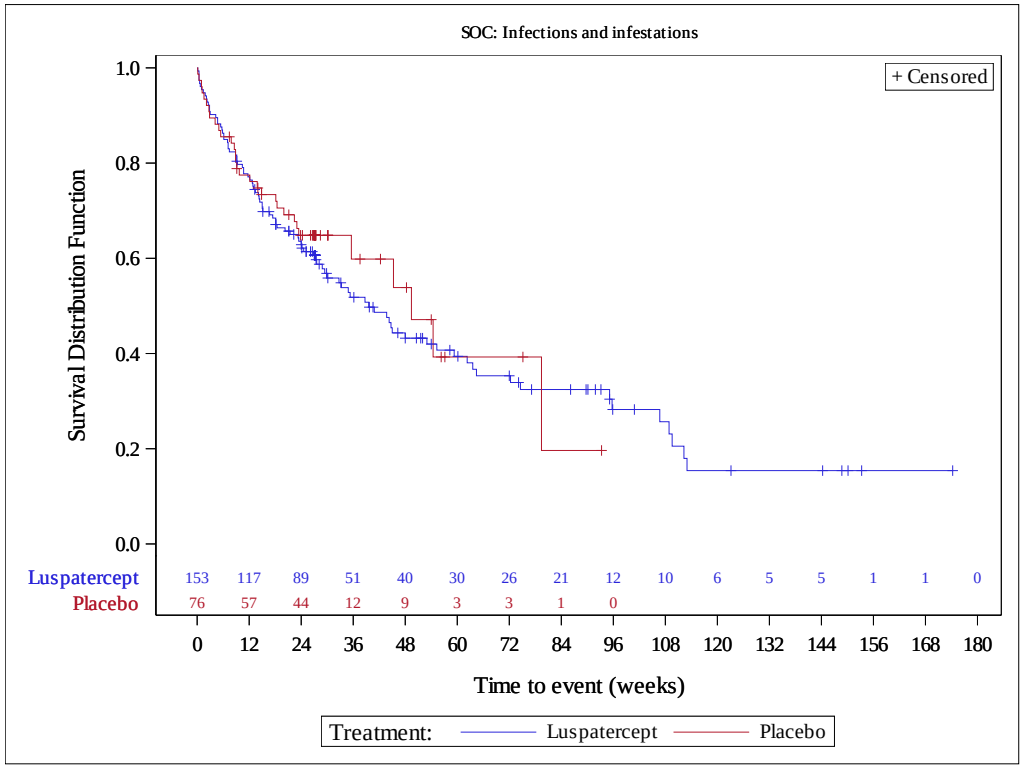
Celgene Corporation
Luspatercept (ACE-536), Protocol ACE-536-MDS-001 - Cutoff Date: 26NOV2020
Kaplan Meier Plot of Time to first frequent Adverse Event by SOC, PT up to end of study (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Population



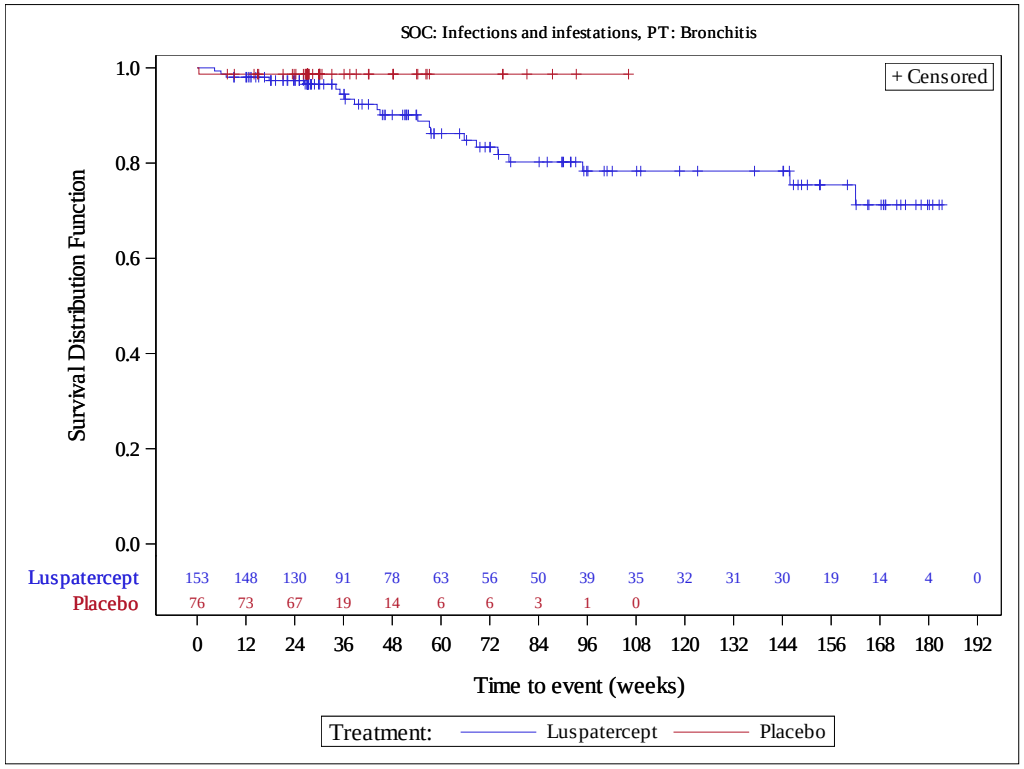
Celgene Corporation
Luspatercept (ACE-536), Protocol ACE-536-MDS-001 - Cutoff Date: 26NOV2020
Kaplan Meier Plot of Time to first frequent Adverse Event by SOC, PT up to end of study (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Population



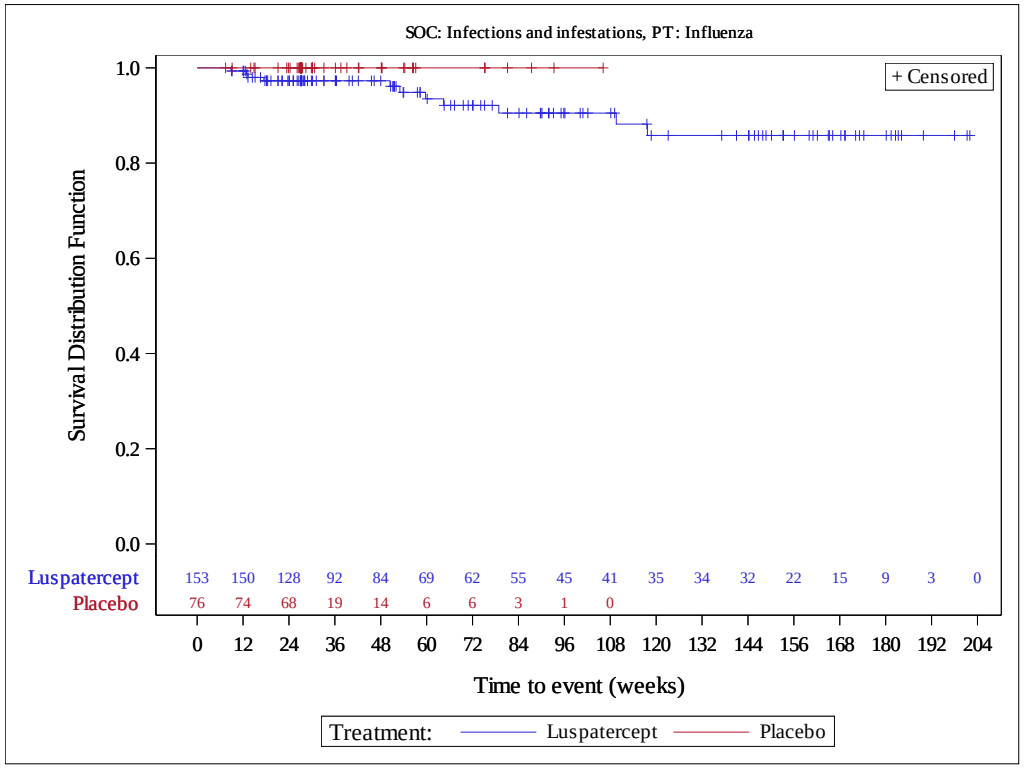
Celgene Corporation
Luspatercept (ACE-536), Protocol ACE-536-MDS-001 - Cutoff Date: 26NOV2020
Kaplan Meier Plot of Time to first frequent Adverse Event by SOC, PT up to end of study (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Population



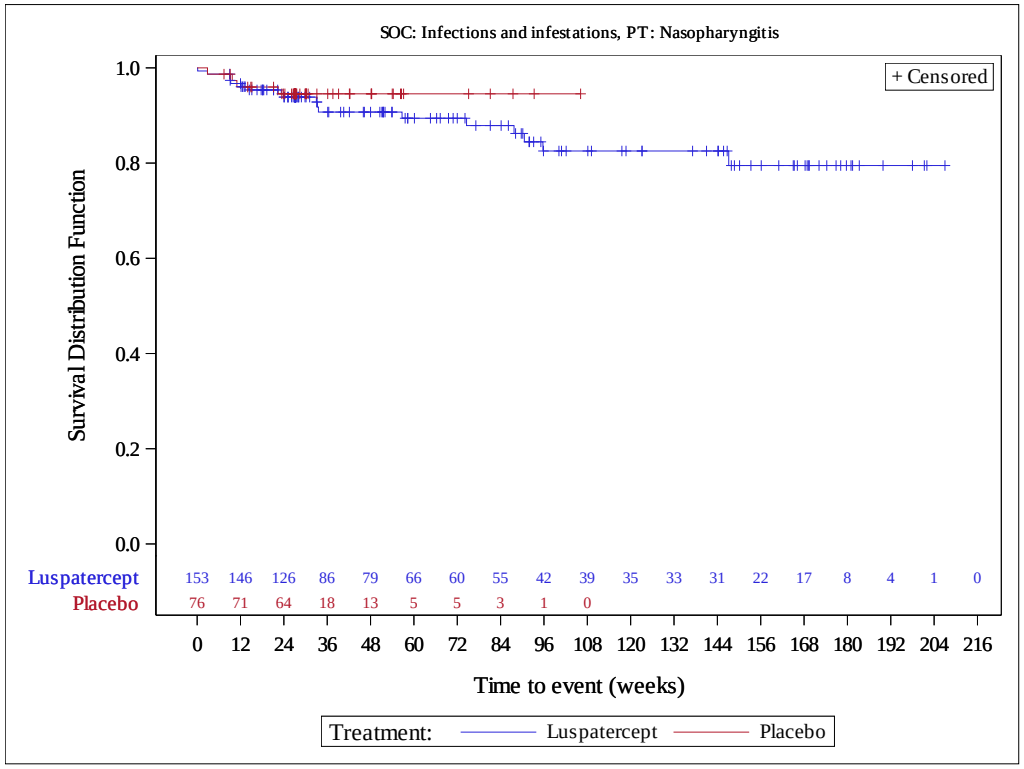
Celgene Corporation
Luspatercept (ACE-536), Protocol ACE-536-MDS-001 - Cutoff Date: 26NOV2020
Kaplan Meier Plot of Time to first frequent Adverse Event by SOC, PT up to end of study (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Population



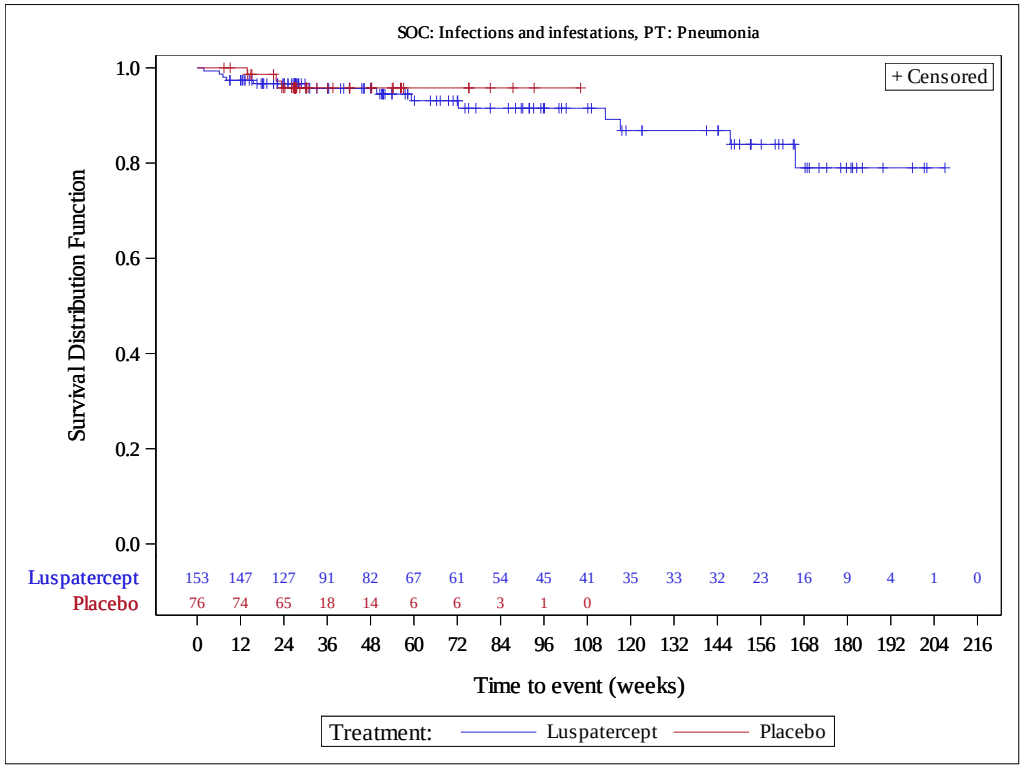
Celgene Corporation
Luspatercept (ACE-536), Protocol ACE-536-MDS-001 - Cutoff Date: 26NOV2020
Kaplan Meier Plot of Time to first frequent Adverse Event by SOC, PT up to end of study (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Population



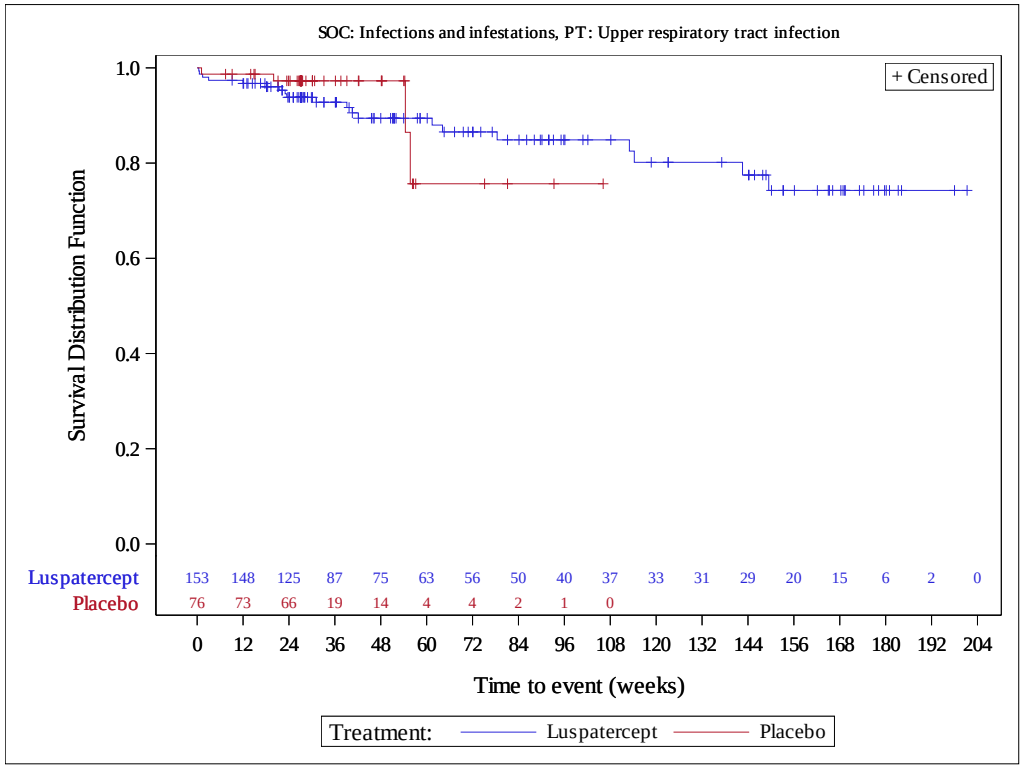
Celgene Corporation
Luspatercept (ACE-536), Protocol ACE-536-MDS-001 - Cutoff Date: 26NOV2020
Kaplan Meier Plot of Time to first frequent Adverse Event by SOC, PT up to end of study (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Population



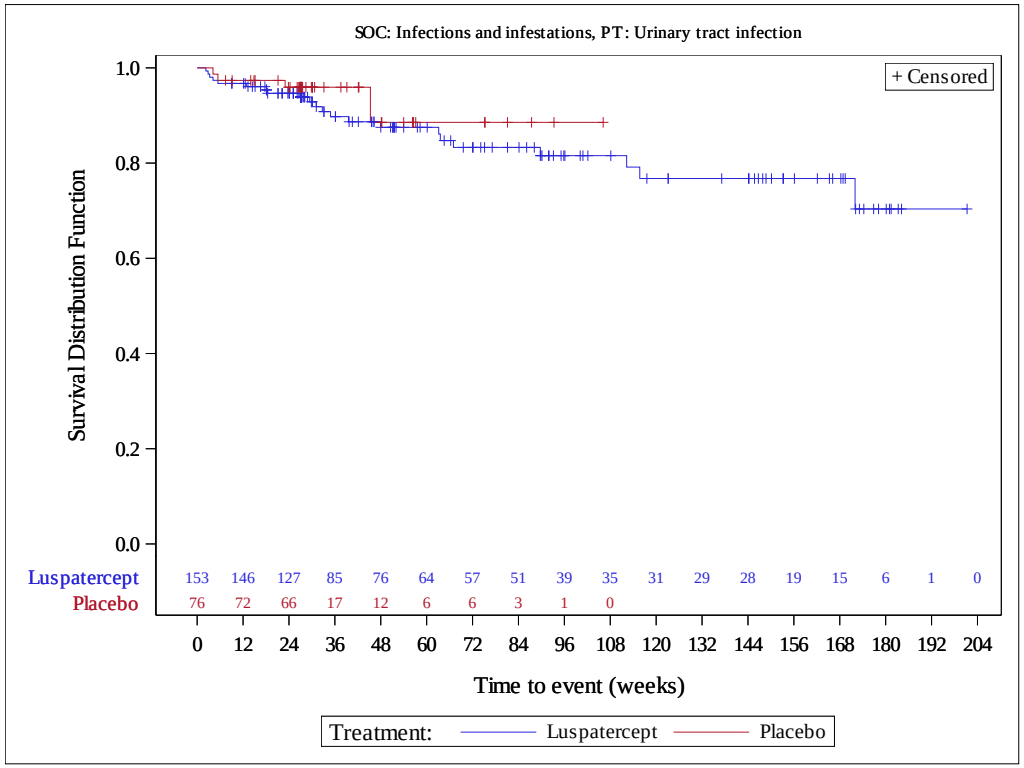
Celgene Corporation
Luspatercept (ACE-536), Protocol ACE-536-MDS-001 - Cutoff Date: 26NOV2020
Kaplan Meier Plot of Time to first frequent Adverse Event by SOC, PT up to end of study (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Population



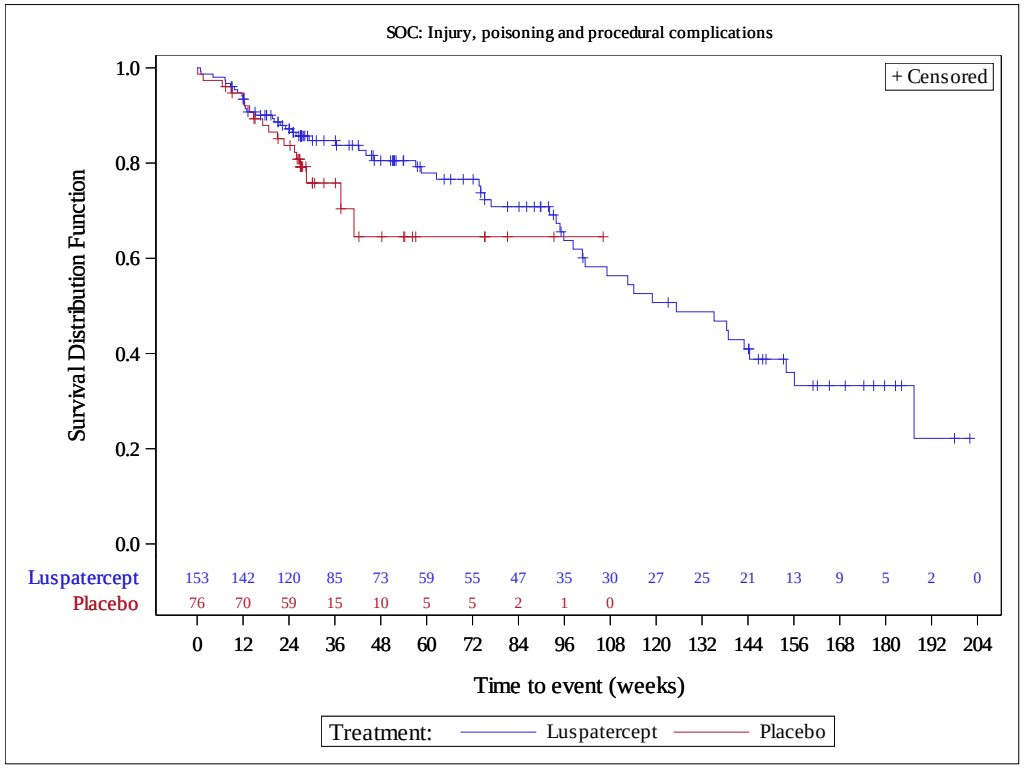
Celgene Corporation
Luspatercept (ACE-536), Protocol ACE-536-MDS-001 - Cutoff Date: 26NOV2020
Kaplan Meier Plot of Time to first frequent Adverse Event by SOC, PT up to end of study (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Population



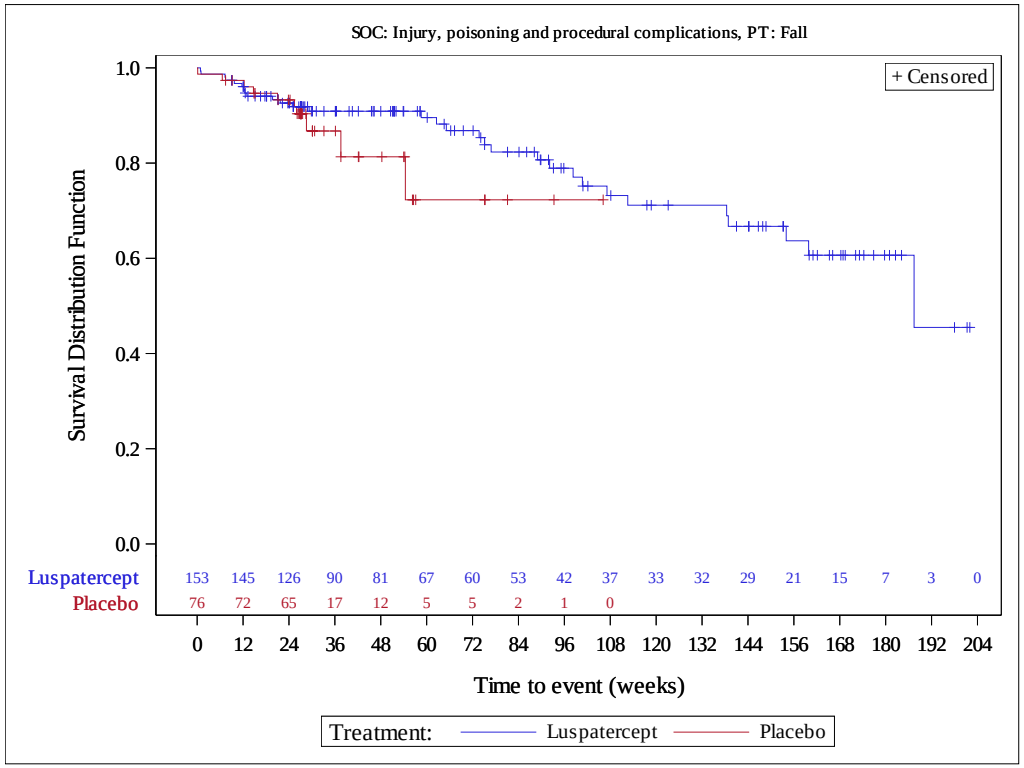
Celgene Corporation
Luspatercept (ACE-536), Protocol ACE-536-MDS-001 - Cutoff Date: 26NOV2020
Kaplan Meier Plot of Time to first frequent Adverse Event by SOC, PT up to end of study (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Population



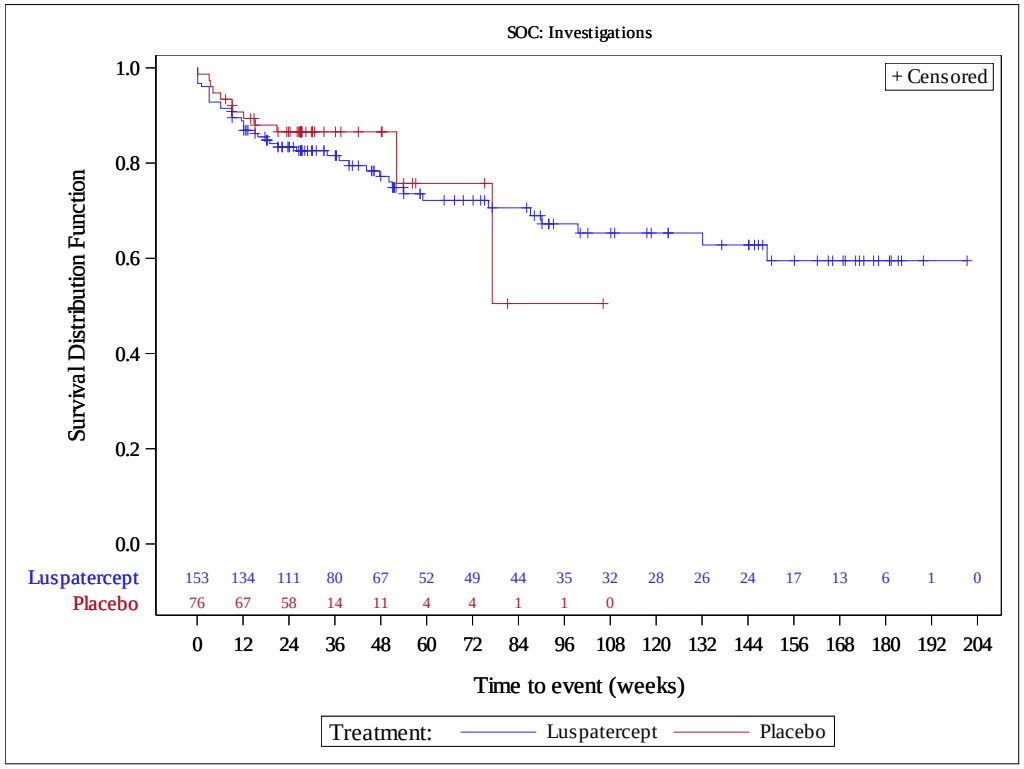
Celgene Corporation
Luspatercept (ACE-536), Protocol ACE-536-MDS-001 - Cutoff Date: 26NOV2020
Kaplan Meier Plot of Time to first frequent Adverse Event by SOC, PT up to end of study (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Population



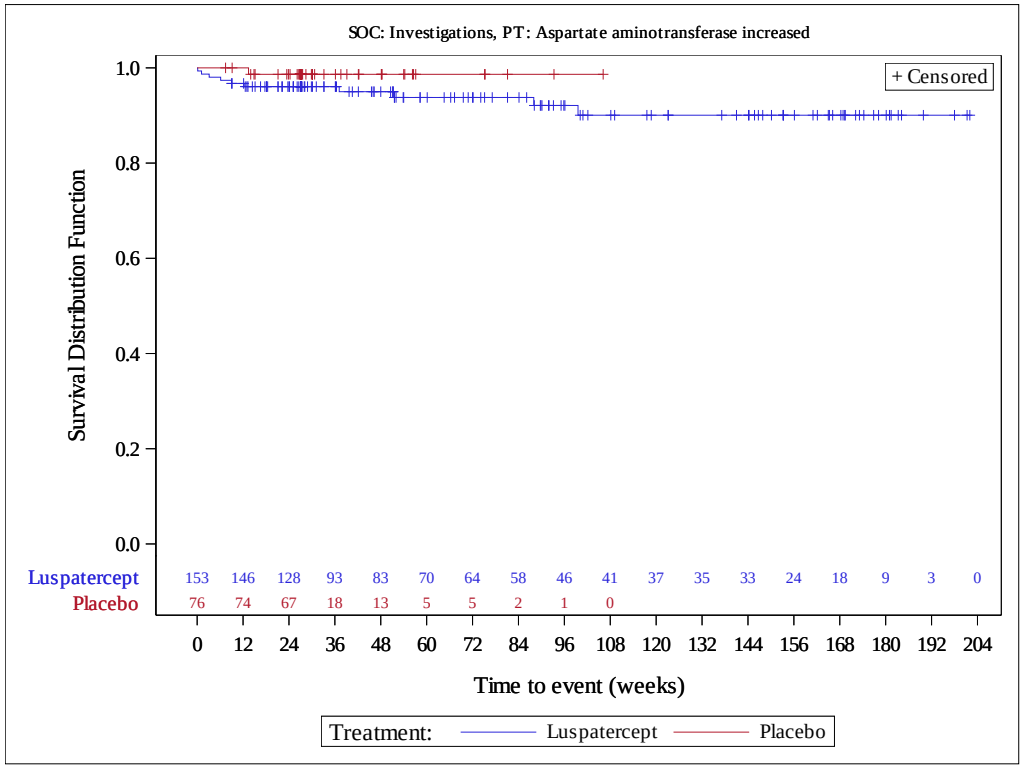
Celgene Corporation
Luspatercept (ACE-536), Protocol ACE-536-MDS-001 - Cutoff Date: 26NOV2020
Kaplan Meier Plot of Time to first frequent Adverse Event by SOC, PT up to end of study (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Population



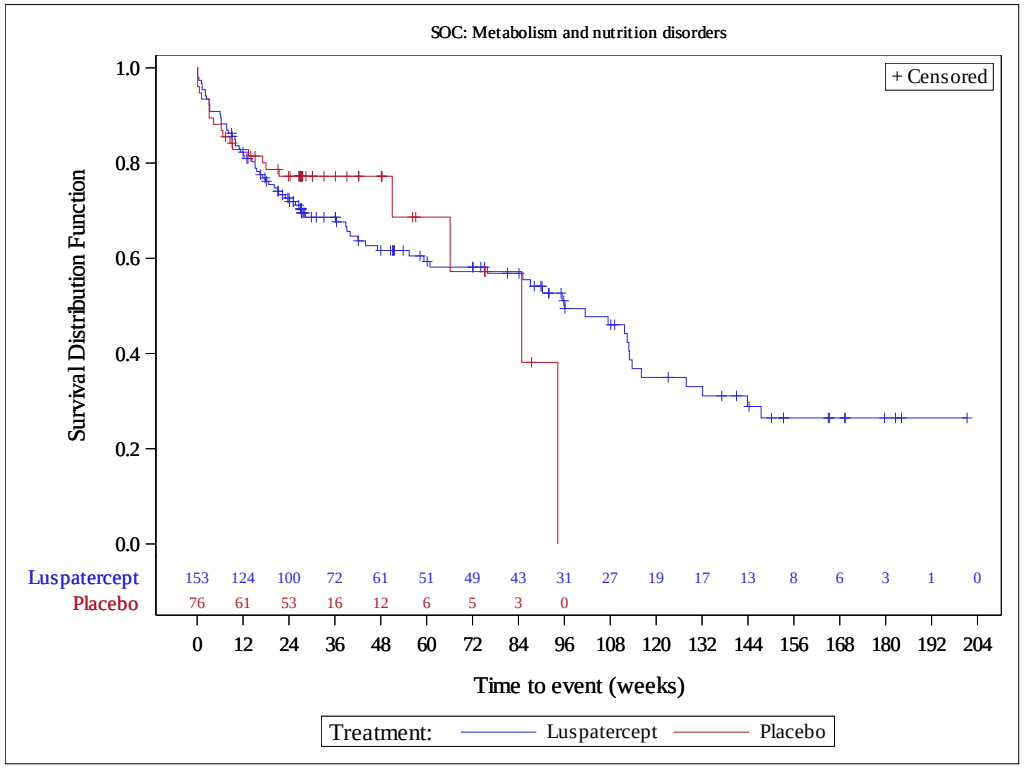
Celgene Corporation
Luspatercept (ACE-536), Protocol ACE-536-MDS-001 - Cutoff Date: 26NOV2020
Kaplan Meier Plot of Time to first frequent Adverse Event by SOC, PT up to end of study (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Population



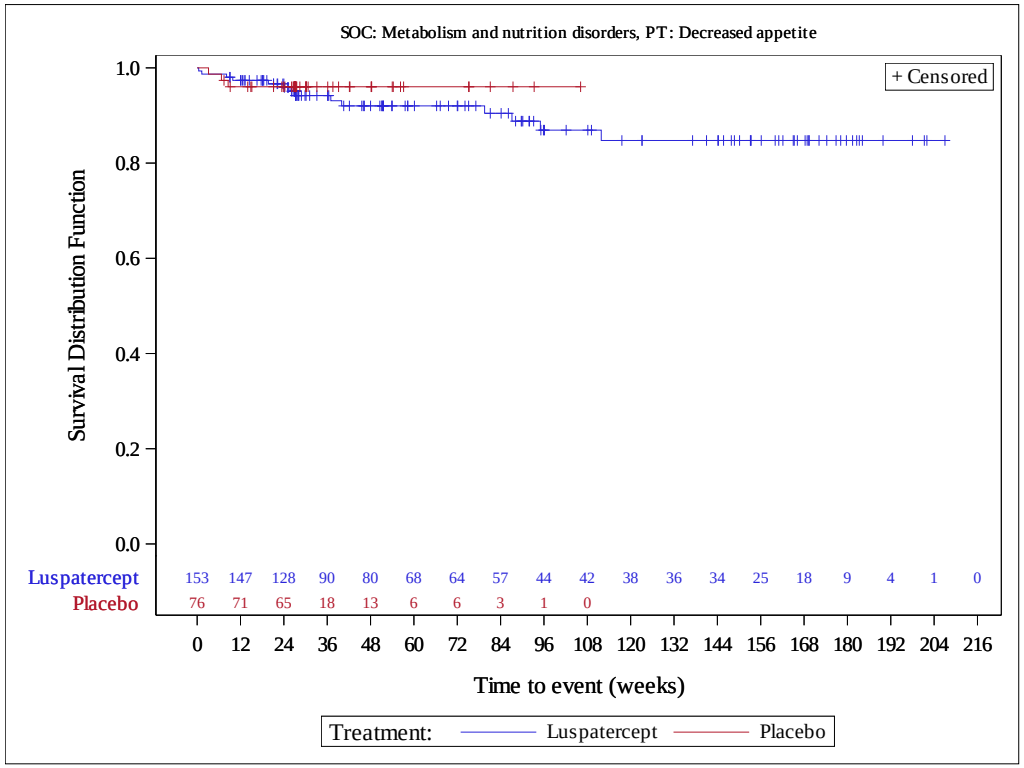
Celgene Corporation
Luspatercept (ACE-536), Protocol ACE-536-MDS-001 - Cutoff Date: 26NOV2020
Kaplan Meier Plot of Time to first frequent Adverse Event by SOC, PT up to end of study (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Population



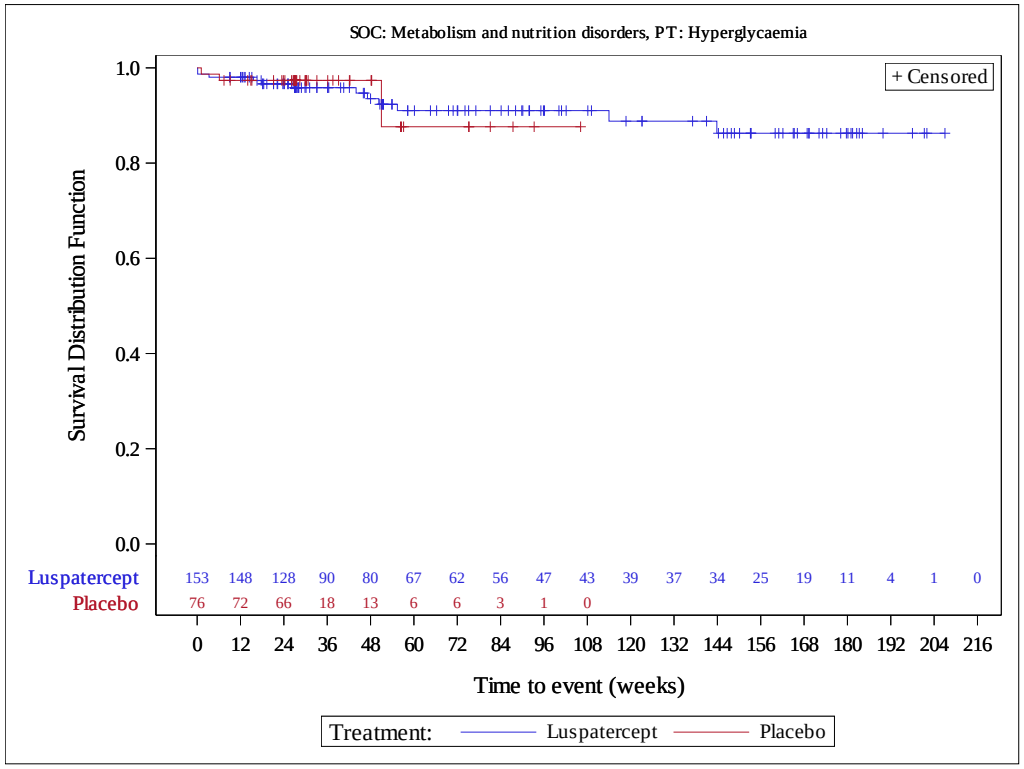
Celgene Corporation
Luspatercept (ACE-536), Protocol ACE-536-MDS-001 - Cutoff Date: 26NOV2020
Kaplan Meier Plot of Time to first frequent Adverse Event by SOC, PT up to end of study (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Population



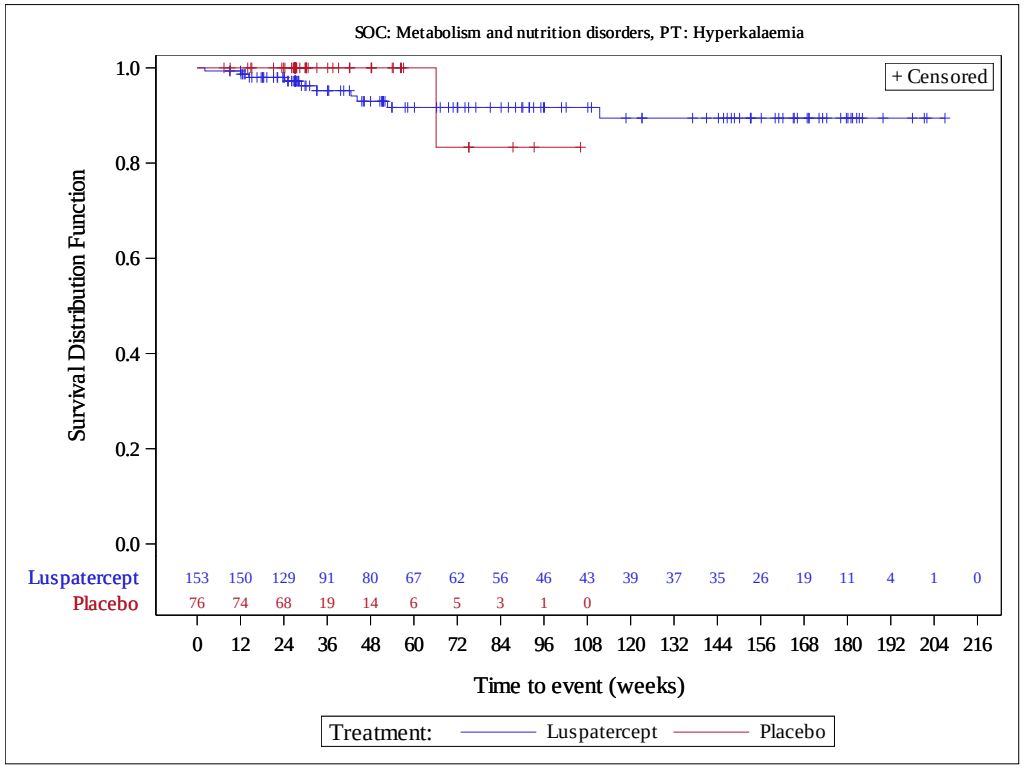
Celgene Corporation
Luspatercept (ACE-536), Protocol ACE-536-MDS-001 - Cutoff Date: 26NOV2020
Kaplan Meier Plot of Time to first frequent Adverse Event by SOC, PT up to end of study (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Population



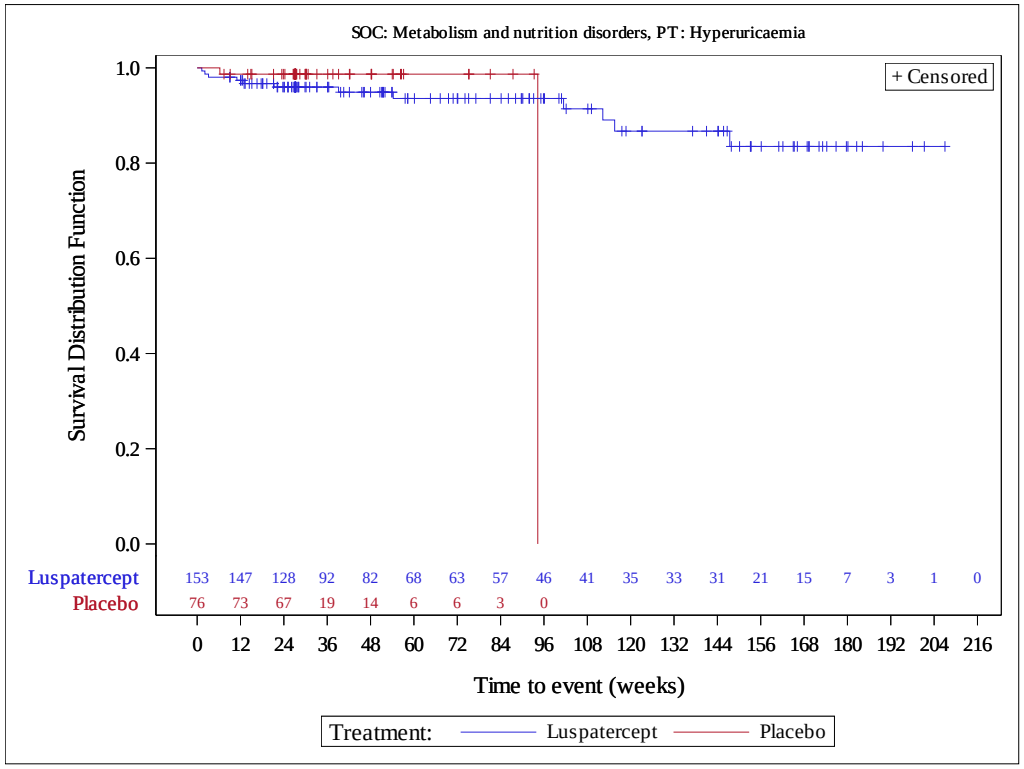
Celgene Corporation
Luspatercept (ACE-536), Protocol ACE-536-MDS-001 - Cutoff Date: 26NOV2020
Kaplan Meier Plot of Time to first frequent Adverse Event by SOC, PT up to end of study (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Population



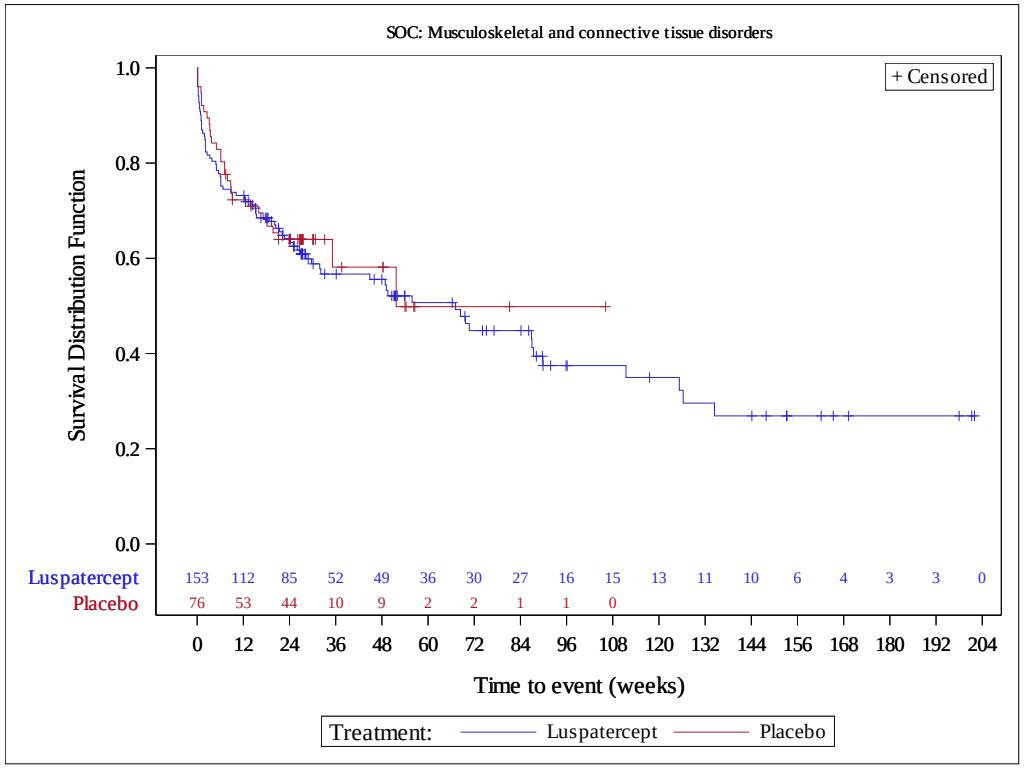
Celgene Corporation
Luspatercept (ACE-536), Protocol ACE-536-MDS-001 - Cutoff Date: 26NOV2020
Kaplan Meier Plot of Time to first frequent Adverse Event by SOC, PT up to end of study (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Population



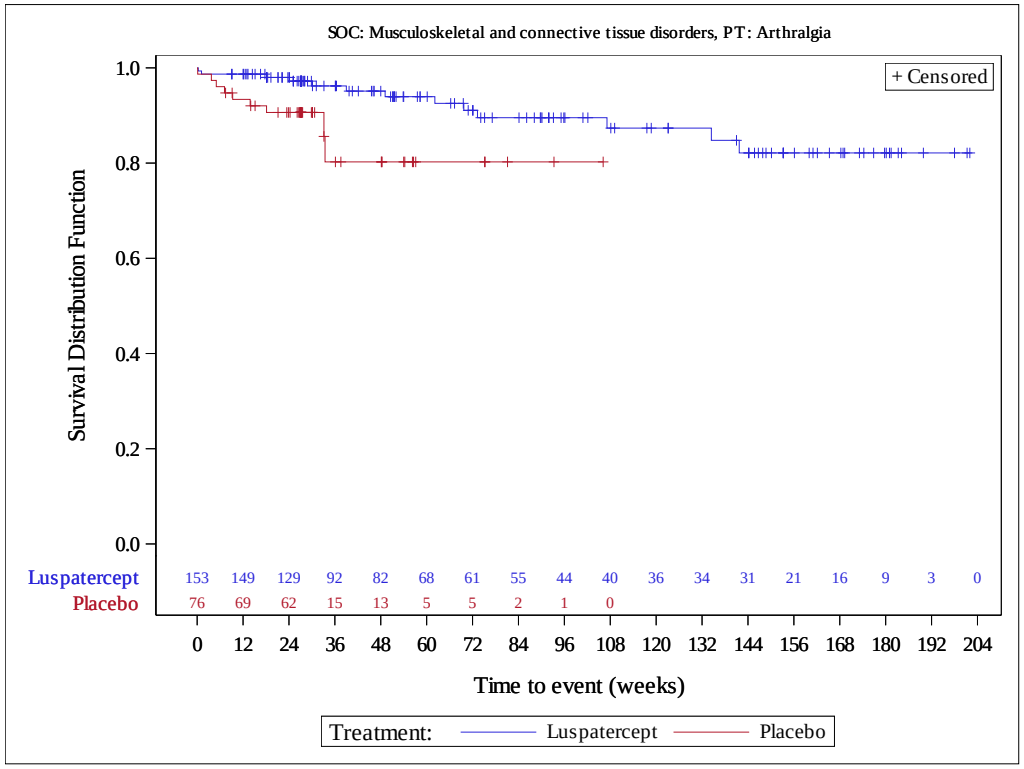
Celgene Corporation
Luspatercept (ACE-536), Protocol ACE-536-MDS-001 - Cutoff Date: 26NOV2020
Kaplan Meier Plot of Time to first frequent Adverse Event by SOC, PT up to end of study (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Population



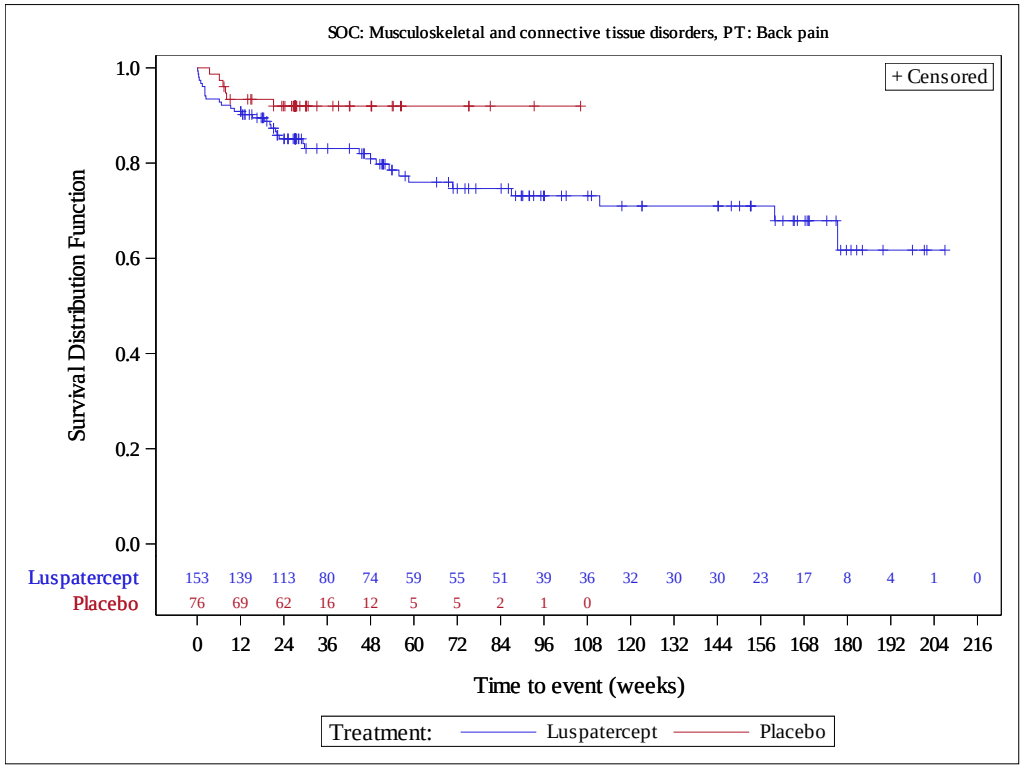
Celgene Corporation
Luspatercept (ACE-536), Protocol ACE-536-MDS-001 - Cutoff Date: 26NOV2020
Kaplan Meier Plot of Time to first frequent Adverse Event by SOC, PT up to end of study (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Population



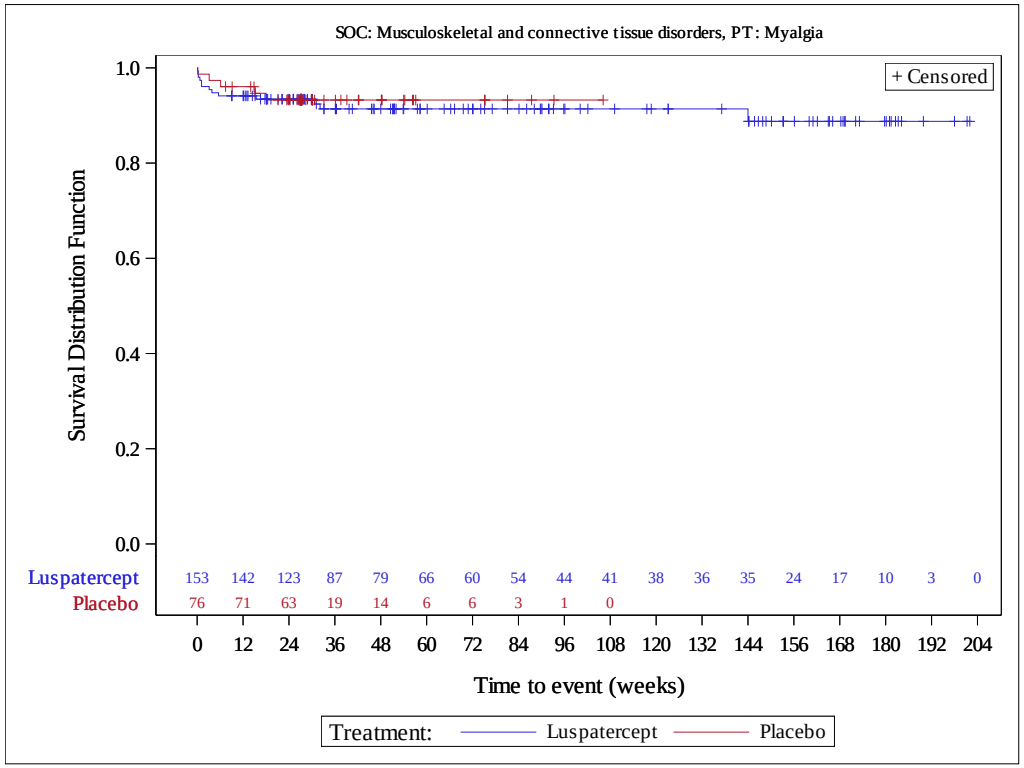
Celgene Corporation
Luspatercept (ACE-536), Protocol ACE-536-MDS-001 - Cutoff Date: 26NOV2020
Kaplan Meier Plot of Time to first frequent Adverse Event by SOC, PT up to end of study (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Population



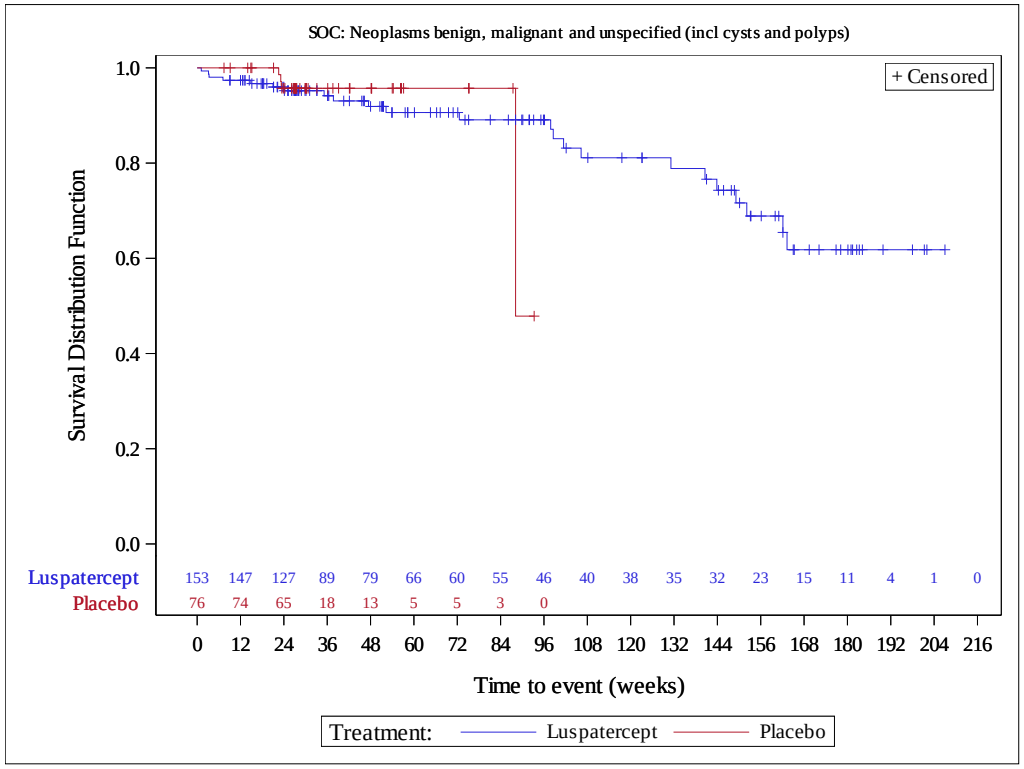
Celgene Corporation
Luspatercept (ACE-536), Protocol ACE-536-MDS-001 - Cutoff Date: 26NOV2020
Kaplan Meier Plot of Time to first frequent Adverse Event by SOC, PT up to end of study (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Population



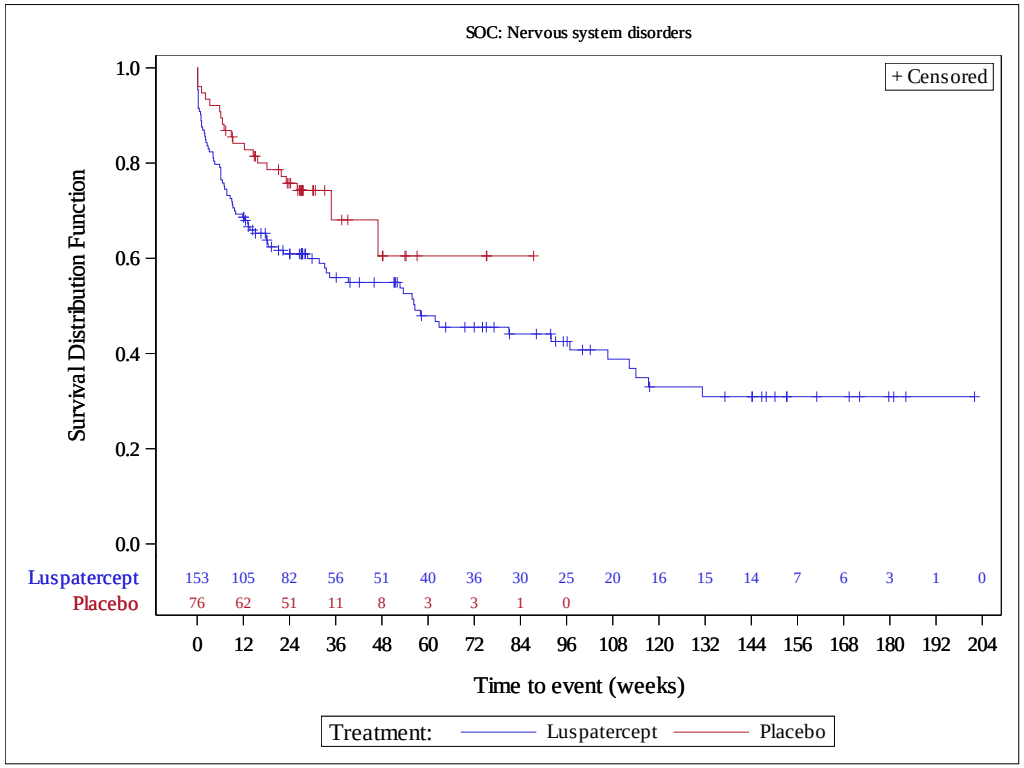
Celgene Corporation
Luspatercept (ACE-536), Protocol ACE-536-MDS-001 - Cutoff Date: 26NOV2020
Kaplan Meier Plot of Time to first frequent Adverse Event by SOC, PT up to end of study (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Population



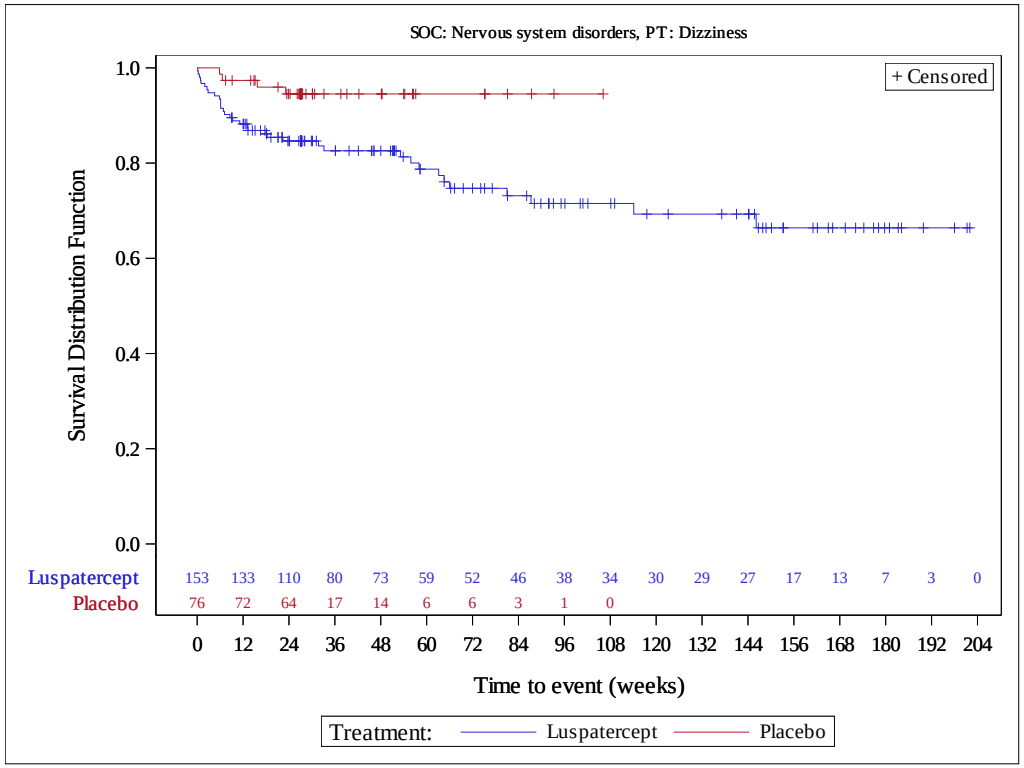
Celgene Corporation
Luspatercept (ACE-536), Protocol ACE-536-MDS-001 - Cutoff Date: 26NOV2020
Kaplan Meier Plot of Time to first frequent Adverse Event by SOC, PT up to end of study (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Population



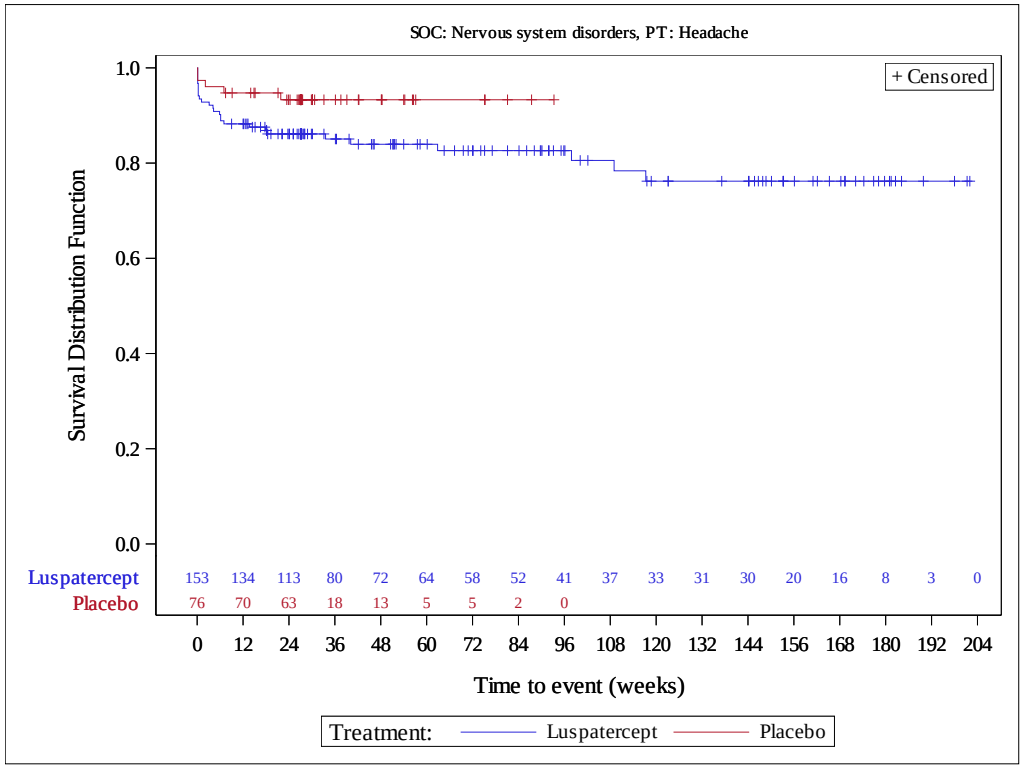
Celgene Corporation
Luspatercept (ACE-536), Protocol ACE-536-MDS-001 - Cutoff Date: 26NOV2020
Kaplan Meier Plot of Time to first frequent Adverse Event by SOC, PT up to end of study (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Population



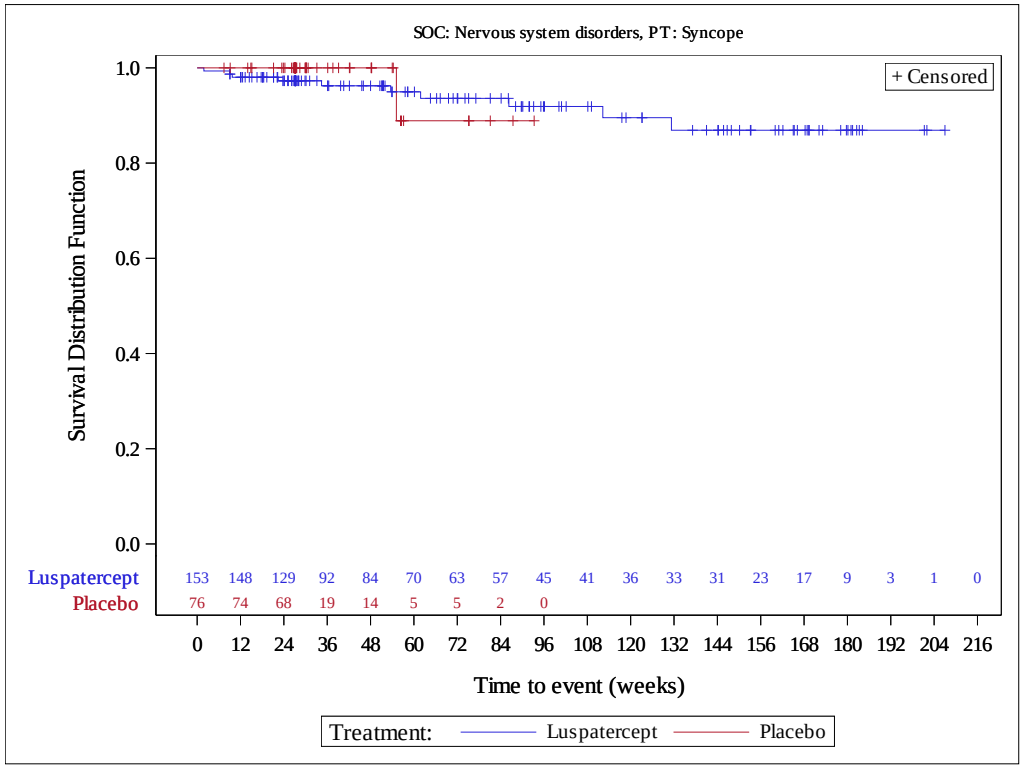
Celgene Corporation
Luspatercept (ACE-536), Protocol ACE-536-MDS-001 - Cutoff Date: 26NOV2020
Kaplan Meier Plot of Time to first frequent Adverse Event by SOC, PT up to end of study (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Population



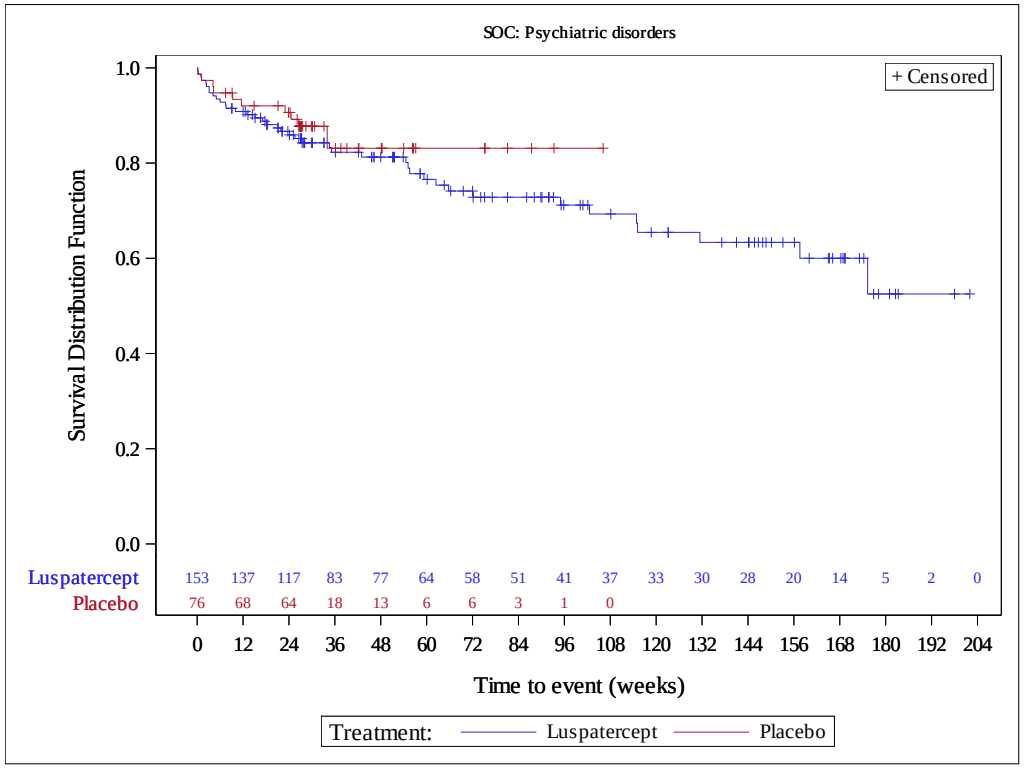
Celgene Corporation
Luspatercept (ACE-536), Protocol ACE-536-MDS-001 - Cutoff Date: 26NOV2020
Kaplan Meier Plot of Time to first frequent Adverse Event by SOC, PT up to end of study (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Population



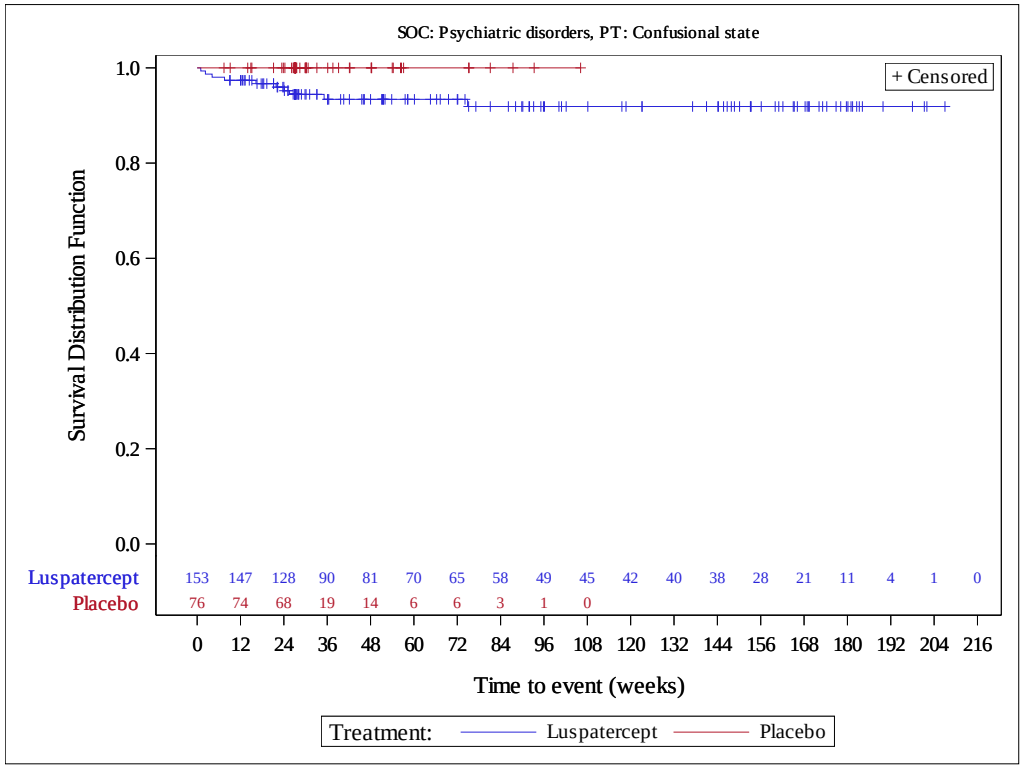
Celgene Corporation
Luspatercept (ACE-536), Protocol ACE-536-MDS-001 - Cutoff Date: 26NOV2020
Kaplan Meier Plot of Time to first frequent Adverse Event by SOC, PT up to end of study (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Population



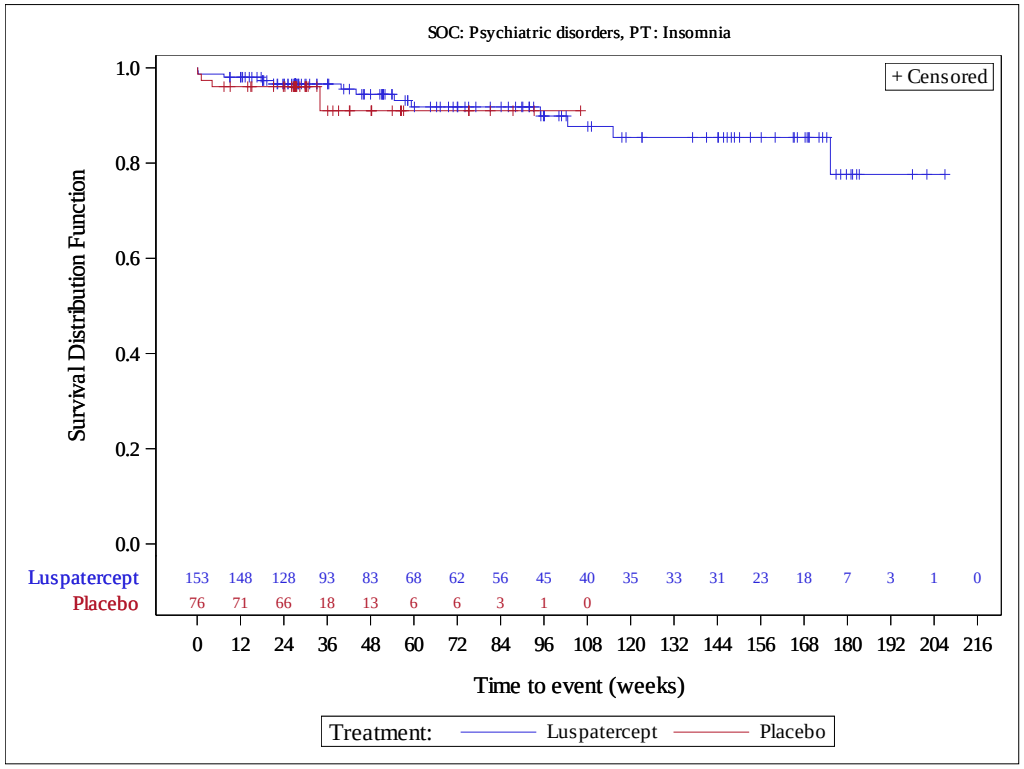
Celgene Corporation
Luspatercept (ACE-536), Protocol ACE-536-MDS-001 - Cutoff Date: 26NOV2020
Kaplan Meier Plot of Time to first frequent Adverse Event by SOC, PT up to end of study (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Population



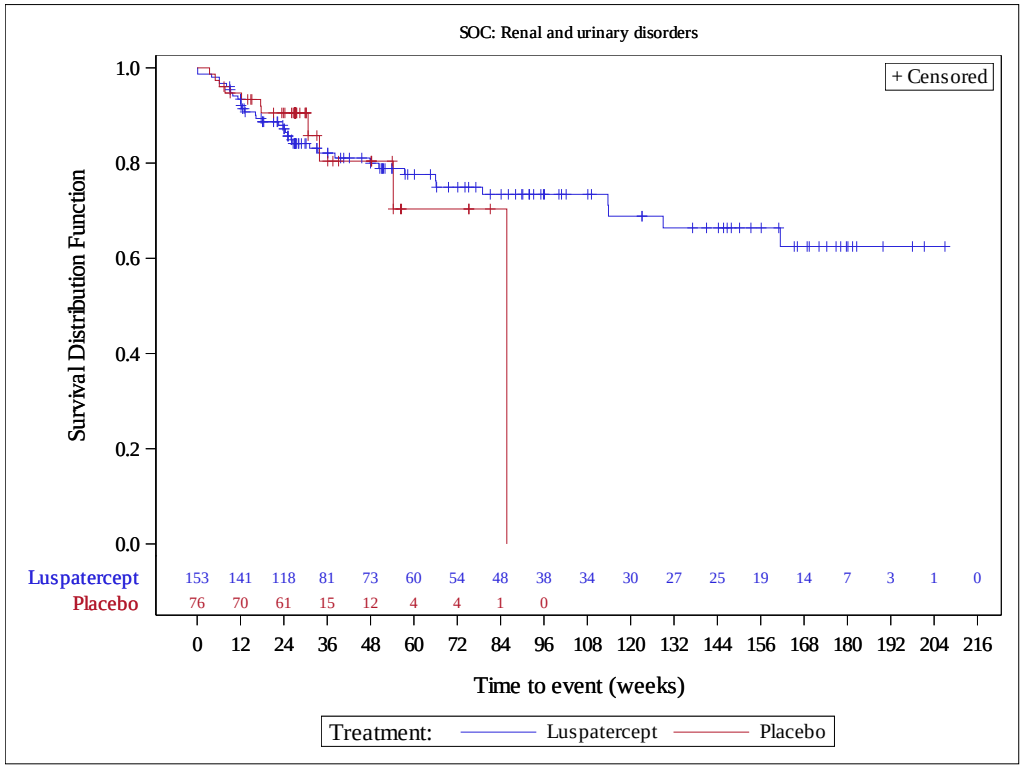
Celgene Corporation
Luspatercept (ACE-536), Protocol ACE-536-MDS-001 - Cutoff Date: 26NOV2020
Kaplan Meier Plot of Time to first frequent Adverse Event by SOC, PT up to end of study (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Population



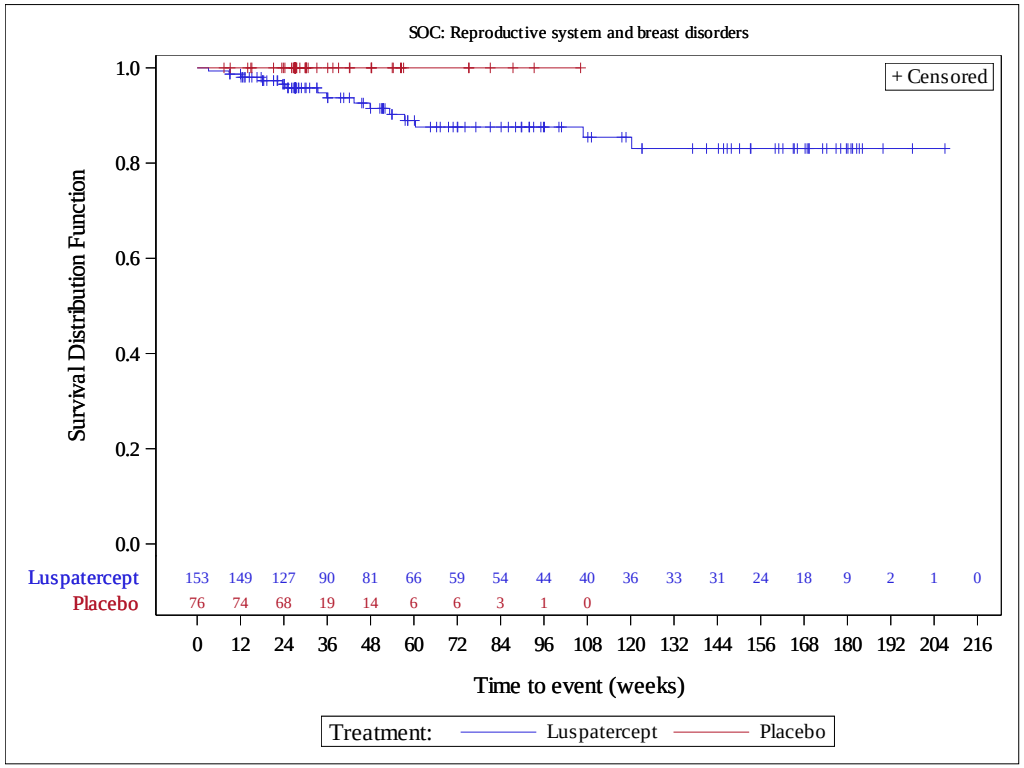
Celgene Corporation
Luspatercept (ACE-536), Protocol ACE-536-MDS-001 - Cutoff Date: 26NOV2020
Kaplan Meier Plot of Time to first frequent Adverse Event by SOC, PT up to end of study (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Population



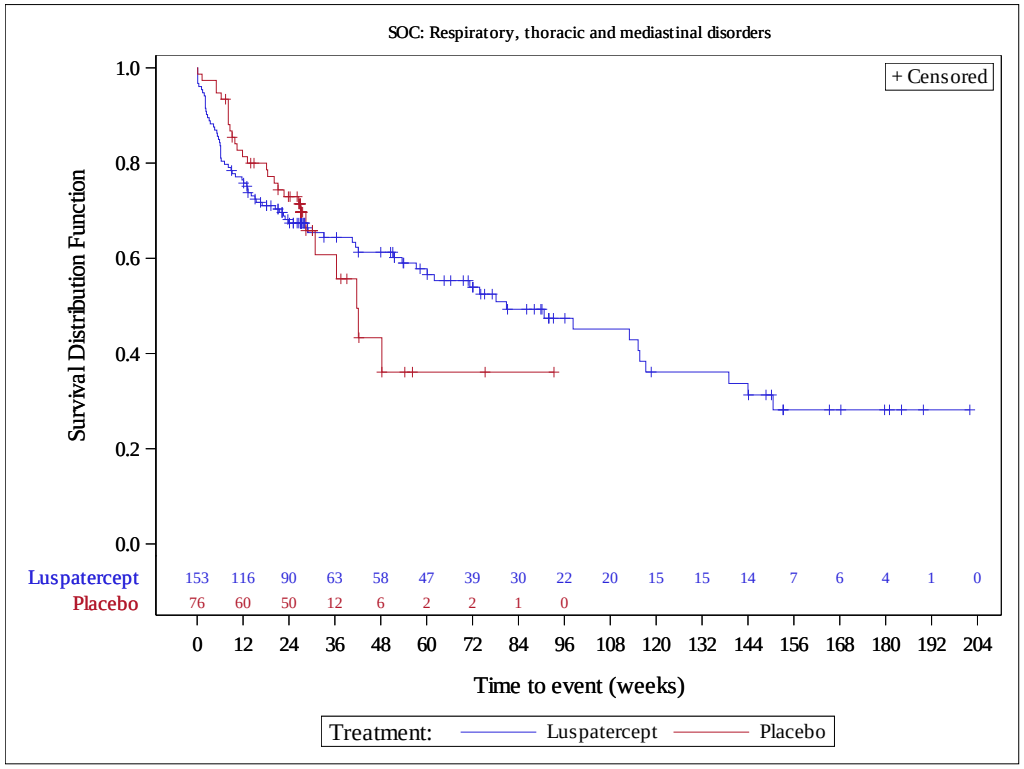
Celgene Corporation
Luspatercept (ACE-536), Protocol ACE-536-MDS-001 - Cutoff Date: 26NOV2020
Kaplan Meier Plot of Time to first frequent Adverse Event by SOC, PT up to end of study (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Population



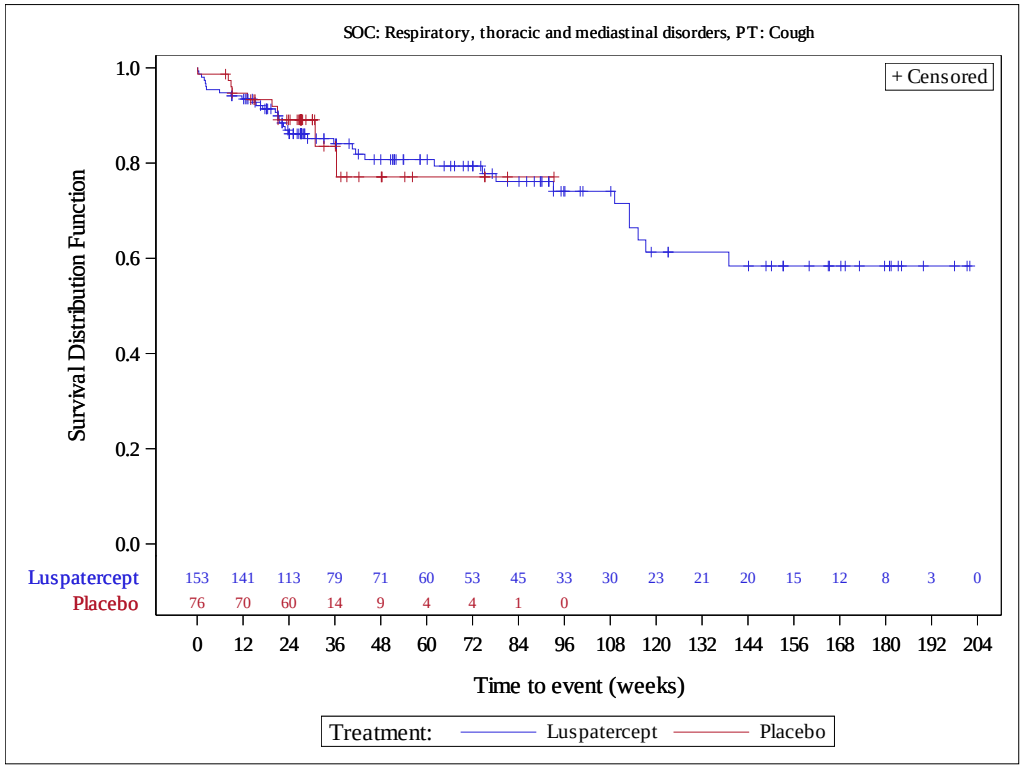
Celgene Corporation
Luspatercept (ACE-536), Protocol ACE-536-MDS-001 - Cutoff Date: 26NOV2020
Kaplan Meier Plot of Time to first frequent Adverse Event by SOC, PT up to end of study (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Population



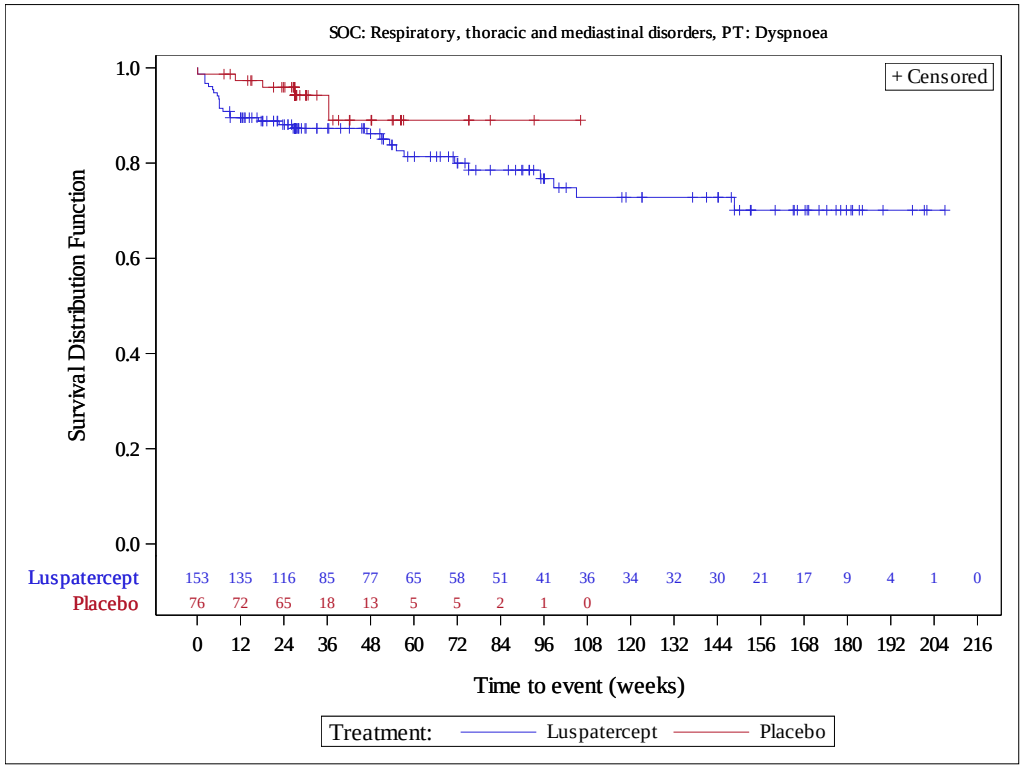
Celgene Corporation
Luspatercept (ACE-536), Protocol ACE-536-MDS-001 - Cutoff Date: 26NOV2020
Kaplan Meier Plot of Time to first frequent Adverse Event by SOC, PT up to end of study (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Population



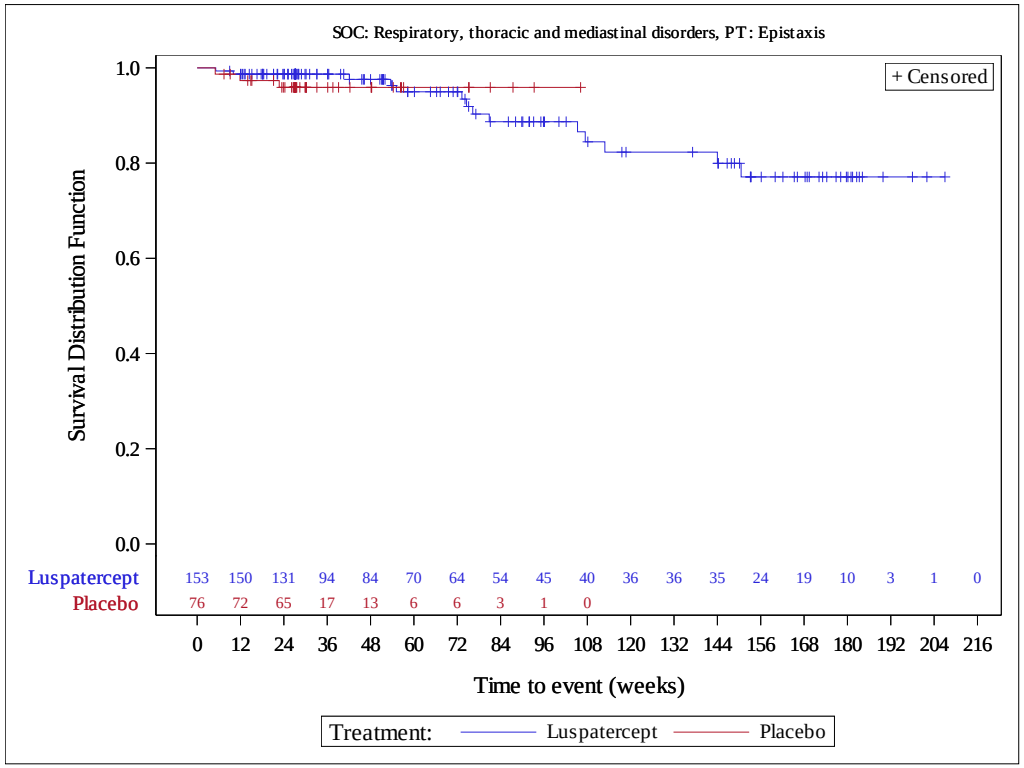
Celgene Corporation
Luspatercept (ACE-536), Protocol ACE-536-MDS-001 - Cutoff Date: 26NOV2020
Kaplan Meier Plot of Time to first frequent Adverse Event by SOC, PT up to end of study (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Population



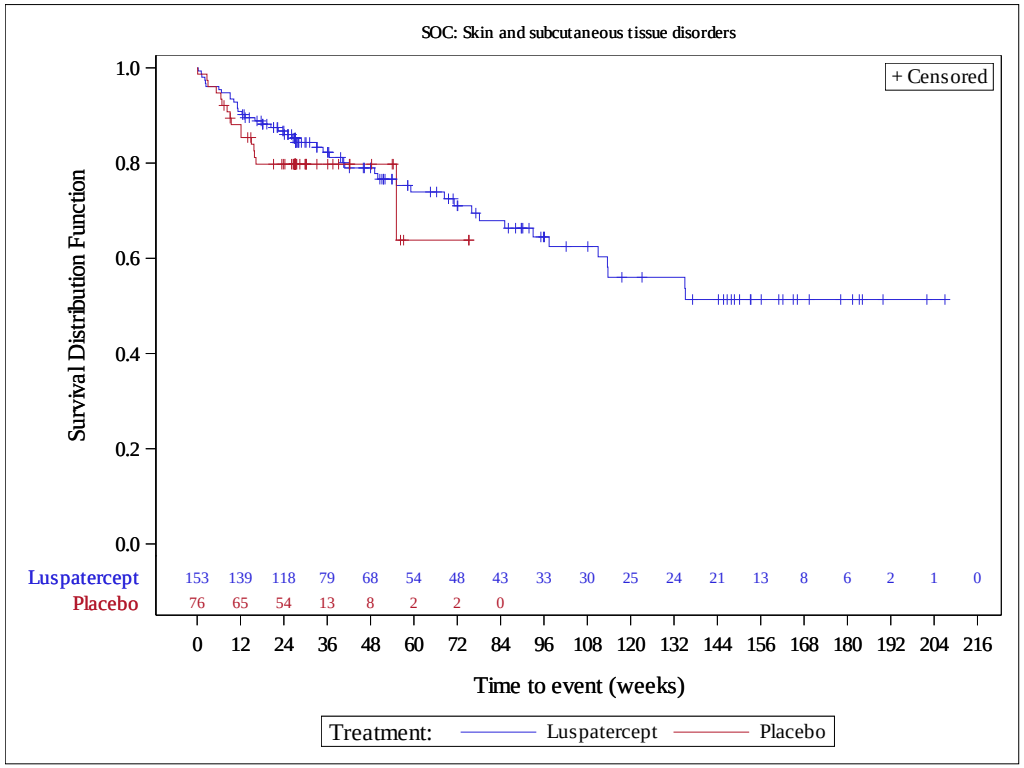
Celgene Corporation
Luspatercept (ACE-536), Protocol ACE-536-MDS-001 - Cutoff Date: 26NOV2020
Kaplan Meier Plot of Time to first frequent Adverse Event by SOC, PT up to end of study (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Population



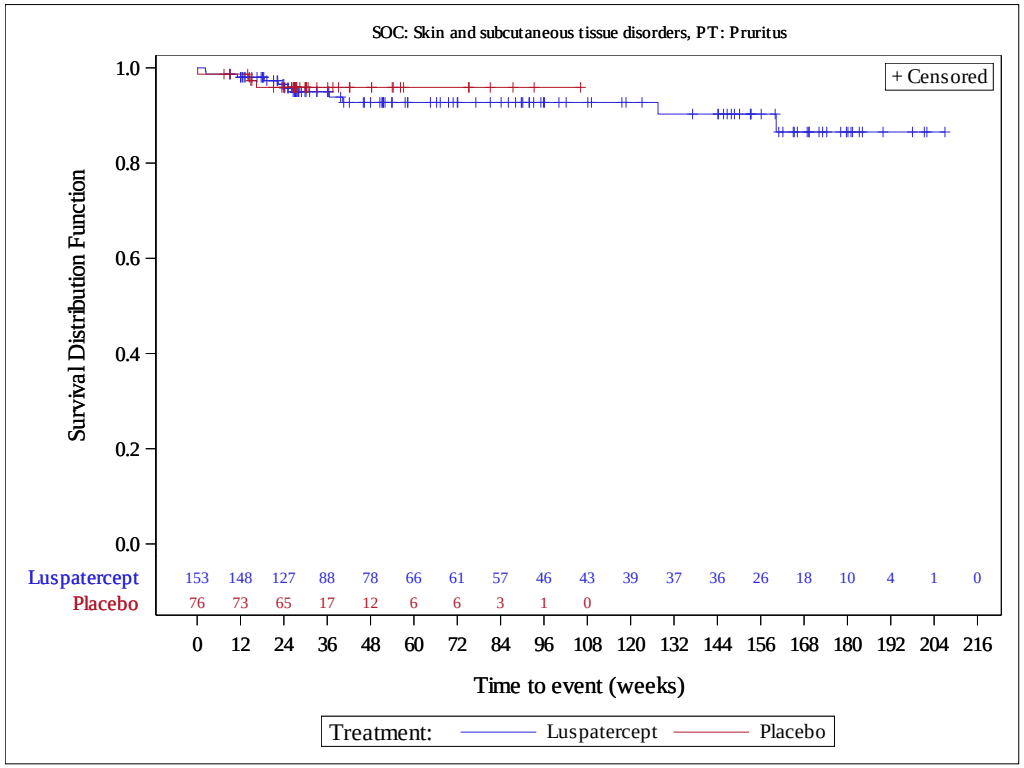
Celgene Corporation
Luspatercept (ACE-536), Protocol ACE-536-MDS-001 - Cutoff Date: 26NOV2020
Kaplan Meier Plot of Time to first frequent Adverse Event by SOC, PT up to end of study (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Population



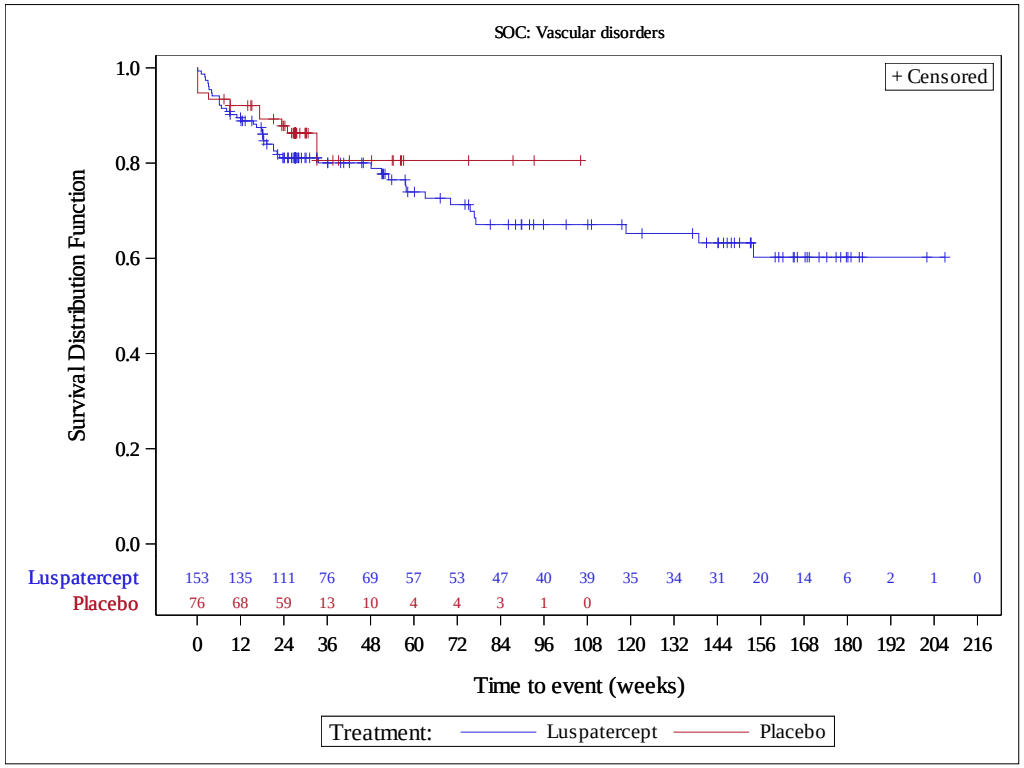
Celgene Corporation
Luspatercept (ACE-536), Protocol ACE-536-MDS-001 - Cutoff Date: 26NOV2020
Kaplan Meier Plot of Time to first frequent Adverse Event by SOC, PT up to end of study (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Population



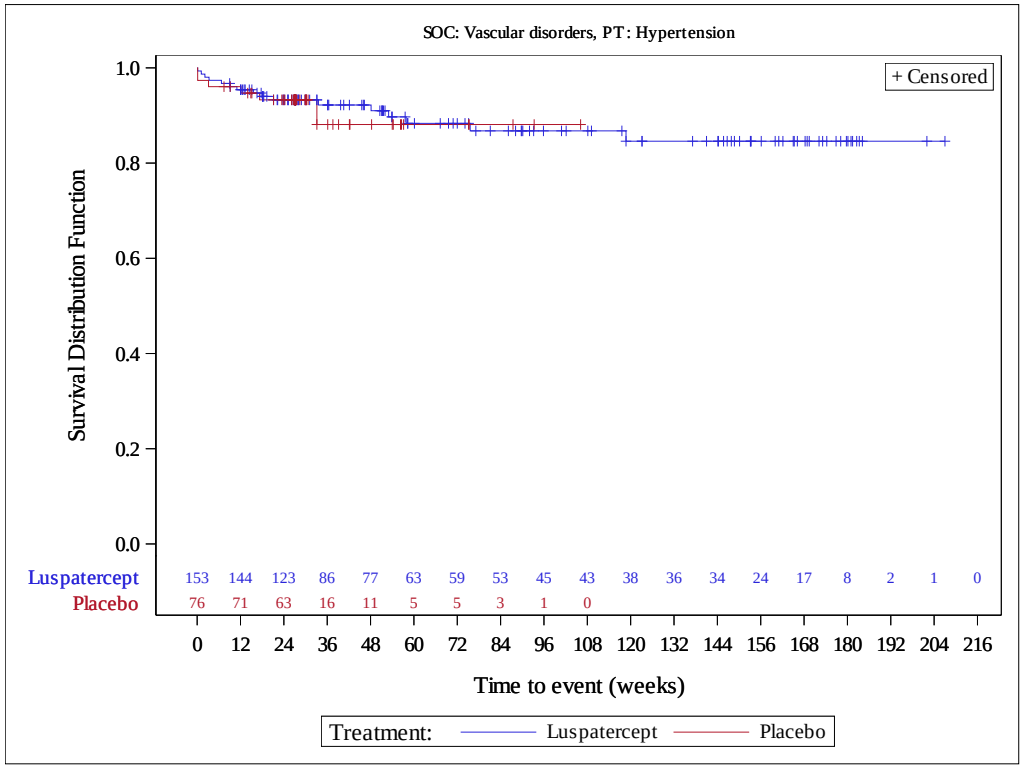
Celgene Corporation
Luspatercept (ACE-536), Protocol ACE-536-MDS-001 - Cutoff Date: 26NOV2020
Kaplan Meier Plot of Time to first frequent Adverse Event by SOC, PT up to end of study (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Population



Celgene Corporation
Luspatercept (ACE-536), Protocol ACE-536-MDS-001 - Cutoff Date: 26NOV2020
Kaplan Meier Plot of Time to first frequent Adverse Event by SOC, PT up to end of study (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Population



Celgene Corporation
Luspatercept (ACE-536), Protocol ACE-536-MDS-001 - Cutoff Date: 26NOV2020
Kaplan Meier Plot of Time to first frequent Adverse Event by SOC, PT up to end of study (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Population



Celgene Corporation
Luspatercept (ACE-536), Protocol ACE-536-MDS-001 - Cutoff Date: 26NOV2020
Time to first frequent Serious Adverse Event by SOC, PT up to end of study (incidence in either arm >= 5% or >=10 patients)
Safety Population

SOC/PT		Luspatercept (N=153)	Placebo (N=76)
SOC: Cardiac disorders	Number of subjects with events, n (%)	12 (7.8)	1 (1.3)
	Number of censored subjects, n (%)	141 (92.2)	75 (98.7)
	Kaplan-Meier estimates of Time to Event (weeks)		
	Median (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	Stratified analysis		
	Hazard Ratio (95% CI)	3.66 (0.45, 29.45)	
	p-value	0.192	
	Unstratified analysis		
	Hazard Ratio (95% CI)	3.53 (0.44, 28.41)	
	p-value	0.206	

Confidence intervals (CI) for Kaplan-Meier estimates derived using the log-log transformation
Stratification factors: RBC transfusion (>= 6 units vs. < 6 units of RBC per 8 weeks) and baseline IPSS-R (Very low or low, vs. Intermediate).
Hazard Ratio (luspatercept over placebo) with 95% CI are estimated from Cox Proportional Hazard Model.
p-value from 2-sided log-rank test.

Celgene Corporation
Luspatercept (ACE-536), Protocol ACE-536-MDS-001 - Cutoff Date: 26NOV2020
Time to first frequent Serious Adverse Event by SOC, PT up to end of study (incidence in either arm >= 5% or >=10 patients)
Safety Population

SOC/PT		Luspatercept (N=153)	Placebo (N=76)
SOC: Gastrointestinal disorders	Number of subjects with events, n (%)	10 (6.5)	0 (0.0)
	Number of censored subjects, n (%)	143 (93.5)	76 (100.0)
	Kaplan-Meier estimates of Time to Event (weeks)		
	Median (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	Stratified analysis		
	Hazard Ratio (95% CI)	NE	
	p-value		
	Unstratified analysis		
	Hazard Ratio (95% CI)	NE	
	p-value		

Confidence intervals (CI) for Kaplan-Meier estimates derived using the log-log transformation
Stratification factors: RBC transfusion (>= 6 units vs. < 6 units of RBC per 8 weeks) and baseline IPSS-R (Very low or low, vs. Intermediate).
Hazard Ratio (luspatercept over placebo) with 95% CI are estimated from Cox Proportional Hazard Model.
p-value from 2-sided log-rank test.

Celgene Corporation
Luspatercept (ACE-536), Protocol ACE-536-MDS-001 - Cutoff Date: 26NOV2020
Time to first frequent Serious Adverse Event by SOC, PT up to end of study (incidence in either arm >= 5% or >=10 patients)
Safety Population

SOC/PT		Luspatercept (N=153)	Placebo (N=76)
SOC: General disorders and administration site conditions	Number of subjects with events, n (%)	8 (5.2)	3 (3.9)
	Number of censored subjects, n (%)	145 (94.8)	73 (96.1)
	Kaplan-Meier estimates of Time to Event (weeks)		
	Median (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	Stratified analysis		
	Hazard Ratio (95% CI)	0.59 (0.13, 2.63)	
	p-value	0.488	
	Unstratified analysis		
	Hazard Ratio (95% CI)	0.61 (0.14, 2.72)	
	p-value	0.518	

Confidence intervals (CI) for Kaplan-Meier estimates derived using the log-log transformation
Stratification factors: RBC transfusion (>= 6 units vs. < 6 units of RBC per 8 weeks) and baseline IPSS-R (Very low or low, vs. Intermediate).
Hazard Ratio (luspatercept over placebo) with 95% CI are estimated from Cox Proportional Hazard Model.
p-value from 2-sided log-rank test.

Celgene Corporation
Luspatercept (ACE-536), Protocol ACE-536-MDS-001 - Cutoff Date: 26NOV2020
Time to first frequent Serious Adverse Event by SOC, PT up to end of study (incidence in either arm >= 5% or >=10 patients)
Safety Population

SOC/PT		Luspatercept (N=153)	Placebo (N=76)
SOC: Infections and infestations	Number of subjects with events, n (%)	27 (17.6)	10 (13.2)
	Number of censored subjects, n (%)	126 (82.4)	66 (86.8)
	Kaplan-Meier estimates of Time to Event (weeks)		
	Median (95% CI)	NE (166, NE)	NE (49.4, NE)
	Stratified analysis		
	Hazard Ratio (95% CI)	0.77 (0.35, 1.69)	
	p-value	0.508	
	Unstratified analysis		
	Hazard Ratio (95% CI)	0.73 (0.33, 1.60)	
	p-value	0.425	

Confidence intervals (CI) for Kaplan-Meier estimates derived using the log-log transformation
Stratification factors: RBC transfusion (>= 6 units vs. < 6 units of RBC per 8 weeks) and baseline IPSS-R (Very low or low, vs. Intermediate).
Hazard Ratio (luspatercept over placebo) with 95% CI are estimated from Cox Proportional Hazard Model.
p-value from 2-sided log-rank test.

Celgene Corporation
Luspatercept (ACE-536), Protocol ACE-536-MDS-001 - Cutoff Date: 26NOV2020
Time to first frequent Serious Adverse Event by SOC, PT up to end of study (incidence in either arm >= 5% or >=10 patients)
Safety Population

SOC/PT		Luspatercept (N=153)	Placebo (N=76)
SOC: Infections and infestations, PT: Pneumonia	Number of subjects with events, n (%)	8 (5.2)	2 (2.6)
	Number of censored subjects, n (%)	145 (94.8)	74 (97.4)
	Kaplan-Meier estimates of Time to Event (weeks)		
	Median (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	Stratified analysis		
	Hazard Ratio (95% CI)	1.10 (0.20, 6.07)	
	p-value	0.911	
	Unstratified analysis		
	Hazard Ratio (95% CI)	0.92 (0.17, 4.97)	
	p-value	0.920	

Confidence intervals (CI) for Kaplan-Meier estimates derived using the log-log transformation
Stratification factors: RBC transfusion (>= 6 units vs. < 6 units of RBC per 8 weeks) and baseline IPSS-R (Very low or low, vs. Intermediate).
Hazard Ratio (luspatercept over placebo) with 95% CI are estimated from Cox Proportional Hazard Model.
p-value from 2-sided log-rank test.

Celgene Corporation
Luspatercept (ACE-536), Protocol ACE-536-MDS-001 - Cutoff Date: 26NOV2020
Time to first frequent Serious Adverse Event by SOC, PT up to end of study (incidence in either arm >= 5% or >=10 patients)
Safety Population

SOC/PT		Luspatercept (N=153)	Placebo (N=76)
SOC: Injury, poisoning and procedural complications	Number of subjects with events, n (%)	17 (11.1)	7 (9.2)
	Number of censored subjects, n (%)	136 (88.9)	69 (90.8)
	Kaplan-Meier estimates of Time to Event (weeks)		
	Median (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	Stratified analysis		
	Hazard Ratio (95% CI)	0.56 (0.21, 1.51)	
	p-value	0.245	
	Unstratified analysis		
	Hazard Ratio (95% CI)	0.54 (0.20, 1.48)	
	p-value	0.226	

Confidence intervals (CI) for Kaplan-Meier estimates derived using the log-log transformation
Stratification factors: RBC transfusion (>= 6 units vs. < 6 units of RBC per 8 weeks) and baseline IPSS-R (Very low or low, vs. Intermediate).
Hazard Ratio (luspatercept over placebo) with 95% CI are estimated from Cox Proportional Hazard Model.
p-value from 2-sided log-rank test.

Celgene Corporation
Luspatercept (ACE-536), Protocol ACE-536-MDS-001 - Cutoff Date: 26NOV2020
Time to first frequent Serious Adverse Event by SOC, PT up to end of study (incidence in either arm >= 5% or >=10 patients)
Safety Population

SOC/PT		Luspatercept (N=153)	Placebo (N=76)
SOC: Musculoskeletal and connective tissue disorders	Number of subjects with events, n (%)	10 (6.5)	0 (0.0)
	Number of censored subjects, n (%)	143 (93.5)	76 (100.0)
	Kaplan-Meier estimates of Time to Event (weeks)		
	Median (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	Stratified analysis		
	Hazard Ratio (95% CI)	NE	
	p-value		
	Unstratified analysis		
	Hazard Ratio (95% CI)	NE	
	p-value		

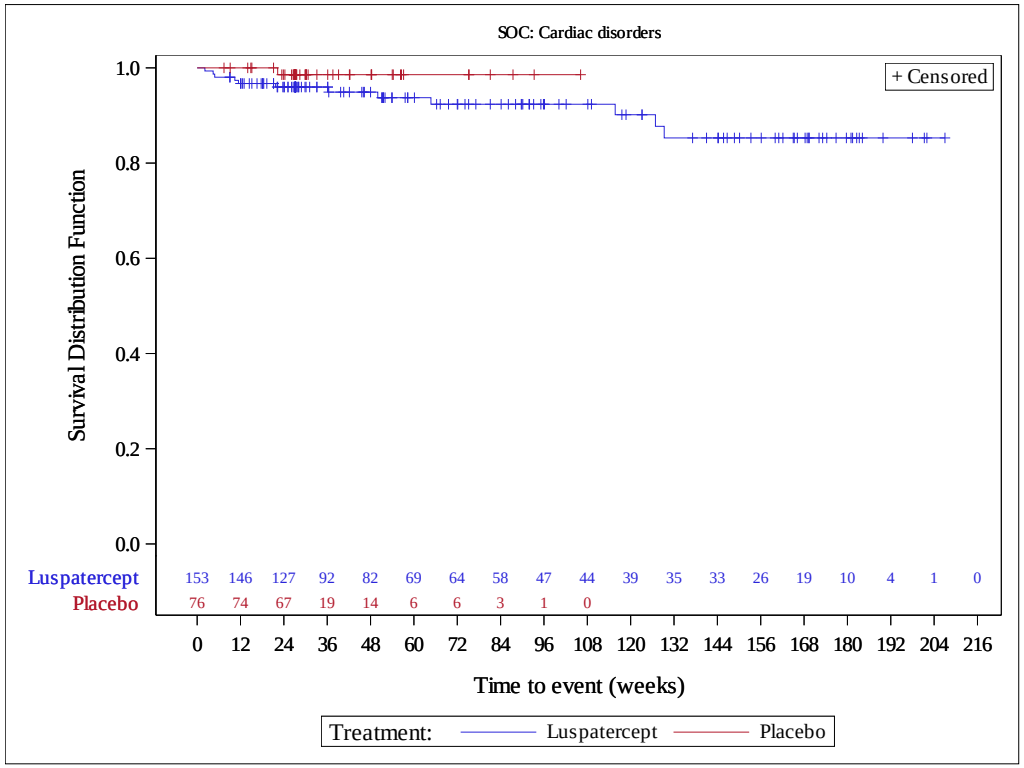
Confidence intervals (CI) for Kaplan-Meier estimates derived using the log-log transformation
Stratification factors: RBC transfusion (>= 6 units vs. < 6 units of RBC per 8 weeks) and baseline IPSS-R (Very low or low, vs. Intermediate).
Hazard Ratio (luspatercept over placebo) with 95% CI are estimated from Cox Proportional Hazard Model.
p-value from 2-sided log-rank test.

Celgene Corporation
Luspatercept (ACE-536), Protocol ACE-536-MDS-001 - Cutoff Date: 26NOV2020
Time to first frequent Serious Adverse Event by SOC, PT up to end of study (incidence in either arm >= 5% or >=10 patients)
Safety Population

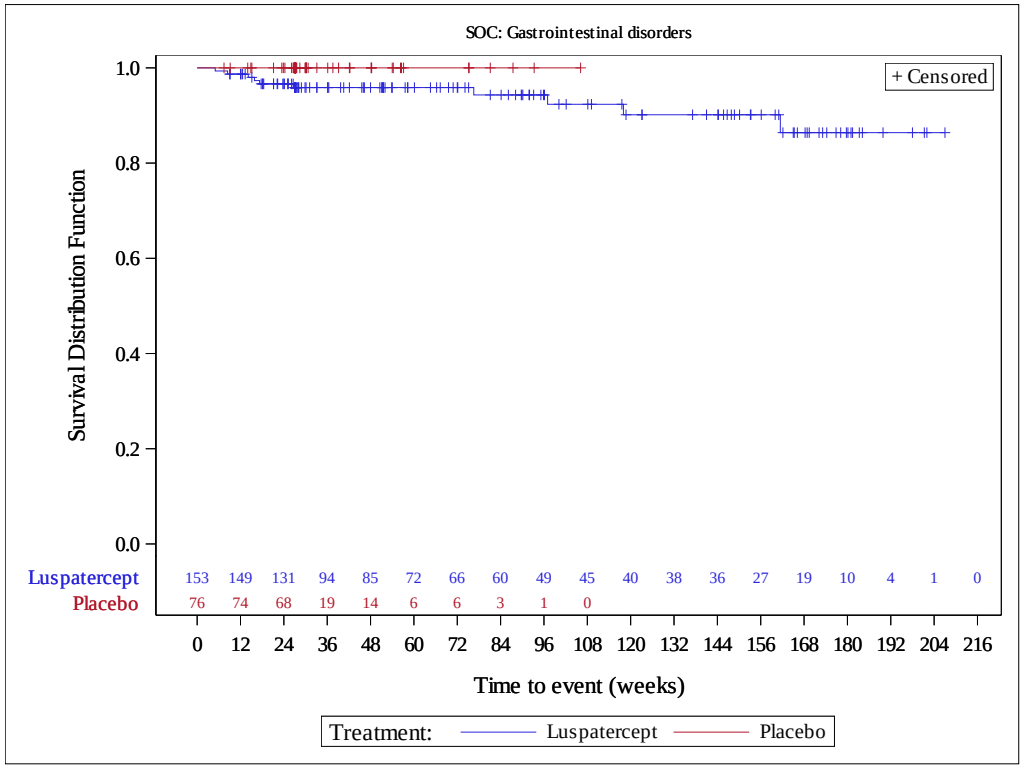
SOC/PT		Luspatercept (N=153)	Placebo (N=76)
SOC: Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	Number of subjects with events, n (%)	17 (11.1)	2 (2.6)
	Number of censored subjects, n (%)	136 (88.9)	74 (97.4)
	Kaplan-Meier estimates of Time to Event (weeks)		
	Median (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	Stratified analysis		
	Hazard Ratio (95% CI)	1.73 (0.36, 8.40)	
	p-value	0.492	
	Unstratified analysis		
	Hazard Ratio (95% CI)	1.60 (0.33, 7.70)	
	p-value	0.551	

Confidence intervals (CI) for Kaplan-Meier estimates derived using the log-log transformation
Stratification factors: RBC transfusion (>= 6 units vs. < 6 units of RBC per 8 weeks) and baseline IPSS-R (Very low or low, vs. Intermediate).
Hazard Ratio (luspatercept over placebo) with 95% CI are estimated from Cox Proportional Hazard Model.
p-value from 2-sided log-rank test.

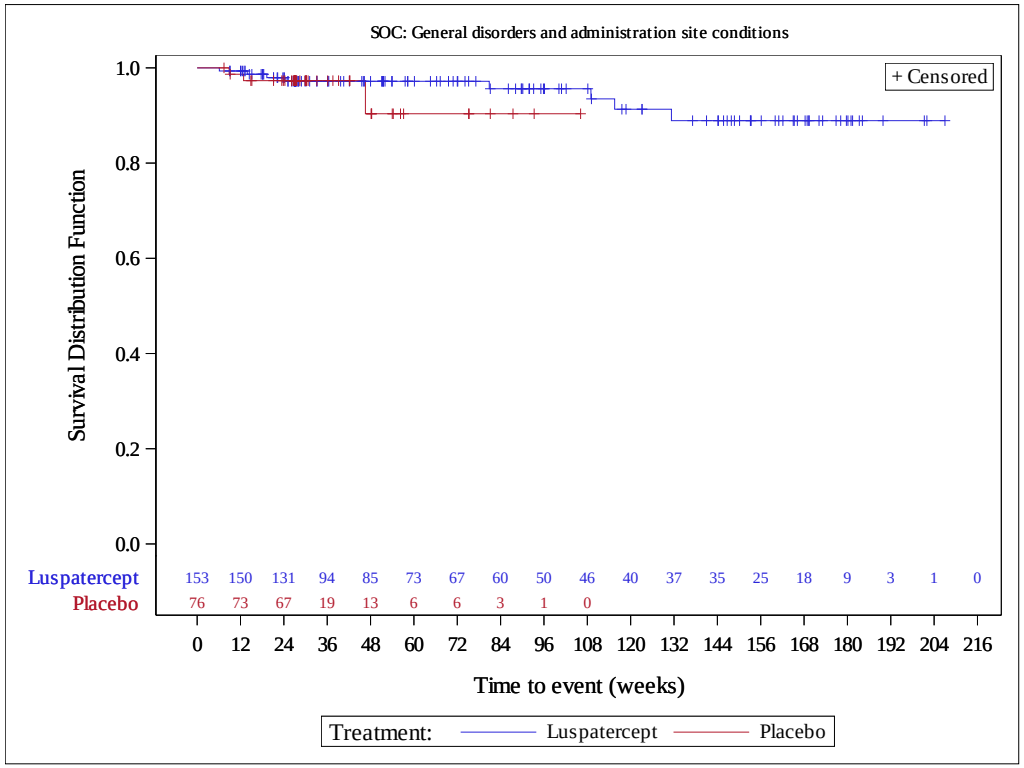
Celgene Corporation
Luspatercept (ACE-536), Protocol ACE-536-MDS-001 - Cutoff Date: 26NOV2020
Kaplan Meier Plot of Time to first frequent Serious Adverse Event by SOC, PT up to end of study (incidence in either arm >= 5% or >=10 patients)
Safety Population



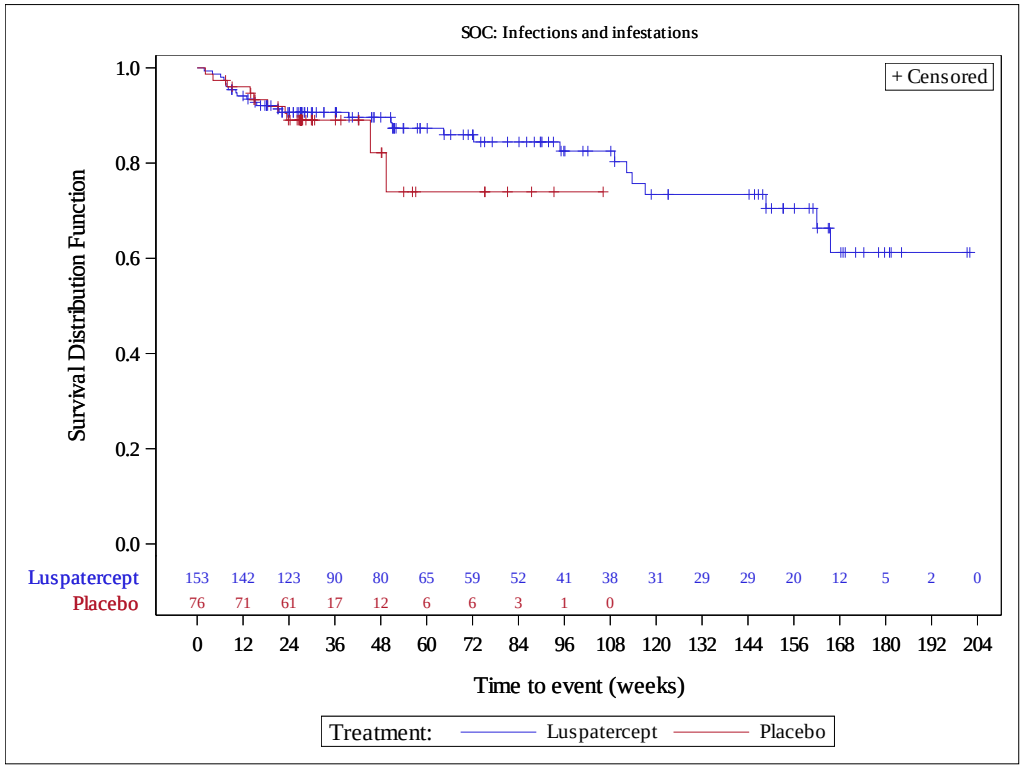
Celgene Corporation
Luspatercept (ACE-536), Protocol ACE-536-MDS-001 - Cutoff Date: 26NOV2020
Kaplan Meier Plot of Time to first frequent Serious Adverse Event by SOC, PT up to end of study (incidence in either arm >= 5% or >=10 patients)
Safety Population



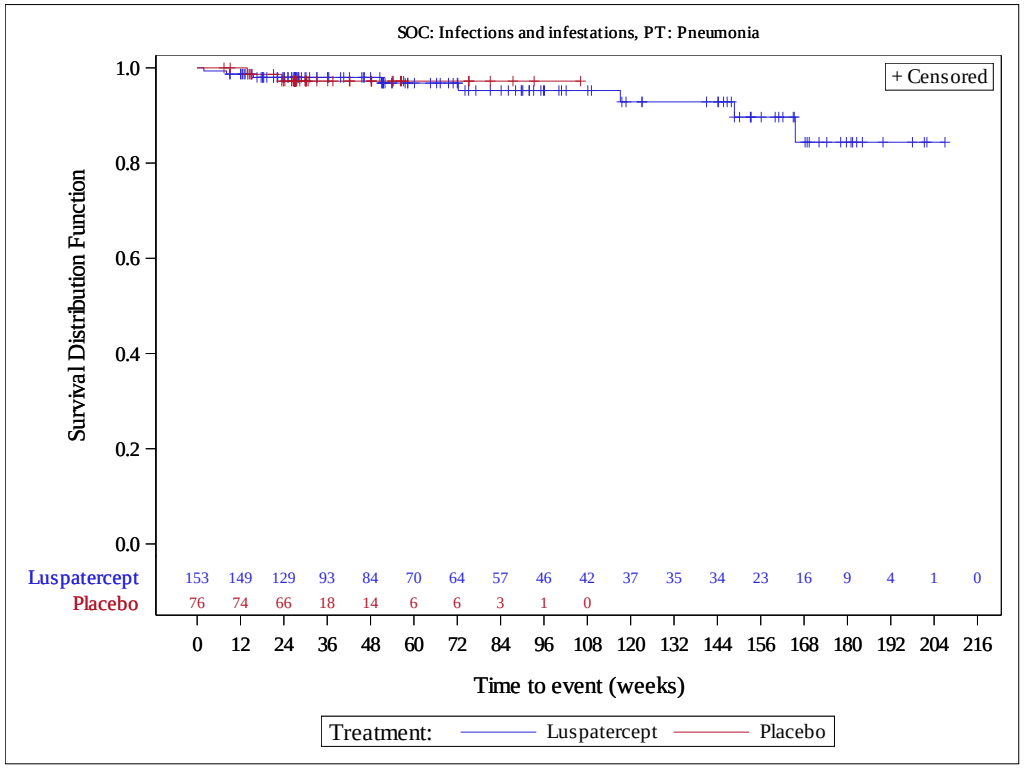
Celgene Corporation
Luspatercept (ACE-536), Protocol ACE-536-MDS-001 - Cutoff Date: 26NOV2020
Kaplan Meier Plot of Time to first frequent Serious Adverse Event by SOC, PT up to end of study (incidence in either arm >= 5% or >=10 patients)
Safety Population



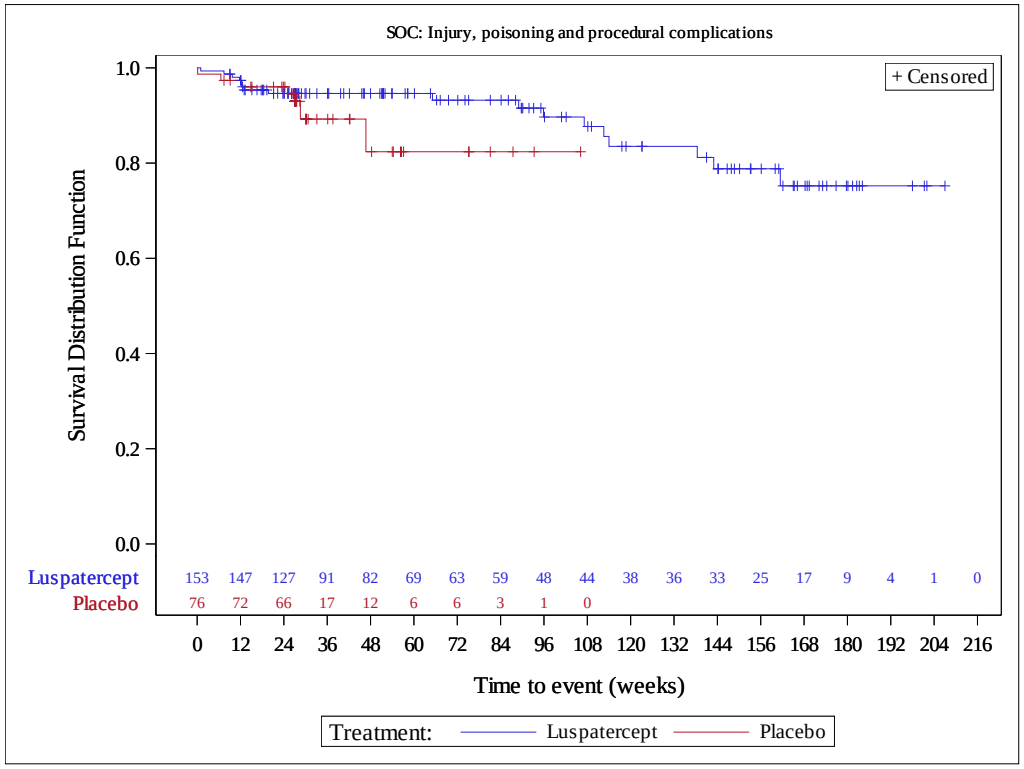
Celgene Corporation
Luspatercept (ACE-536), Protocol ACE-536-MDS-001 - Cutoff Date: 26NOV2020
Kaplan Meier Plot of Time to first frequent Serious Adverse Event by SOC, PT up to end of study (incidence in either arm >= 5% or >=10 patients)
Safety Population



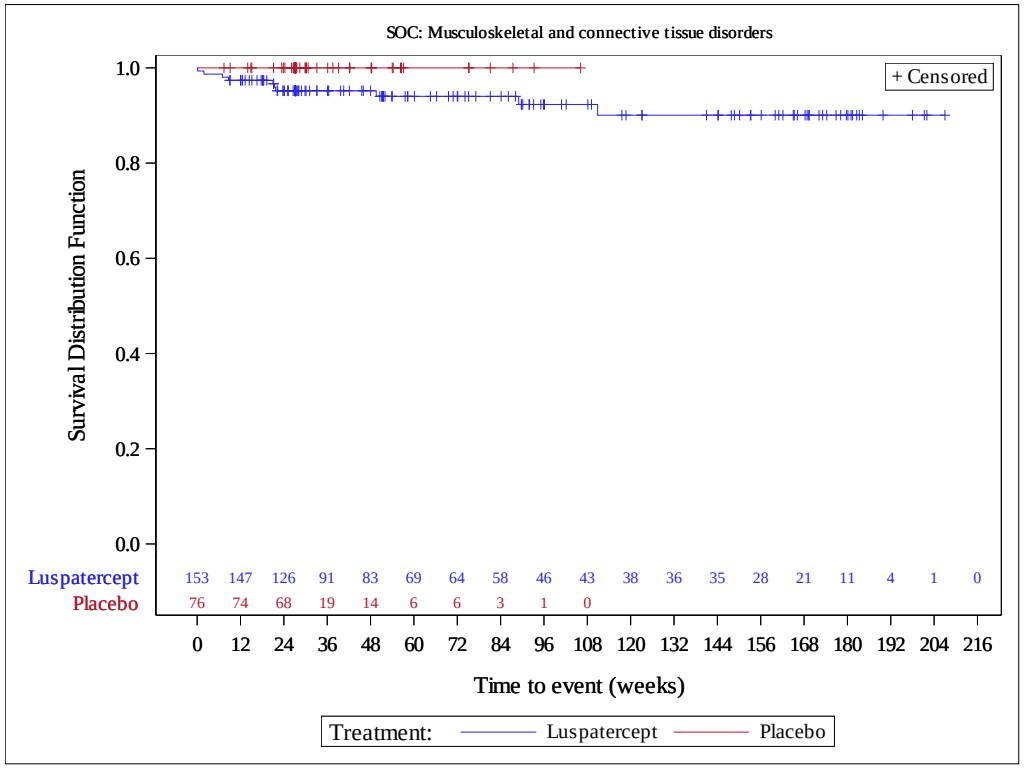
Celgene Corporation
Luspatercept (ACE-536), Protocol ACE-536-MDS-001 - Cutoff Date: 26NOV2020
Kaplan Meier Plot of Time to first frequent Serious Adverse Event by SOC, PT up to end of study (incidence in either arm >= 5% or >=10 patients)
Safety Population



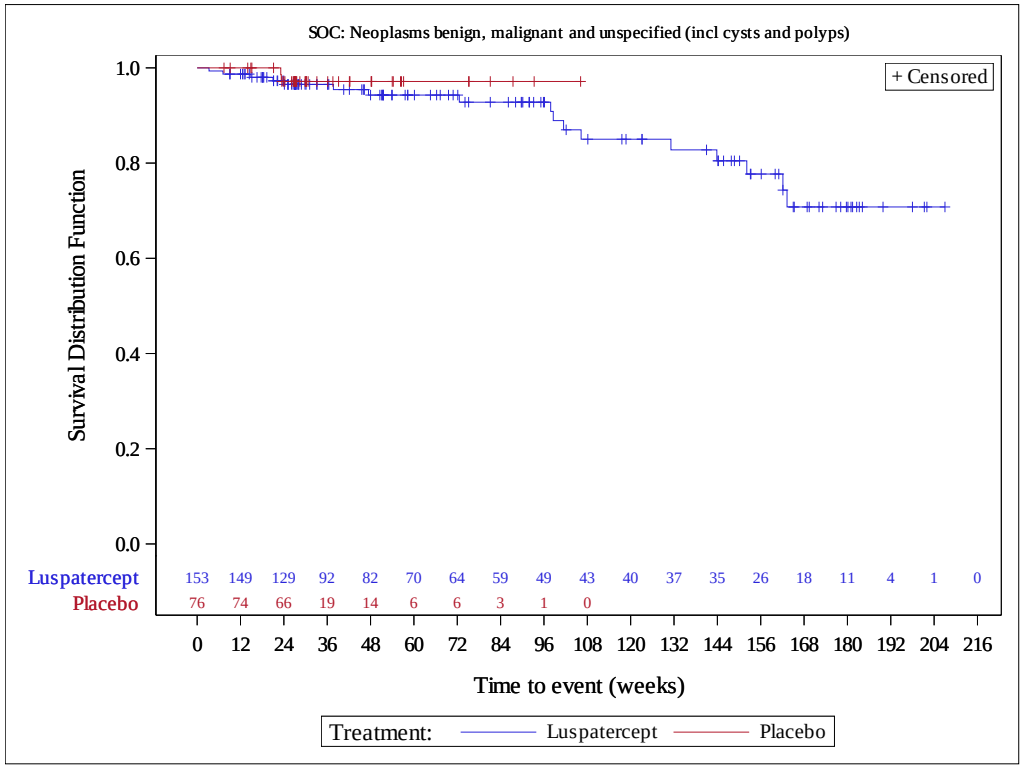
Celgene Corporation
Luspatercept (ACE-536), Protocol ACE-536-MDS-001 - Cutoff Date: 26NOV2020
Kaplan Meier Plot of Time to first frequent Serious Adverse Event by SOC, PT up to end of study (incidence in either arm >= 5% or >=10 patients)
Safety Population



Celgene Corporation
Luspatercept (ACE-536), Protocol ACE-536-MDS-001 - Cutoff Date: 26NOV2020
Kaplan Meier Plot of Time to first frequent Serious Adverse Event by SOC, PT up to end of study (incidence in either arm >= 5% or >=10 patients)
Safety Population



Celgene Corporation
Luspatercept (ACE-536), Protocol ACE-536-MDS-001 - Cutoff Date: 26NOV2020
Kaplan Meier Plot of Time to first frequent Serious Adverse Event by SOC, PT up to end of study (incidence in either arm >= 5% or >=10 patients)
Safety Population



Celgene Corporation
Luspatercept (ACE-536), Protocol ACE-536-MDS-001 - Cutoff Date: 26NOV2020
Time to first frequent Adverse Event of CTCAE >=3 by SOC, PT up to end of study (incidence in either arm >= 5% or >=10 patients)
Safety Population

SOC/PT		Luspatercept (N=153)	Placebo (N=76)
SOC: Blood and lymphatic system disorders	Number of subjects with events, n (%)	23 (15.0)	11 (14.5)
	Number of censored subjects, n (%)	130 (85.0)	65 (85.5)
	Kaplan-Meier estimates of Time to Event (weeks)		
	Median (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	Stratified analysis		
	Hazard Ratio (95% CI)	0.58 (0.27, 1.26)	
	p-value	0.166	
	Unstratified analysis		
	Hazard Ratio (95% CI)	0.61 (0.28, 1.32)	
	p-value	0.207	

Confidence intervals (CI) for Kaplan-Meier estimates derived using the log-log transformation
Stratification factors: RBC transfusion (>= 6 units vs. < 6 units of RBC per 8 weeks) and baseline IPSS-R (Very low or low, vs. Intermediate).
Hazard Ratio (luspatercept over placebo) with 95% CI are estimated from Cox Proportional Hazard Model.
p-value from 2-sided log-rank test.

Celgene Corporation
Luspatercept (ACE-536), Protocol ACE-536-MDS-001 - Cutoff Date: 26NOV2020
Time to first frequent Adverse Event of CTCAE >=3 by SOC, PT up to end of study (incidence in either arm >= 5% or >=10 patients)
Safety Population

SOC/PT		Luspatercept (N=153)	Placebo (N=76)
SOC: Blood and lymphatic system disorders, PT: Anaemia	Number of subjects with events, n (%)	15 (9.8)	5 (6.6)
	Number of censored subjects, n (%)	138 (90.2)	71 (93.4)
	Kaplan-Meier estimates of Time to Event (weeks)		
	Median (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	Stratified analysis		
	Hazard Ratio (95% CI)	0.95 (0.33, 2.72)	
	p-value	0.918	
	Unstratified analysis		
	Hazard Ratio (95% CI)	0.97 (0.34, 2.80)	
	p-value	0.959	

Confidence intervals (CI) for Kaplan-Meier estimates derived using the log-log transformation
Stratification factors: RBC transfusion (>= 6 units vs. < 6 units of RBC per 8 weeks) and baseline IPSS-R (Very low or low, vs. Intermediate).
Hazard Ratio (luspatercept over placebo) with 95% CI are estimated from Cox Proportional Hazard Model.
p-value from 2-sided log-rank test.

Celgene Corporation
Luspatercept (ACE-536), Protocol ACE-536-MDS-001 - Cutoff Date: 26NOV2020
Time to first frequent Adverse Event of CTCAE >=3 by SOC, PT up to end of study (incidence in either arm >= 5% or >=10 patients)
Safety Population

SOC/PT		Luspatercept (N=153)	Placebo (N=76)
SOC: Blood and lymphatic system disorders, PT: Neutropenia	Number of subjects with events, n (%)	6 (3.9)	6 (7.9)
	Number of censored subjects, n (%)	147 (96.1)	70 (92.1)
	Kaplan-Meier estimates of Time to Event (weeks)		
	Median (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	Stratified analysis		
	Hazard Ratio (95% CI)	0.34 (0.10, 1.12)	
	p-value	0.063	
	Unstratified analysis		
	Hazard Ratio (95% CI)	0.39 (0.12, 1.26)	
	p-value	0.103	

Confidence intervals (CI) for Kaplan-Meier estimates derived using the log-log transformation
Stratification factors: RBC transfusion (>= 6 units vs. < 6 units of RBC per 8 weeks) and baseline IPSS-R (Very low or low, vs. Intermediate).
Hazard Ratio (luspatercept over placebo) with 95% CI are estimated from Cox Proportional Hazard Model.
p-value from 2-sided log-rank test.

Celgene Corporation
Luspatercept (ACE-536), Protocol ACE-536-MDS-001 - Cutoff Date: 26NOV2020
Time to first frequent Adverse Event of CTCAE >=3 by SOC, PT up to end of study (incidence in either arm >= 5% or >=10 patients)
Safety Population

SOC/PT		Luspatercept (N=153)	Placebo (N=76)
SOC: Cardiac disorders	Number of subjects with events, n (%)	14 (9.2)	1 (1.3)
	Number of censored subjects, n (%)	139 (90.8)	75 (98.7)
	Kaplan-Meier estimates of Time to Event (weeks)		
	Median (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	Stratified analysis		
	Hazard Ratio (95% CI)	4.09 (0.51, 32.42)	
	p-value	0.149	
	Unstratified analysis		
	Hazard Ratio (95% CI)	4.03 (0.51, 31.99)	
	p-value	0.154	

Confidence intervals (CI) for Kaplan-Meier estimates derived using the log-log transformation
Stratification factors: RBC transfusion (>= 6 units vs. < 6 units of RBC per 8 weeks) and baseline IPSS-R (Very low or low, vs. Intermediate).
Hazard Ratio (luspatercept over placebo) with 95% CI are estimated from Cox Proportional Hazard Model.
p-value from 2-sided log-rank test.

Celgene Corporation
Luspatercept (ACE-536), Protocol ACE-536-MDS-001 - Cutoff Date: 26NOV2020
Time to first frequent Adverse Event of CTCAE >=3 by SOC, PT up to end of study (incidence in either arm >= 5% or >=10 patients)
Safety Population

SOC/PT		Luspatercept (N=153)	Placebo (N=76)
SOC: Gastrointestinal disorders	Number of subjects with events, n (%)	10 (6.5)	0 (0.0)
	Number of censored subjects, n (%)	143 (93.5)	76 (100.0)
	Kaplan-Meier estimates of Time to Event (weeks)		
	Median (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	Stratified analysis		
	Hazard Ratio (95% CI)	NE	
	p-value		
	Unstratified analysis		
	Hazard Ratio (95% CI)	NE	
	p-value		

Confidence intervals (CI) for Kaplan-Meier estimates derived using the log-log transformation
Stratification factors: RBC transfusion (>= 6 units vs. < 6 units of RBC per 8 weeks) and baseline IPSS-R (Very low or low, vs. Intermediate).
Hazard Ratio (luspatercept over placebo) with 95% CI are estimated from Cox Proportional Hazard Model.
p-value from 2-sided log-rank test.

Celgene Corporation
Luspatercept (ACE-536), Protocol ACE-536-MDS-001 - Cutoff Date: 26NOV2020
Time to first frequent Adverse Event of CTCAE >=3 by SOC, PT up to end of study (incidence in either arm >= 5% or >=10 patients)
Safety Population

SOC/PT		Luspatercept (N=153)	Placebo (N=76)
SOC: General disorders and administration site conditions	Number of subjects with events, n (%)	17 (11.1)	5 (6.6)
	Number of censored subjects, n (%)	136 (88.9)	71 (93.4)
	Kaplan-Meier estimates of Time to Event (weeks)		
	Median (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (56.6, NE)
	Stratified analysis		
	Hazard Ratio (95% CI)	1.12 (0.39, 3.20)	
	p-value	0.834	
	Unstratified analysis		
	Hazard Ratio (95% CI)	1.16 (0.41, 3.28)	
	p-value	0.779	

Confidence intervals (CI) for Kaplan-Meier estimates derived using the log-log transformation
Stratification factors: RBC transfusion (>= 6 units vs. < 6 units of RBC per 8 weeks) and baseline IPSS-R (Very low or low, vs. Intermediate).
Hazard Ratio (luspatercept over placebo) with 95% CI are estimated from Cox Proportional Hazard Model.
p-value from 2-sided log-rank test.

Celgene Corporation
Luspatercept (ACE-536), Protocol ACE-536-MDS-001 - Cutoff Date: 26NOV2020
Time to first frequent Adverse Event of CTCAE >=3 by SOC, PT up to end of study (incidence in either arm >= 5% or >=10 patients)
Safety Population

SOC/PT		Luspatercept (N=153)	Placebo (N=76)
SOC: Infections and infestations	Number of subjects with events, n (%)	26 (17.0)	9 (11.8)
	Number of censored subjects, n (%)	127 (83.0)	67 (88.2)
	Kaplan-Meier estimates of Time to Event (weeks)		
	Median (95% CI)	NE (166, NE)	NE (49.4, NE)
	Stratified analysis		
	Hazard Ratio (95% CI)	0.84 (0.37, 1.90)	
	p-value	0.673	
	Unstratified analysis		
	Hazard Ratio (95% CI)	0.80 (0.35, 1.80)	
	p-value	0.584	

Confidence intervals (CI) for Kaplan-Meier estimates derived using the log-log transformation
Stratification factors: RBC transfusion (>= 6 units vs. < 6 units of RBC per 8 weeks) and baseline IPSS-R (Very low or low, vs. Intermediate).
Hazard Ratio (luspatercept over placebo) with 95% CI are estimated from Cox Proportional Hazard Model.
p-value from 2-sided log-rank test.

Celgene Corporation
Luspatercept (ACE-536), Protocol ACE-536-MDS-001 - Cutoff Date: 26NOV2020
Time to first frequent Adverse Event of CTCAE >=3 by SOC, PT up to end of study (incidence in either arm >= 5% or >=10 patients)
Safety Population

SOC/PT		Luspatercept (N=153)	Placebo (N=76)
SOC: Injury, poisoning and procedural complications	Number of subjects with events, n (%)	18 (11.8)	6 (7.9)
	Number of censored subjects, n (%)	135 (88.2)	70 (92.1)
	Kaplan-Meier estimates of Time to Event (weeks)		
	Median (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	Stratified analysis		
	Hazard Ratio (95% CI)	0.63 (0.22, 1.79)	
	p-value	0.378	
	Unstratified analysis		
	Hazard Ratio (95% CI)	0.62 (0.22, 1.78)	
	p-value	0.372	

Confidence intervals (CI) for Kaplan-Meier estimates derived using the log-log transformation
Stratification factors: RBC transfusion (>= 6 units vs. < 6 units of RBC per 8 weeks) and baseline IPSS-R (Very low or low, vs. Intermediate).
Hazard Ratio (luspatercept over placebo) with 95% CI are estimated from Cox Proportional Hazard Model.
p-value from 2-sided log-rank test.

Celgene Corporation
Luspatercept (ACE-536), Protocol ACE-536-MDS-001 - Cutoff Date: 26NOV2020
Time to first frequent Adverse Event of CTCAE >=3 by SOC, PT up to end of study (incidence in either arm >= 5% or >=10 patients)
Safety Population

SOC/PT		Luspatercept (N=153)	Placebo (N=76)
SOC: Injury, poisoning and procedural complications, PT: Fall	Number of subjects with events, n (%)	11 (7.2)	2 (2.6)
	Number of censored subjects, n (%)	142 (92.8)	74 (97.4)
	Kaplan-Meier estimates of Time to Event (weeks)		
	Median (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	Stratified analysis		
	Hazard Ratio (95% CI)	1.74 (0.36, 8.33)	
	p-value	0.483	
	Unstratified analysis		
	Hazard Ratio (95% CI)	1.75 (0.37, 8.39)	
	p-value	0.477	

Confidence intervals (CI) for Kaplan-Meier estimates derived using the log-log transformation
Stratification factors: RBC transfusion (>= 6 units vs. < 6 units of RBC per 8 weeks) and baseline IPSS-R (Very low or low, vs. Intermediate).
Hazard Ratio (luspatercept over placebo) with 95% CI are estimated from Cox Proportional Hazard Model.
p-value from 2-sided log-rank test.

Celgene Corporation
Luspatercept (ACE-536), Protocol ACE-536-MDS-001 - Cutoff Date: 26NOV2020
Time to first frequent Adverse Event of CTCAE >=3 by SOC, PT up to end of study (incidence in either arm >= 5% or >=10 patients)
Safety Population

SOC/PT		Luspatercept (N=153)	Placebo (N=76)
SOC: Metabolism and nutrition disorders	Number of subjects with events, n (%)	29 (19.0)	4 (5.3)
	Number of censored subjects, n (%)	124 (81.0)	72 (94.7)
	Kaplan-Meier estimates of Time to Event (weeks)		
	Median (95% CI)	NE (151, NE)	NE (NE, NE)
	Stratified analysis		
	Hazard Ratio (95% CI)	1.82 (0.61, 5.44)	
	p-value	0.279	
	Unstratified analysis		
	Hazard Ratio (95% CI)	1.81 (0.61, 5.42)	
	p-value	0.280	

Confidence intervals (CI) for Kaplan-Meier estimates derived using the log-log transformation
Stratification factors: RBC transfusion (>= 6 units vs. < 6 units of RBC per 8 weeks) and baseline IPSS-R (Very low or low, vs. Intermediate).
Hazard Ratio (luspatercept over placebo) with 95% CI are estimated from Cox Proportional Hazard Model.
p-value from 2-sided log-rank test.

Celgene Corporation
Luspatercept (ACE-536), Protocol ACE-536-MDS-001 - Cutoff Date: 26NOV2020
Time to first frequent Adverse Event of CTCAE >=3 by SOC, PT up to end of study (incidence in either arm >= 5% or >=10 patients)
Safety Population

SOC/PT		Luspatercept (N=153)	Placebo (N=76)
SOC: Metabolism and nutrition disorders, PT: Hyperuricaemia	Number of subjects with events, n (%)	9 (5.9)	1 (1.3)
	Number of censored subjects, n (%)	144 (94.1)	75 (98.7)
	Kaplan-Meier estimates of Time to Event (weeks)		
	Median (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	Stratified analysis		
	Hazard Ratio (95% CI)	2.01 (0.23, 17.53)	
	p-value	0.518	
	Unstratified analysis		
	Hazard Ratio (95% CI)	2.19 (0.25, 18.99)	
	p-value	0.467	

Confidence intervals (CI) for Kaplan-Meier estimates derived using the log-log transformation
Stratification factors: RBC transfusion (>= 6 units vs. < 6 units of RBC per 8 weeks) and baseline IPSS-R (Very low or low, vs. Intermediate).
Hazard Ratio (luspatercept over placebo) with 95% CI are estimated from Cox Proportional Hazard Model.
p-value from 2-sided log-rank test.

Celgene Corporation
Luspatercept (ACE-536), Protocol ACE-536-MDS-001 - Cutoff Date: 26NOV2020
Time to first frequent Adverse Event of CTCAE >=3 by SOC, PT up to end of study (incidence in either arm >= 5% or >=10 patients)
Safety Population

SOC/PT		Luspatercept (N=153)	Placebo (N=76)
SOC: Musculoskeletal and connective tissue disorders	Number of subjects with events, n (%)	9 (5.9)	4 (5.3)
	Number of censored subjects, n (%)	144 (94.1)	72 (94.7)
	Kaplan-Meier estimates of Time to Event (weeks)		
	Median (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	Stratified analysis		
	Hazard Ratio (95% CI)	0.80 (0.23, 2.80)	
	p-value	0.731	
	Unstratified analysis		
	Hazard Ratio (95% CI)	0.69 (0.20, 2.42)	
	p-value	0.563	

Confidence intervals (CI) for Kaplan-Meier estimates derived using the log-log transformation
Stratification factors: RBC transfusion (>= 6 units vs. < 6 units of RBC per 8 weeks) and baseline IPSS-R (Very low or low, vs. Intermediate).
Hazard Ratio (luspatercept over placebo) with 95% CI are estimated from Cox Proportional Hazard Model.
p-value from 2-sided log-rank test.

Celgene Corporation
Luspatercept (ACE-536), Protocol ACE-536-MDS-001 - Cutoff Date: 26NOV2020
Time to first frequent Adverse Event of CTCAE >=3 by SOC, PT up to end of study (incidence in either arm >= 5% or >=10 patients)
Safety Population

SOC/PT		Luspatercept (N=153)	Placebo (N=76)
SOC: Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	Number of subjects with events, n (%)	9 (5.9)	1 (1.3)
	Number of censored subjects, n (%)	144 (94.1)	75 (98.7)
	Kaplan-Meier estimates of Time to Event (weeks)		
	Median (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	Stratified analysis		
	Hazard Ratio (95% CI)	1.46 (0.15, 13.94)	
	p-value	0.741	
	Unstratified analysis		
	Hazard Ratio (95% CI)	1.38 (0.15, 13.01)	
	p-value	0.775	

Confidence intervals (CI) for Kaplan-Meier estimates derived using the log-log transformation
Stratification factors: RBC transfusion (>= 6 units vs. < 6 units of RBC per 8 weeks) and baseline IPSS-R (Very low or low, vs. Intermediate).
Hazard Ratio (luspatercept over placebo) with 95% CI are estimated from Cox Proportional Hazard Model.
p-value from 2-sided log-rank test.

Celgene Corporation
Luspatercept (ACE-536), Protocol ACE-536-MDS-001 - Cutoff Date: 26NOV2020
Time to first frequent Adverse Event of CTCAE >=3 by SOC, PT up to end of study (incidence in either arm >= 5% or >=10 patients)
Safety Population

SOC/PT		Luspatercept (N=153)	Placebo (N=76)
SOC: Nervous system disorders	Number of subjects with events, n (%)	13 (8.5)	4 (5.3)
	Number of censored subjects, n (%)	140 (91.5)	72 (94.7)
	Kaplan-Meier estimates of Time to Event (weeks)		
	Median (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (55.1, NE)
	Stratified analysis		
	Hazard Ratio (95% CI)	0.94 (0.29, 3.12)	
	p-value	0.925	
	Unstratified analysis		
	Hazard Ratio (95% CI)	0.93 (0.28, 3.03)	
	p-value	0.900	

Confidence intervals (CI) for Kaplan-Meier estimates derived using the log-log transformation
Stratification factors: RBC transfusion (>= 6 units vs. < 6 units of RBC per 8 weeks) and baseline IPSS-R (Very low or low, vs. Intermediate).
Hazard Ratio (luspatercept over placebo) with 95% CI are estimated from Cox Proportional Hazard Model.
p-value from 2-sided log-rank test.

Celgene Corporation
Luspatercept (ACE-536), Protocol ACE-536-MDS-001 - Cutoff Date: 26NOV2020
Time to first frequent Adverse Event of CTCAE >=3 by SOC, PT up to end of study (incidence in either arm >= 5% or >=10 patients)
Safety Population

SOC/PT		Luspatercept (N=153)	Placebo (N=76)
SOC: Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	Number of subjects with events, n (%)	13 (8.5)	4 (5.3)
	Number of censored subjects, n (%)	140 (91.5)	72 (94.7)
	Kaplan-Meier estimates of Time to Event (weeks)		
	Median (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	Stratified analysis		
	Hazard Ratio (95% CI)	0.79 (0.23, 2.66)	
	p-value	0.697	
	Unstratified analysis		
	Hazard Ratio (95% CI)	0.76 (0.22, 2.59)	
	p-value	0.658	

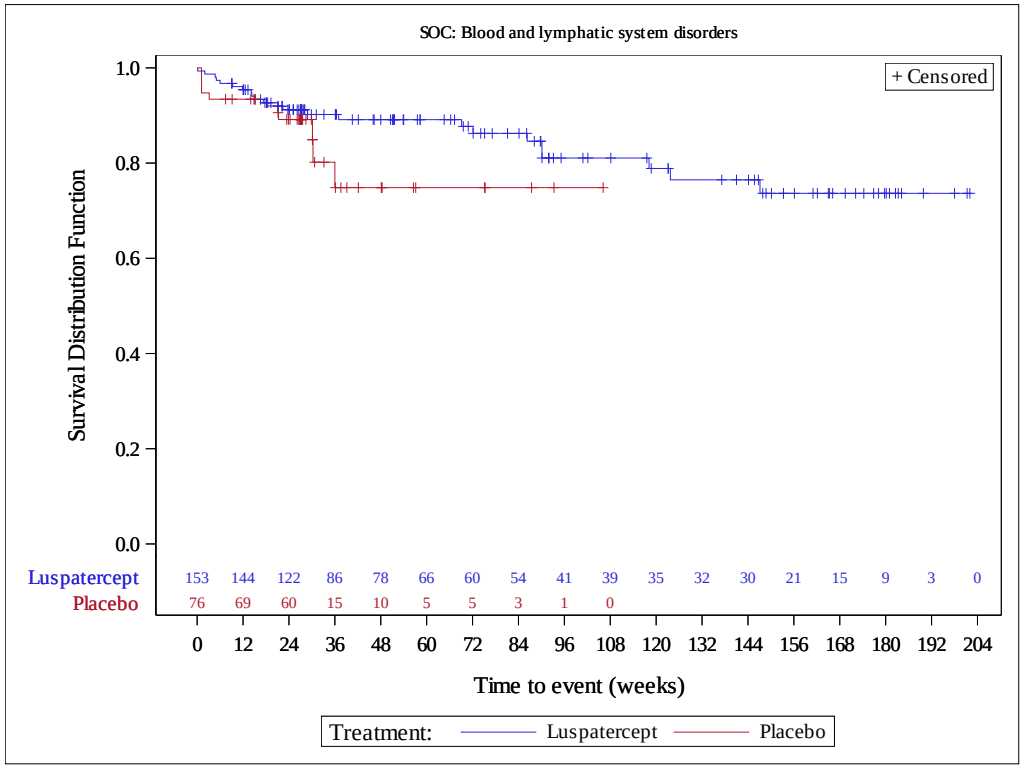
Confidence intervals (CI) for Kaplan-Meier estimates derived using the log-log transformation
Stratification factors: RBC transfusion (>= 6 units vs. < 6 units of RBC per 8 weeks) and baseline IPSS-R (Very low or low, vs. Intermediate).
Hazard Ratio (luspatercept over placebo) with 95% CI are estimated from Cox Proportional Hazard Model.
p-value from 2-sided log-rank test.

Celgene Corporation
Luspatercept (ACE-536), Protocol ACE-536-MDS-001 - Cutoff Date: 26NOV2020
Time to first frequent Adverse Event of CTCAE >=3 by SOC, PT up to end of study (incidence in either arm >= 5% or >=10 patients)
Safety Population

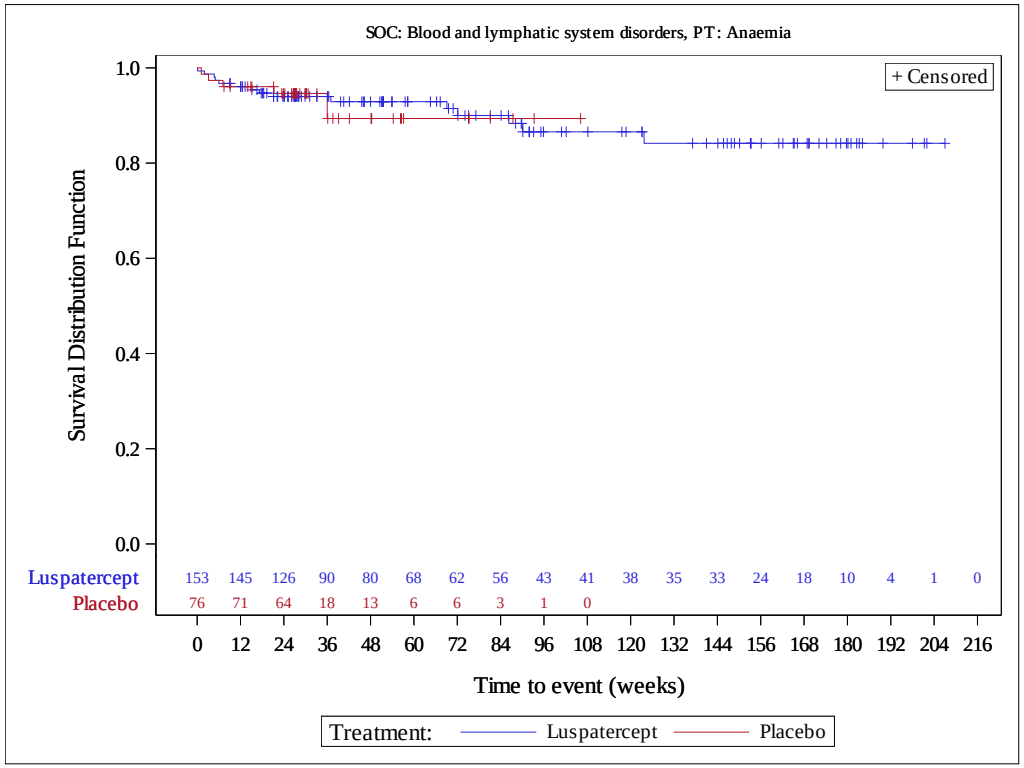
SOC/PT		Luspatercept (N=153)	Placebo (N=76)
SOC: Vascular disorders	Number of subjects with events, n (%)	8 (5.2)	3 (3.9)
	Number of censored subjects, n (%)	145 (94.8)	73 (96.1)
	Kaplan-Meier estimates of Time to Event (weeks)		
	Median (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	Stratified analysis		
	Hazard Ratio (95% CI)	1.03 (0.26, 4.01)	
	p-value	0.971	
	Unstratified analysis		
	Hazard Ratio (95% CI)	1.04 (0.27, 4.05)	
	p-value	0.957	

Confidence intervals (CI) for Kaplan-Meier estimates derived using the log-log transformation
Stratification factors: RBC transfusion (>= 6 units vs. < 6 units of RBC per 8 weeks) and baseline IPSS-R (Very low or low, vs. Intermediate).
Hazard Ratio (luspatercept over placebo) with 95% CI are estimated from Cox Proportional Hazard Model.
p-value from 2-sided log-rank test.

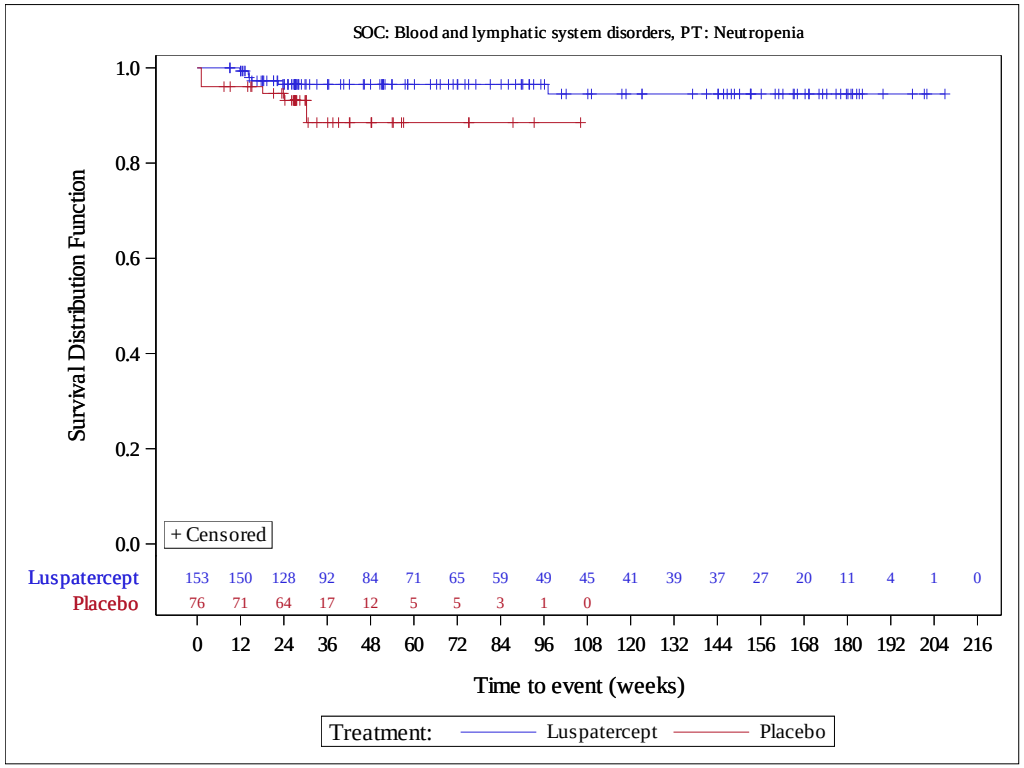
Celgene Corporation
Luspatercept (ACE-536), Protocol ACE-536-MDS-001 - Cutoff Date: 26NOV2020
Kaplan Meier Plot of Time to first frequent Adverse Event of CTCAE >=3 by SOC, PT up to end of study (incidence in either arm >= 5% or >=10 patients)
Safety Population



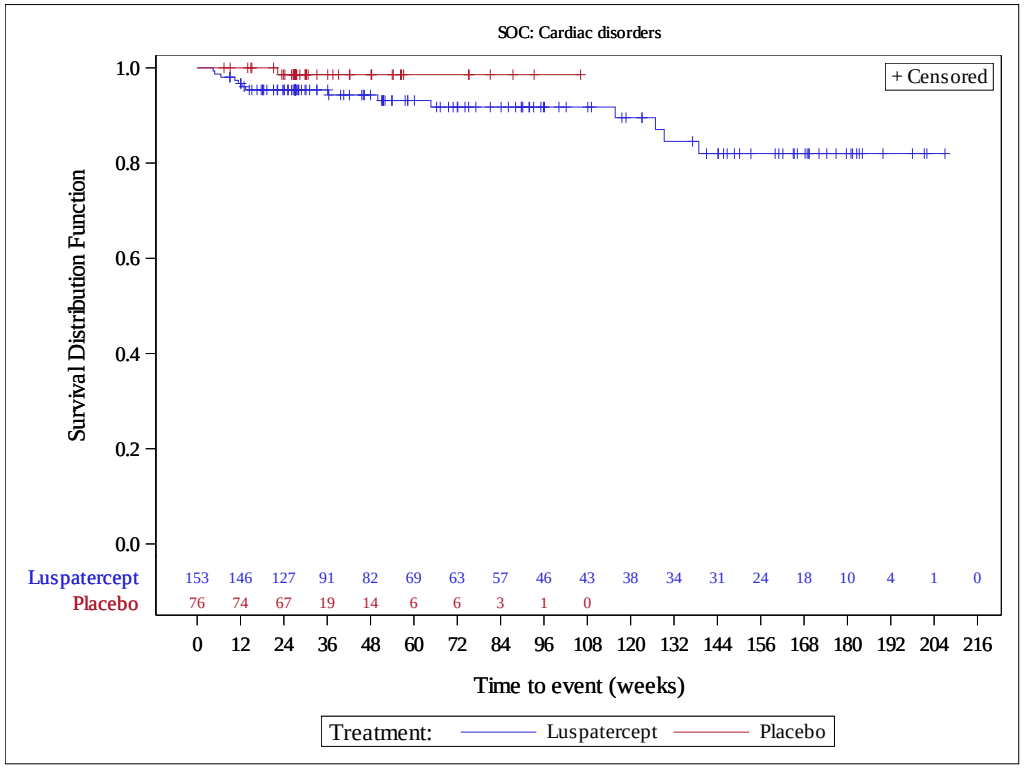
Celgene Corporation
Luspatercept (ACE-536), Protocol ACE-536-MDS-001 - Cutoff Date: 26NOV2020
Kaplan Meier Plot of Time to first frequent Adverse Event of CTCAE >=3 by SOC, PT up to end of study (incidence in either arm >= 5% or >=10 patients)
Safety Population



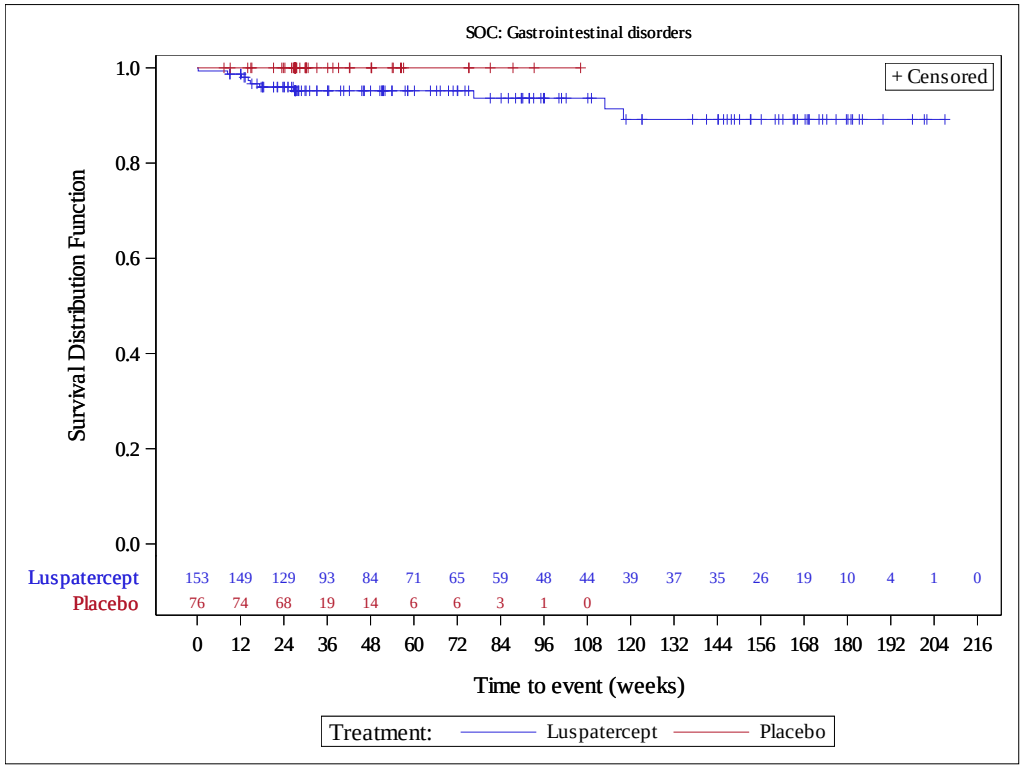
Celgene Corporation
Luspatercept (ACE-536), Protocol ACE-536-MDS-001 - Cutoff Date: 26NOV2020
Kaplan Meier Plot of Time to first frequent Adverse Event of CTCAE >=3 by SOC, PT up to end of study (incidence in either arm >= 5% or >=10 patients)
Safety Population



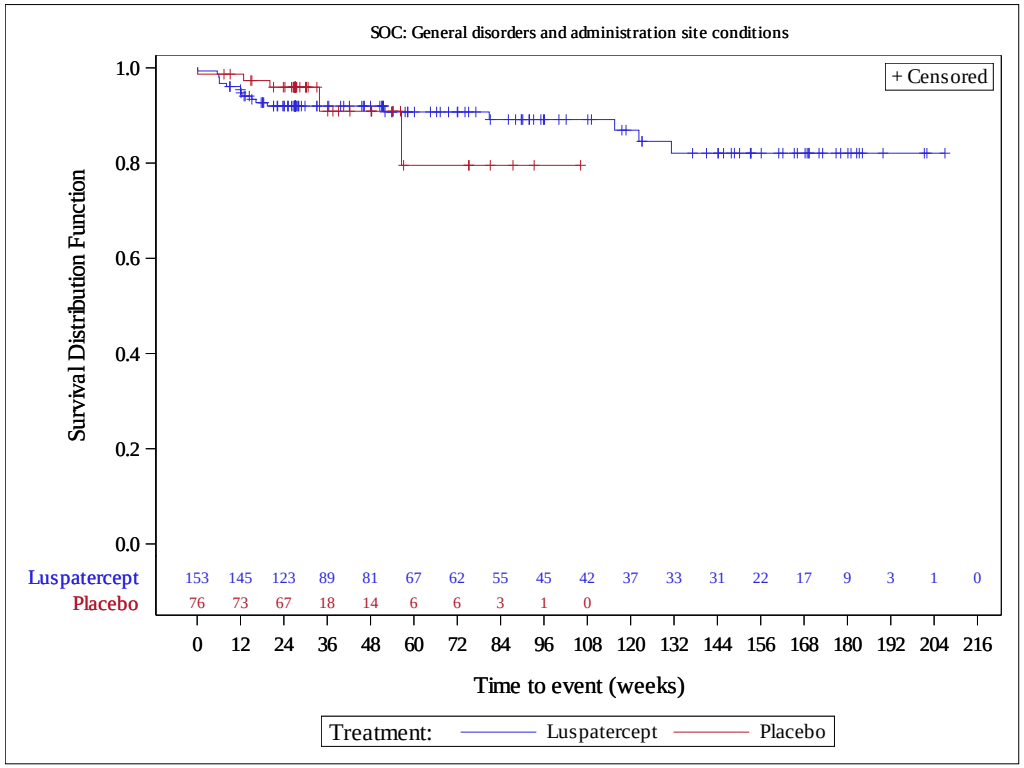
Celgene Corporation
Luspatercept (ACE-536), Protocol ACE-536-MDS-001 - Cutoff Date: 26NOV2020
Kaplan Meier Plot of Time to first frequent Adverse Event of CTCAE >=3 by SOC, PT up to end of study (incidence in either arm >= 5% or >=10 patients)
Safety Population



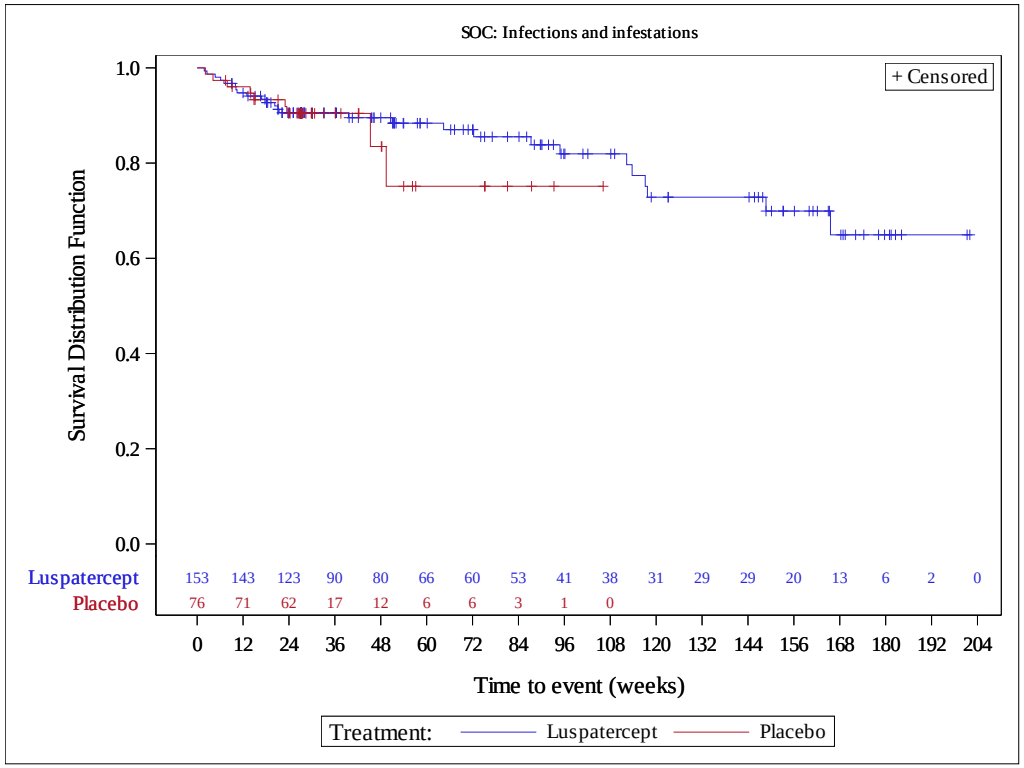
Celgene Corporation
Luspatercept (ACE-536), Protocol ACE-536-MDS-001 - Cutoff Date: 26NOV2020
Kaplan Meier Plot of Time to first frequent Adverse Event of CTCAE >=3 by SOC, PT up to end of study (incidence in either arm >= 5% or >=10 patients)
Safety Population



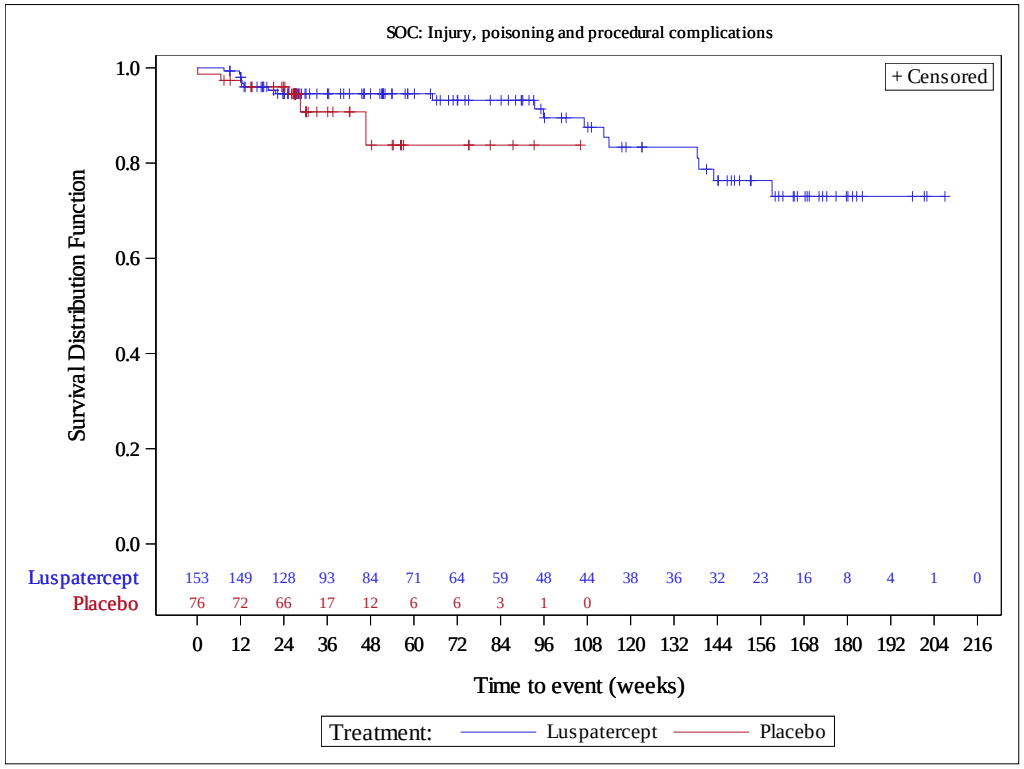
Celgene Corporation
Luspatercept (ACE-536), Protocol ACE-536-MDS-001 - Cutoff Date: 26NOV2020
Kaplan Meier Plot of Time to first frequent Adverse Event of CTCAE >=3 by SOC, PT up to end of study (incidence in either arm >= 5% or >=10 patients)
Safety Population



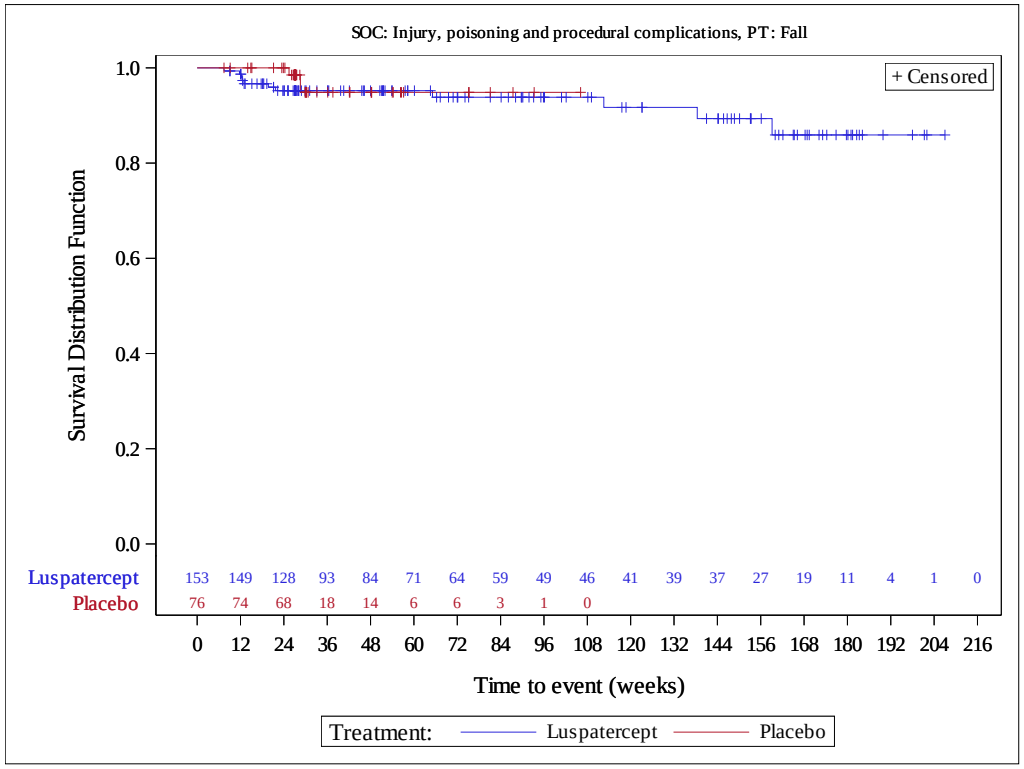
Celgene Corporation
Luspatercept (ACE-536), Protocol ACE-536-MDS-001 - Cutoff Date: 26NOV2020
Kaplan Meier Plot of Time to first frequent Adverse Event of CTCAE >=3 by SOC, PT up to end of study (incidence in either arm >= 5% or >=10 patients)
Safety Population



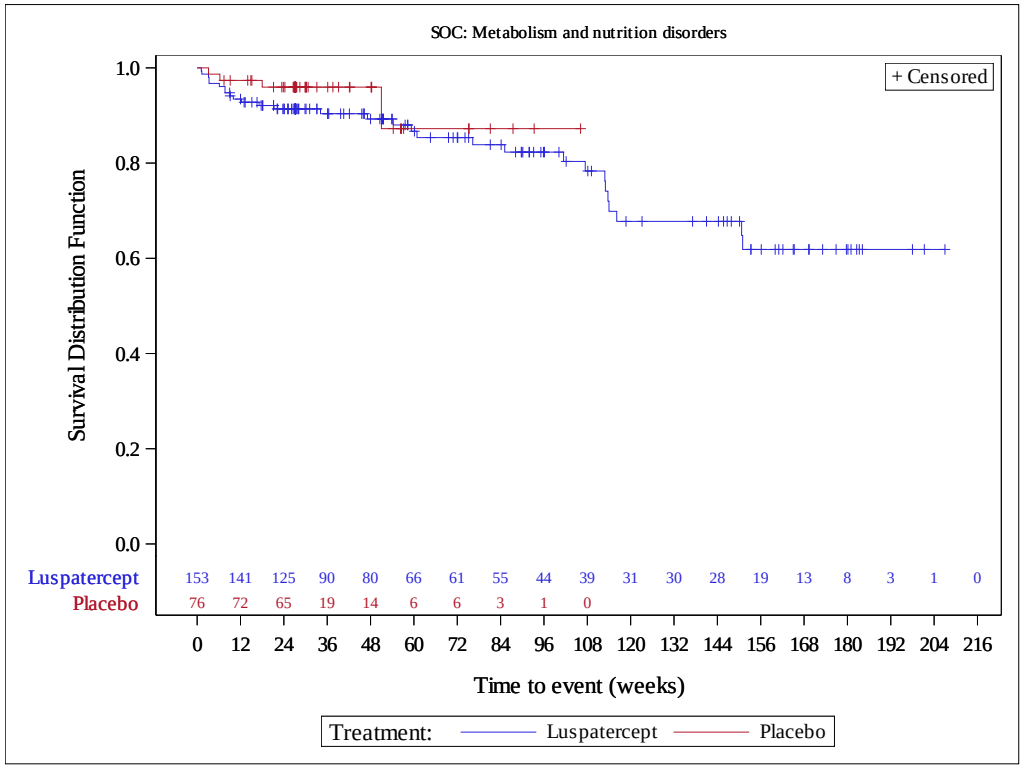
Celgene Corporation
Luspatercept (ACE-536), Protocol ACE-536-MDS-001 - Cutoff Date: 26NOV2020
Kaplan Meier Plot of Time to first frequent Adverse Event of CTCAE >=3 by SOC, PT up to end of study (incidence in either arm >= 5% or >=10 patients)
Safety Population



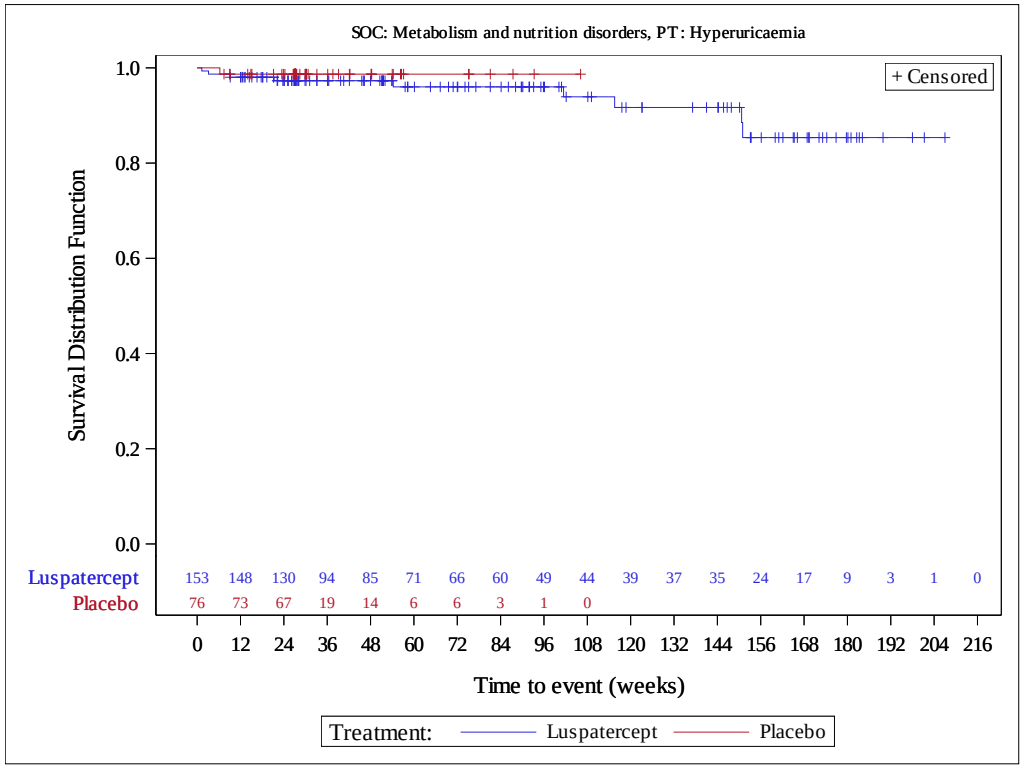
Celgene Corporation
Luspatercept (ACE-536), Protocol ACE-536-MDS-001 - Cutoff Date: 26NOV2020
Kaplan Meier Plot of Time to first frequent Adverse Event of CTCAE >=3 by SOC, PT up to end of study (incidence in either arm >= 5% or >=10 patients)
Safety Population



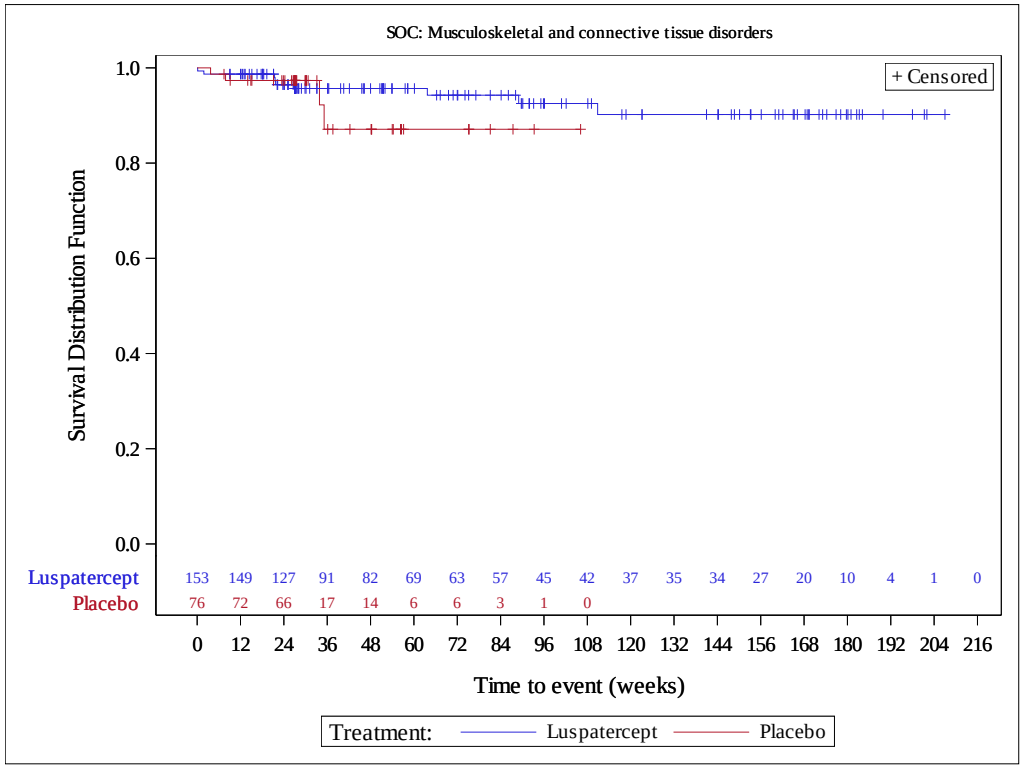
Celgene Corporation
Luspatercept (ACE-536), Protocol ACE-536-MDS-001 - Cutoff Date: 26NOV2020
Kaplan Meier Plot of Time to first frequent Adverse Event of CTCAE >=3 by SOC, PT up to end of study (incidence in either arm >= 5% or >=10 patients)
Safety Population



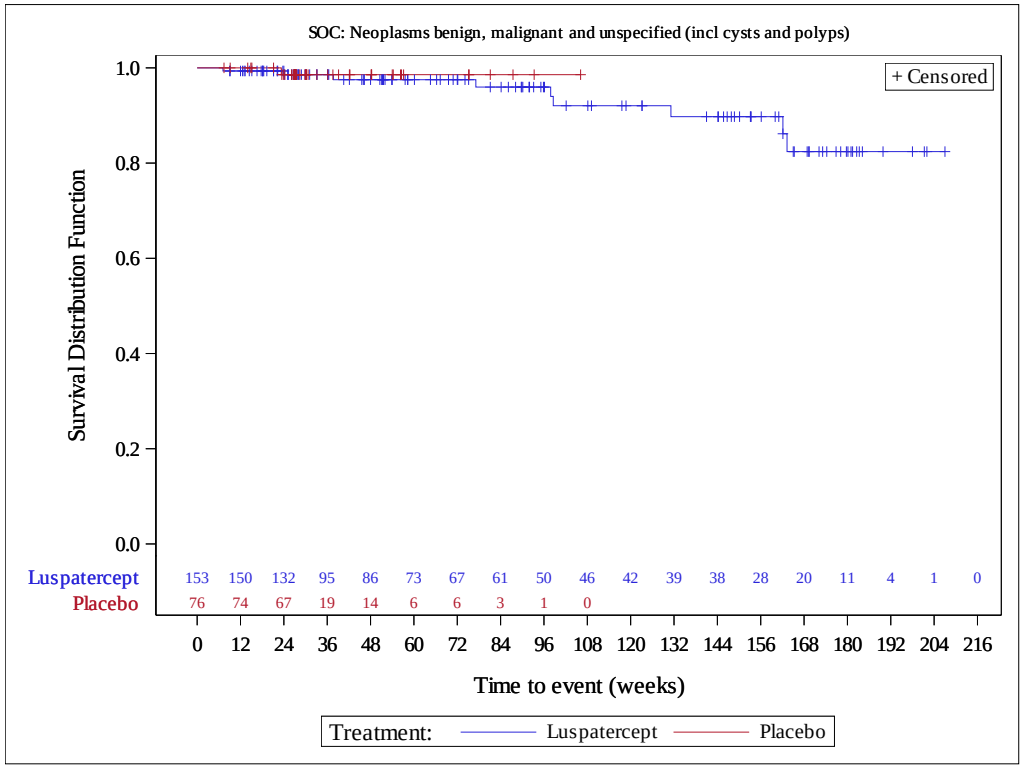
Celgene Corporation
Luspatercept (ACE-536), Protocol ACE-536-MDS-001 - Cutoff Date: 26NOV2020
Kaplan Meier Plot of Time to first frequent Adverse Event of CTCAE >=3 by SOC, PT up to end of study (incidence in either arm >= 5% or >=10 patients)
Safety Population



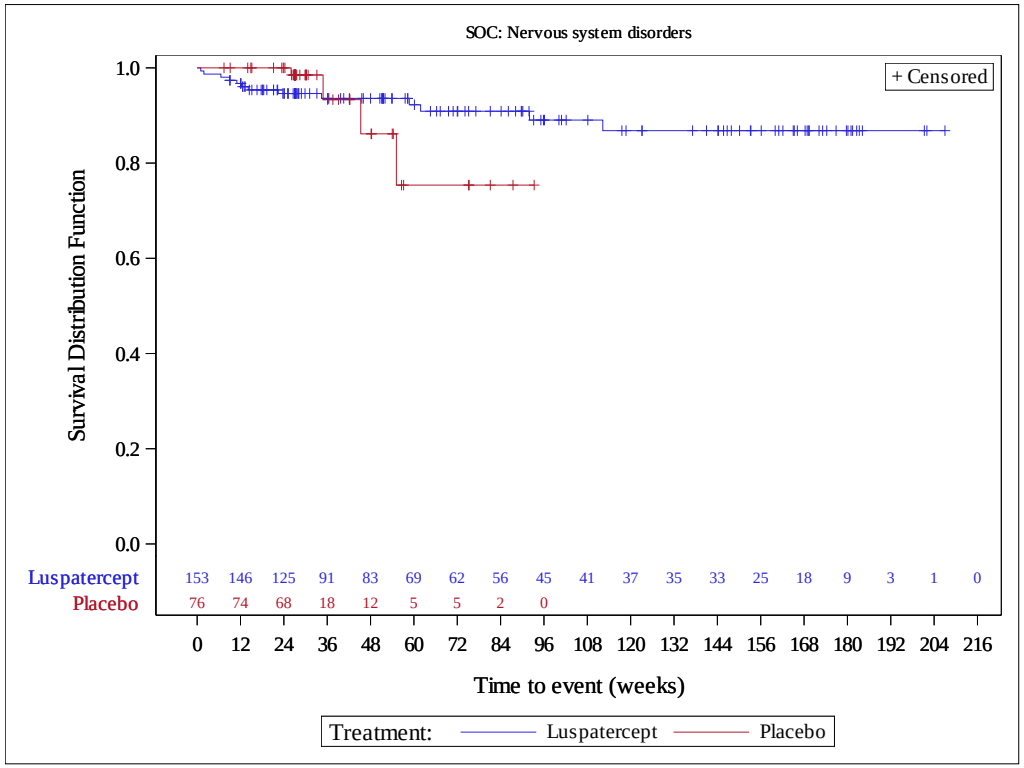
Celgene Corporation
Luspatercept (ACE-536), Protocol ACE-536-MDS-001 - Cutoff Date: 26NOV2020
Kaplan Meier Plot of Time to first frequent Adverse Event of CTCAE >=3 by SOC, PT up to end of study (incidence in either arm >= 5% or >=10 patients)
Safety Population



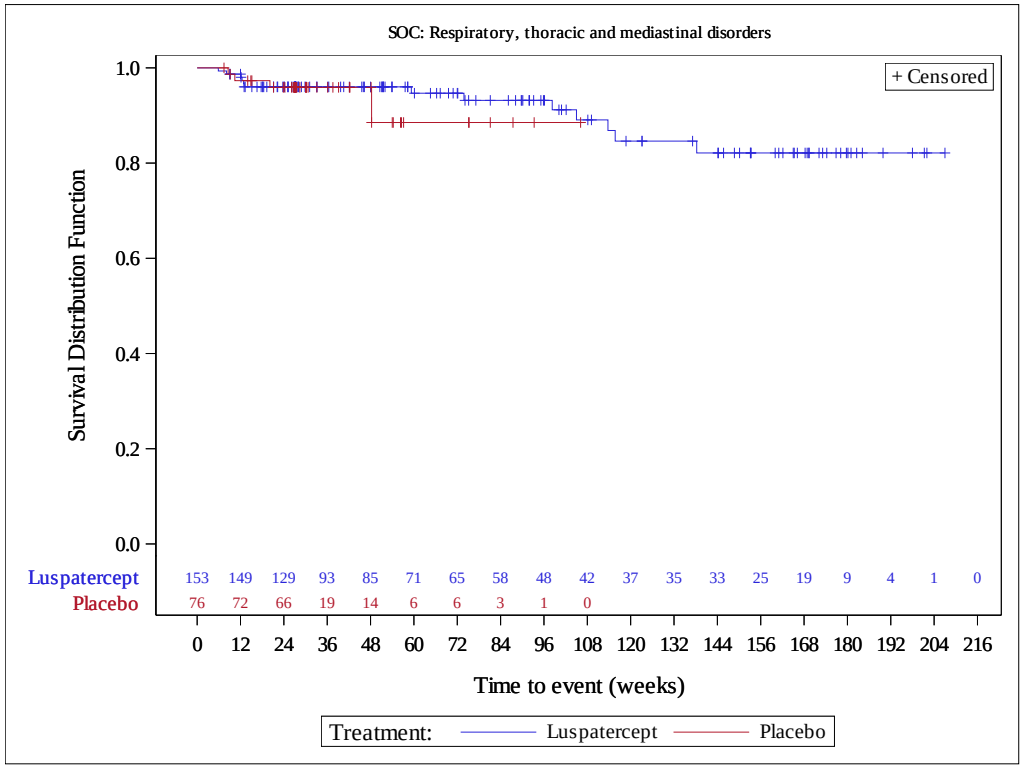
Celgene Corporation
Luspatercept (ACE-536), Protocol ACE-536-MDS-001 - Cutoff Date: 26NOV2020
Kaplan Meier Plot of Time to first frequent Adverse Event of CTCAE >=3 by SOC, PT up to end of study (incidence in either arm >= 5% or >=10 patients)
Safety Population



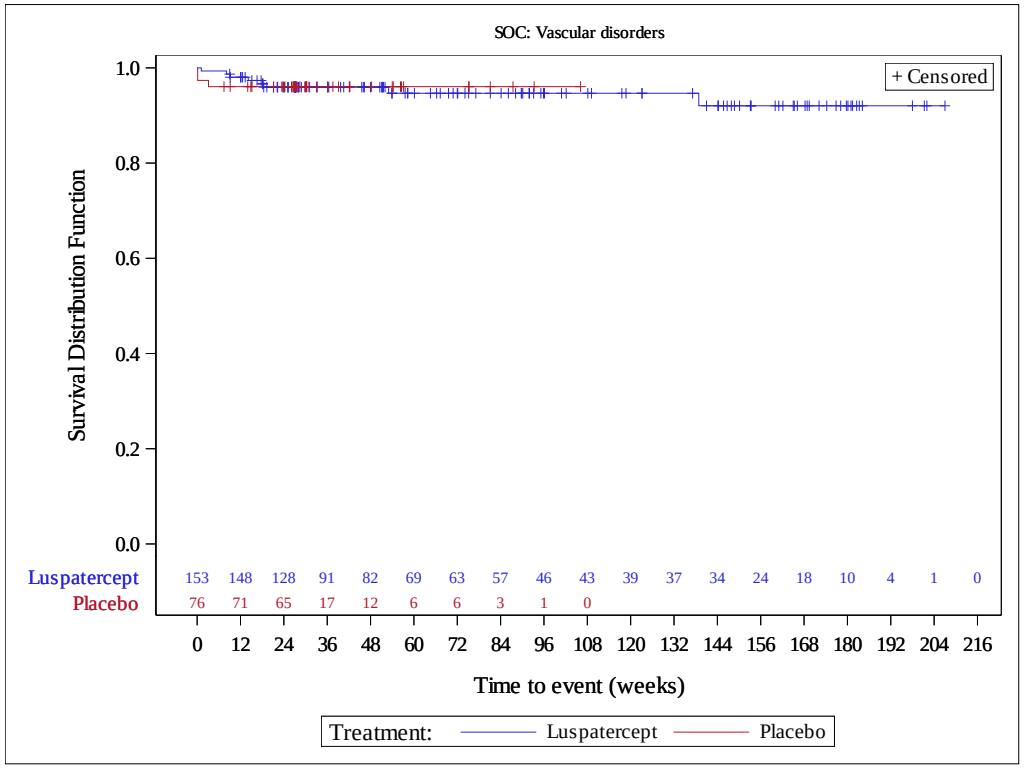
Celgene Corporation
Luspatercept (ACE-536), Protocol ACE-536-MDS-001 - Cutoff Date: 26NOV2020
Kaplan Meier Plot of Time to first frequent Adverse Event of CTCAE >=3 by SOC, PT up to end of study (incidence in either arm >= 5% or >=10 patients)
Safety Population



Celgene Corporation
Luspatercept (ACE-536), Protocol ACE-536-MDS-001 - Cutoff Date: 26NOV2020
Kaplan Meier Plot of Time to first frequent Adverse Event of CTCAE >=3 by SOC, PT up to end of study (incidence in either arm >= 5% or >=10 patients)
Safety Population



Celgene Corporation
Luspatercept (ACE-536), Protocol ACE-536-MDS-001 - Cutoff Date: 26NOV2020
Kaplan Meier Plot of Time to first frequent Adverse Event of CTCAE >=3 by SOC, PT up to end of study (incidence in either arm >= 5% or >=10 patients)
Safety Population



Celgene Corporation
Luspatercept (ACE-536), Protocol ACE-536-MDS-001 - Cutoff Date: 26NOV2020
Incidence of Adverse Event leading to permanent discontinuation of study drug by SOC, PT up to end of study
Safety Population

	Luspatercept (N=153)	Placebo (N=76)
SOC: Blood and lymphatic system disorders	0 (0.0)	1 (1.3)
SOC: Blood and lymphatic system disorders, PT: Thrombocytosis	0 (0.0)	1 (1.3)
SOC: General disorders and administration site conditions	3 (2.0)	1 (1.3)
SOC: General disorders and administration site conditions, PT: Asthenia	1 (0.7)	0 (0.0)
SOC: General disorders and administration site conditions, PT: Fatigue	2 (1.3)	0 (0.0)
SOC: General disorders and administration site conditions, PT: General physical health deterioration	0 (0.0)	1 (1.3)
SOC: Infections and infestations	3 (2.0)	0 (0.0)
SOC: Infections and infestations, PT: Sepsis	3 (2.0)	0 (0.0)
SOC: Injury, poisoning and procedural complications	1 (0.7)	0 (0.0)
SOC: Injury, poisoning and procedural complications, PT: Road traffic accident	1 (0.7)	0 (0.0)
SOC: Investigations	1 (0.7)	0 (0.0)
SOC: Investigations, PT: Alanine aminotransferase increased	1 (0.7)	0 (0.0)
SOC: Investigations, PT: Aspartate aminotransferase increased	1 (0.7)	0 (0.0)
SOC: Musculoskeletal and connective tissue disorders	1 (0.7)	1 (1.3)
SOC: Musculoskeletal and connective tissue disorders, PT: Arthralgia	0 (0.0)	1 (1.3)
SOC: Musculoskeletal and connective tissue disorders, PT: Myalgia	1 (0.7)	0 (0.0)
SOC: Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	8 (5.2)	2 (2.6)
SOC: Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps), PT: Colon adenoma	1 (0.7)	0 (0.0)
SOC: Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps), PT: Myelodysplastic syndrome	2 (1.3)	1 (1.3)
SOC: Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps), PT: Refractory anaemia with an	3 (2.0)	0 (0.0)
SOC: Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps), PT: Transformation to acute mye	2 (1.3)	1 (1.3)
SOC: Nervous system disorders	4 (2.6)	0 (0.0)
SOC: Nervous system disorders, PT: Cerebral haemorrhage	1 (0.7)	0 (0.0)
SOC: Nervous system disorders, PT: Headache	1 (0.7)	0 (0.0)
SOC: Nervous system disorders, PT: Memory impairment	1 (0.7)	0 (0.0)
SOC: Nervous system disorders, PT: Parkinson's disease	1 (0.7)	0 (0.0)
SOC: Renal and urinary disorders	2 (1.3)	0 (0.0)
SOC: Renal and urinary disorders, PT: Chronic kidney disease	1 (0.7)	0 (0.0)
SOC: Renal and urinary disorders, PT: Renal failure	1 (0.7)	0 (0.0)
SOC: Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	1 (0.7)	1 (1.3)

Celgene Corporation
Luspatercept (ACE-536), Protocol ACE-536-MDS-001 - Cutoff Date: 26NOV2020
Incidence of Adverse Event leading to permanent discontinuation of study drug by SOC, PT up to end of study
Safety Population

	Luspatercept (N=153)	Placebo (N=76)
SOC: Respiratory, thoracic and mediastinal disorders, PT: Pulmonary fibrosis	1 (0.7)	0 (0.0)
SOC: Respiratory, thoracic and mediastinal disorders, PT: Respiratory failure	0 (0.0)	1 (1.3)
SOC: Vascular disorders	1 (0.7)	0 (0.0)
SOC: Vascular disorders, PT: Shock haemorrhagic	1 (0.7)	0 (0.0)

Celgene Corporation
Luspatercept (ACE-536), Protocol ACE-536-MDS-001 - Cutoff Date: 26NOV2020
Proportion of patients with least one hospitalization during week 1-24
ITT Population

	Luspatercept (N=153)	Placebo (N=76)
Number of subjects with events, n (%)	34 (22.2)	17 (22.4)
Stratified analysis		
Relative Risk (95% CI)	0.99 (0.60, 1.64)	
p-value	0.977	
Odds Ratio (95% CI)	0.99 (0.50, 1.95)	
Risk Difference (95% CI)	-0.17 (-11.4, 11.08)	
Unstratified analysis		
Relative Risk (95% CI)	0.99 (0.59, 1.66)	
p-value	0.980	
Odds Ratio (95% CI)	0.99 (0.51, 1.92)	
Risk Difference (95% CI)	-0.15 (-11.6, 11.31)	

Stratification factors: RBC transfusion (>= 6 units vs. < 6 units of RBC per 8 weeks) and baseline IPSS-R (Very low or low, vs. Intermediate).
CI and p-value for Relative risk, Odds ratio and risk difference are estimated using normal approximation.

Celgene Corporation
Luspatercept (ACE-536), Protocol ACE-536-MDS-001 - Cutoff Date: 26NOV2020
Proportion of patients with least one hospitalization due to any reason except adverse event during week 1-24
ITT Population

	Luspatercept (N=153)	Placebo (N=76)
Number of subjects with events, n (%)	6 (3.9)	5 (6.6)
Stratified analysis		
Relative Risk (95% CI)	0.58 (0.18, 1.81)	
p-value	0.346	
Odds Ratio (95% CI)	0.55 (0.16, 1.92)	
Risk Difference (95% CI)	-2.81 (-9.10, 3.49)	
Unstratified analysis		
Relative Risk (95% CI)	0.60 (0.19, 1.89)	
p-value	0.380	
Odds Ratio (95% CI)	0.58 (0.17, 1.96)	
Risk Difference (95% CI)	-2.66 (-9.02, 3.71)	

Stratification factors: RBC transfusion (>= 6 units vs. < 6 units of RBC per 8 weeks) and baseline IPSS-R (Very low or low, vs. Intermediate).
CI and p-value for Relative risk, Odds ratio and risk difference are estimated using normal approximation.

Celgene Corporation
Luspatercept (ACE-536), Protocol ACE-536-MDS-001 - Cutoff Date: 26NOV2020
Reasons for hospitalization during week 1-24
ITT Population

Hospitalisation Reasons	Luspatercept (N=153) n (%)	-	Events	Placebo (N=76) n (%)	-	Events
Any Hosptalization	34 (22.2)	-	55	17 (22.4)	-	21
Adverse Event	31 (20.3)	-	47	13 (17.1)	-	16
Elective Procedure for a Pre-Existing Condition	1 (0.7)	-	1	3 (3.9)	-	3
Non-Protocol Driven Assessments	1 (0.7)	-	1	2 (2.6)	-	2
Procedure Planned Prior to Signing Informed Consent	2 (1.3)	-	2	0		
Protocol-Driven Procedure	1 (0.7)	-	1	0		
Social, Technical or Practical Reason in the Absence of Adverse Event	1 (0.7)	-	1	0		
Transfusion	0			1 (1.3)	-	1

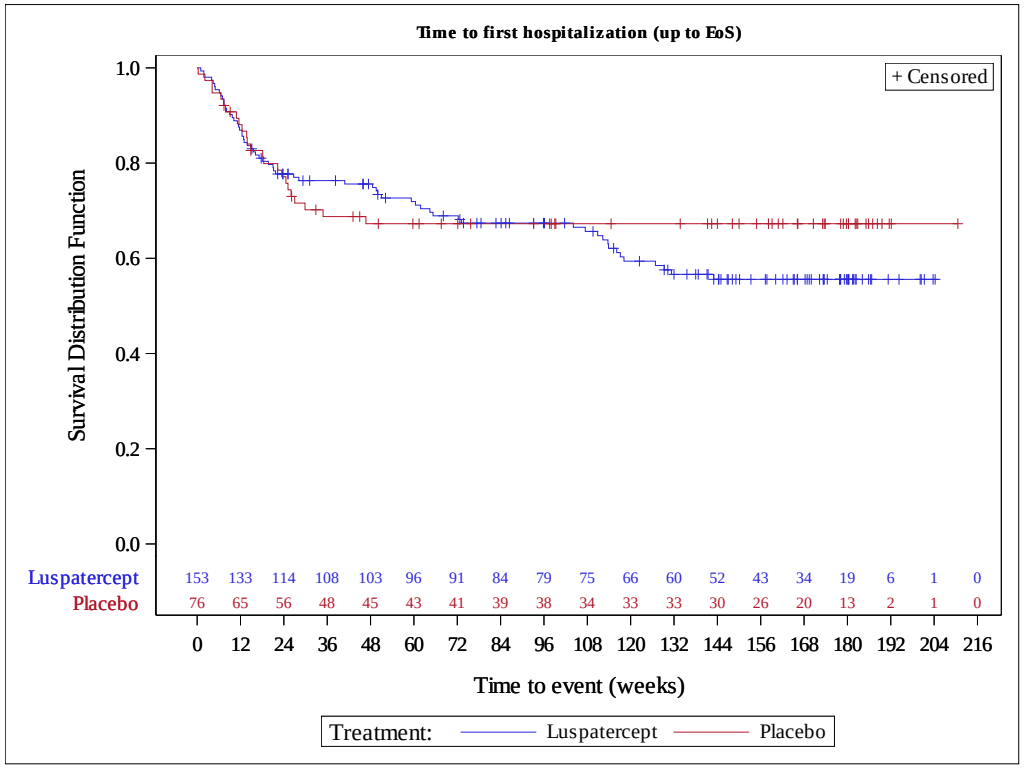
Only hospitalizations with start date after randomization are included in the analysis.

Celgene Corporation
Luspatercept (ACE-536), Protocol ACE-536-MDS-001 - Cutoff Date: 26NOV2020
Time to first hospitalization up to end of study
ITT Population

	Luspatercept (N=153)	Placebo (N=76)
Number of subjects with events, n (%)	61 (39.9)	24 (31.6)
Number of censored subjects, n (%)	92 (60.1)	52 (68.4)
Kaplan-Meier estimates of Time to Event (weeks)		
25%-ile (95% CI)	48.6 (16.1, 73.1)	25.1 (13.9, NE)
Median (95% CI)	NE (126.9, NE)	NE (NE , NE)
75%-ile (95% CI)	NE (NE , NE)	NE (NE , NE)
Stratified analysis		
Hazard Ratio (95% CI)	1.26 (0.79, 2.03)	
p-value	0.332	
Unstratified analysis		
Hazard Ratio (95% CI)	1.22 (0.76, 1.96)	
p-value	0.406	

Confidence intervals (CI) for Kaplan-Meier estimates derived using the log-log transformation
Stratification factors: RBC transfusion (>= 6 units vs. < 6 units of RBC per 8 weeks) and baseline IPSS-R (Very low or low, vs. Intermediate).
Hazard Ratio (luspatercept over placebo) with 95% CI are estimated from Cox Proportional Hazard Model.
p-value from 2-sided log-rank test.

Celgene Corporation
Luspatercept (ACE-536), Protocol ACE-536-MDS-001 - Cutoff Date: 26NOV2020
Kaplan Meier Plot of Time to first hospitalization up to end of study
ITT Population

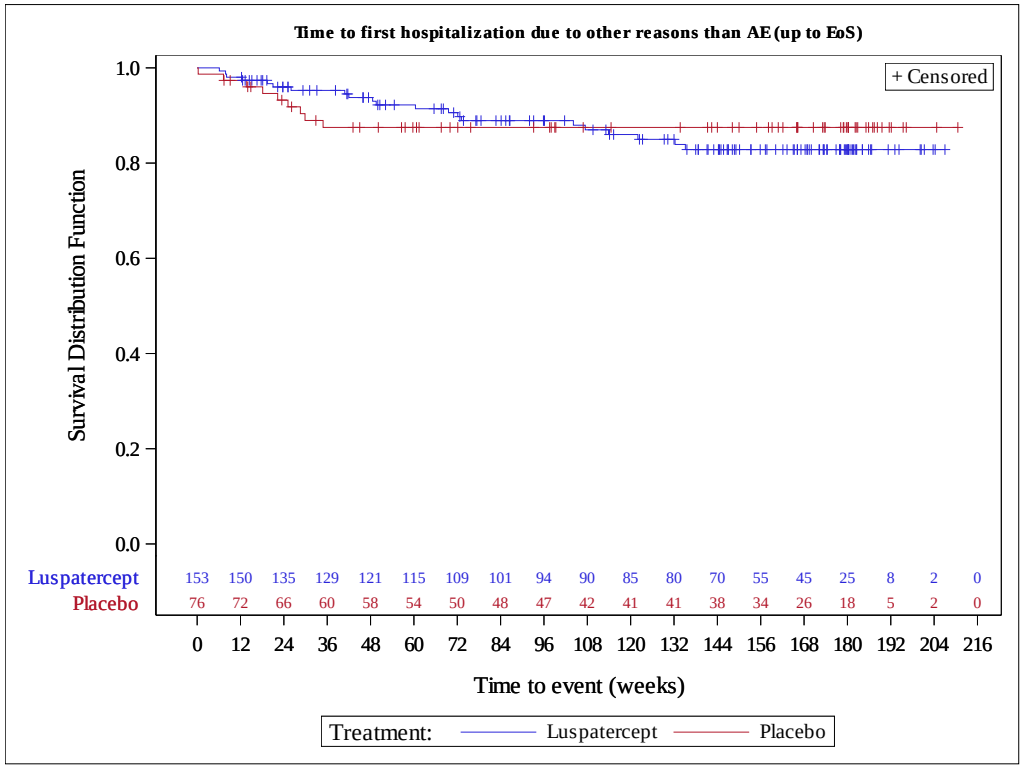


Celgene Corporation
Luspatercept (ACE-536), Protocol ACE-536-MDS-001 - Cutoff Date: 26NOV2020
Time to first hospitalization due to any reason except adverse event up to end of study
ITT Population

	Luspatercept (N=153)	Placebo (N=76)
Number of subjects with events, n (%)	21 (13.7)	9 (11.8)
Number of censored subjects, n (%)	132 (86.3)	67 (88.2)
Kaplan-Meier estimates of Time to Event (weeks)		
25%-ile (95% CI)	NE (135.1, NE)	NE (NE , NE)
Median (95% CI)	NE (NE , NE)	NE (NE , NE)
75%-ile (95% CI)	NE (NE , NE)	NE (NE , NE)
Stratified analysis		
Hazard Ratio (95% CI)	1.18 (0.54, 2.59)	
p-value	0.678	
Unstratified analysis		
Hazard Ratio (95% CI)	1.12 (0.52, 2.46)	
p-value	0.767	

Confidence intervals (CI) for Kaplan-Meier estimates derived using the log-log transformation
Stratification factors: RBC transfusion (>= 6 units vs. < 6 units of RBC per 8 weeks) and baseline IPSS-R (Very low or low, vs. Intermediate).
Hazard Ratio (luspatercept over placebo) with 95% CI are estimated from Cox Proportional Hazard Model.
p-value from 2-sided log-rank test.

Celgene Corporation
Luspatercept (ACE-536), Protocol ACE-536-MDS-001 - Cutoff Date: 26NOV2020
Kaplan Meier Plot of Time to first hospitalization due to any reason except adverse event up to end of study
ITT Population



Celgene Corporation
Luspatercept (ACE-536), Protocol ACE-536-MDS-001 - Cutoff Date: 26NOV2020
Reasons for hospitalization up to end of study
ITT Population

Hospitalisation Reasons	Luspatercept (N=153) n (%)	-	Events	Placebo (N=76) n (%)	-	Events
Any Hosptalization	61 (39.9)	-	136	24 (31.6)	-	39
Adverse Event	53 (34.6)	-	104	19 (25.0)	-	28
Elective Procedure for a Pre-Existing Condition	6 (3.9)	-	6	5 (6.6)	-	6
Non-Protocol Driven Assessments	7 (4.6)	-	9	3 (3.9)	-	3
Procedure Planned Prior to Signing Informed Consent	2 (1.3)	-	3	0		
Protocol-Driven Procedure	2 (1.3)	-	2	2 (2.6)	-	2
Social, Technical or Practical Reason in the Absence of Adverse Event	1 (0.7)	-	2	0		
Transfusion	2 (1.3)	-	4	1 (1.3)	-	1

Only hospitalizations with start date after randomization are included in the analysis.