Dokumentvorlage, Version vom 16.12.2021

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Luspatercept (Reblozyl®)

Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Modul 4 A

Erwachsene Patient:innen mit Anämie, die mit transfusionsabhängiger Beta-Thalassämie verbunden ist

Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Stand: 11.05.2023

Inhaltsverzeichnis

Seite

Inhaltsverzeichnis **1**
Tabellenverzeichnis **4**
Abbildungsverzeichnis **8**
Abkürzungsverzeichnis **9**
4 Modul 4 – allgemeine Informationen **13**
4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4 14
4.2 Methodik 25
4.2.1 Fragestellung 25
4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung 26
4.2.3 Informationsbeschaffung 28
4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers 28
4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche 28
4.2.3.3 Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken 29
4.2.3.4 Suche auf der Internetseite des G-BA 31
4.2.3.5 Selektion relevanter Studien 32
4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise 33
4.2.5 Informationssynthese und -analyse 35
4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien 35
4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien 36
4.2.5.2.1 Patientencharakteristika 36
4.2.5.2.2 Patientenrelevante Endpunkte 37
4.2.5.2.3 Verwendete statistische Methodik 46
4.2.5.3 Meta-Analysen 48
4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen 49
4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren 55
4.2.5.6 Indirekte Vergleiche 58
4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen 60
4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel 60
4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 60
4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers 60
4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche 62
4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken 64
4.3.1.1.4 Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA 65
4.3.1.1.5 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 65
4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 66
4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen 66
4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene 84

4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien ... 85
4.3.1.3.1 Endpunkte – RCT ... 85
4.3.1.3.1.1 Mortalität ... 89
4.3.1.3.1.2 Morbidität – Reduktion der Transfusionslast ... 94
4.3.1.3.1.3 Morbidität – Kontrolle der Eisenüberladung (ergänzend dargestellt) ... 108
4.3.1.3.1.4 Lebensqualität gemäß SF-36 ... 114
4.3.1.3.1.5 Lebensqualität gemäß TranQoL ... 120
4.3.1.3.1.6 Sicherheit ... 126
4.3.1.3.2 Subgruppenanalysen – RCT ... 139
4.3.1.4 Liste der eingeschlossenen Studien - RCT ... 149
4.3.2 Weitere Unterlagen ... 149
4.3.2.1 Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien ... 149
4.3.2.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche ... 149
4.3.2.1.2 Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche ... 150
4.3.2.1.3 Ergebnisse aus indirekten Vergleichen ... 150
4.3.2.1.3.1 <Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT ... 150
4.3.2.1.3.2 Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT ... 153
4.3.2.1.4 Liste der eingeschlossenen Studien – indirekte Vergleiche aus RCT ... 153
4.3.2.2 Nicht randomisierte vergleichende Studien ... 153
4.3.2.2.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien ... 153
4.3.2.2.2 Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien ... 154
4.3.2.2.3 Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien ... 155
4.3.2.2.3.1 <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien ... 155
4.3.2.2.3.2 Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien ... 156
4.3.2.2.4 Liste der eingeschlossenen Studien – nicht randomisierte vergleichende Studien ... 156
4.3.2.3 Weitere Untersuchungen ... 157
4.3.2.3.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen ... 157
4.3.2.3.2 Charakteristika der weiteren Untersuchungen ... 157
4.3.2.3.3 Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen ... 158
4.3.2.3.3.1 <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen ... 158
4.3.2.3.3.2 Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen ... 159
4.3.2.3.4 Liste der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen ... 159
4.4 Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens ... 159
4.4.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise ... 159
4.4.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß ... 160
4.4.3 Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht ... 169
4.5 Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte ... 170
4.5.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche ... 170
4.5.2 Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen ... 170

4.5.3 Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen 170
4.5.4 Verwendung von Surrogatendpunkten 170
4.6 Referenzliste 172
Anhang 4-A : Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche 177
Anhang 4-B : Suchstrategien – Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken 180
Anhang 4-C : Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche) 182
Anhang 4-D : Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken) 183
Anhang 4-E : Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT 194
Anhang 4-F : Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten 207
Anhang 4-G : Ergänzende Informationen 225

Tabellenverzeichnis

Seite

Tabelle 4-1: Zusammenfassung der Therapieeffekte von Luspatercept 16
Tabelle 4-2: Kriterien für den Ein- und Ausschluss von Studien in die Nutzenbewertung 26
Tabelle 4-3: Subgruppenanalysen der Studie BELIEVE 56
Tabelle 4-4: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 61
Tabelle 4-5: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 62
Tabelle 4-6: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 64
Tabelle 4-7: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 65
Tabelle 4-8: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 66
Tabelle 4-9: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 67
Tabelle 4-10: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 69
Tabelle 4-11: Charakterisierung der Studienpopulationen in der Studie BELIEVE 69
Tabelle 4-12: Analysepopulationen auf Studienebene in der Studie BELIEVE 78
Tabelle 4-13: Therapie- und Studienabbrüche in der Studie BELIEVE 80
Tabelle 4-14: Behandlungsdauer in der Studie BELIEVE 81
Tabelle 4-15: Gesamtbeobachtungsdauer in der Studie BELIEVE 82
Tabelle 4-16: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 84
Tabelle 4-17: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 85
Tabelle 4-18: Operationalisierung des Endpunkts „Mortalität“ 89
Tabelle 4-19: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Mortalität“ in der Studie BELIEVE 90
Tabelle 4-20: Ergebnisse für den Endpunkt „Mortalität“ – Anteil der Todesfälle in Woche 1–48 aus der Studie BELIEVE (Hauptanalyse) 91
Tabelle 4-21: Ergebnisse für den Endpunkt „Mortalität“ – Gesamtüberleben aus der Studie BELIEVE (Zusatzanalyse) 92
Tabelle 4-22: Operationalisierung des Endpunkts „Morbidität – Reduktion der Transfusionslast“ 94
Tabelle 4-23: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Morbidität – Reduktion der Transfusionslast“ in der Studie BELIEVE 96

Tabelle 4-24: Ergebnisse für den Endpunkt „Morbidität – Reduktion der Transfusionslast“ – Anteil der Patient:innen mit einer Reduktion der Transfusionslast in Woche 1–48 aus der Studie BELIEVE (Hauptanalyse) 97

Tabelle 4-25: Ergebnisse für den Endpunkt „Morbidität – Reduktion der Transfusionslast“ – Kumulierte Dauer einer reduzierten Transfusionslast auf Basis des gesamten Behandlungszeitraums bis Studienende aus der Studie BELIEVE (Zusatzanalyse) 98

Tabelle 4-26: Ergebnisse für den Endpunkt „Morbidität – Reduktion der Transfusionslast“ – Änderung der Transfusionslast in Woche 1–48 aus der Studie BELIEVE (Zusatzanalyse) 100

Tabelle 4-27: Ergebnisse für den Endpunkt „Morbidität - Reduktion der Transfusionslast“ – Anteil der Patient:innen mit einer Transfusionsfreiheit über mindestens 6, 8, 12, 16 oder 24 Wochen in Woche 1–48 aus der Studie BELIEVE (Zusatzanalyse) 101

Tabelle 4-28: Ergebnisse für den Endpunkt „Morbidität – Reduktion der Transfusionslast“ – Änderung der Hb-Werte in Woche 1–48 aus der Studie BELIEVE (Zusatzanalyse) 103

Tabelle 4-29: Operationalisierung des Endpunkts „Morbidität – Kontrolle der Eisenüberladung“ (ergänzend dargestellt) 108

Tabelle 4-30: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Morbidität – Kontrolle der Eisenüberladung“ in der Studie BELIEVE (ergänzend dargestellt) 109

Tabelle 4-31: Ergebnisse für den Endpunkt „Morbidität – Kontrolle der Eisenüberladung“ – Mittlere Änderung des s-Ferritin-Spiegels in den 24 Wochen vor Woche 48, 96, 144 und 192 im Vergleich zur Baseline aus der Studie BELIEVE (ergänzend dargestellt) 110

Tabelle 4-32: Operationalisierung des Endpunkts „Lebensqualität gemäß SF-36“ 114

Tabelle 4-33: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Lebensqualität gemäß SF-36“ in der Studie BELIEVE 115

Tabelle 4-34: Ergebnisse für den Endpunkt „Lebensqualität gemäß SF-36“ – Anteil der Patient:innen mit einer bewertungsrelevanten Verbesserung oder Verschlechterung zu Woche 48 aus der Studie BELIEVE (Hauptanalyse) 117

Tabelle 4-35: Operationalisierung des Endpunkts „Lebensqualität gemäß TranQoL“ 120

Tabelle 4-36: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Lebensqualität gemäß TranQoL“ in der Studie BELIEVE 122

Tabelle 4-37: Ergebnisse für den Endpunkt „Lebensqualität gemäß TranQoL“ – Anteil der Patient:innen mit einer bewertungsrelevanten Verbesserung oder Verschlechterung zu Woche 48 aus der Studie BELIEVE (Hauptanalyse) 123

Tabelle 4-38: Operationalisierung des Endpunkts „Sicherheit“ 126

Tabelle 4-39: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Sicherheit“ in der Studie BELIEVE 129

Tabelle 4-40: Ergebnisse für den Endpunkt „Sicherheit“ – Gesamtraten UE in Woche 1–48 aus der Studie BELIEVE (Hauptanalyse) 130

Tabelle 4-41: Ergebnisse für den Endpunkt „Sicherheit“ – Anteil der Patient:innen mit UE von besonderem Interesse in Woche 1–48 aus der Studie BELIEVE (Zusatzanalyse) ... 131

Tabelle 4-42: Ergebnisse für den Endpunkt „Sicherheit“ – Anteil der Patient:innen mit weiteren spezifischen UE in Woche 1–48 aus der Studie BELIEVE (Zusatzanalyse) 132
Tabelle 4-43: Ergebnisse für den Endpunkt „Sicherheit“ – UE auf Ebene der SOC und PT in Woche 1–48, 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 BELIEVE (Zusatzanalyse) 134
Tabelle 4-44: Ergebnisse für den Endpunkt „Sicherheit“ – Anteil der Patient:innen mit Hospitalisierungen in Woche 1–48 aus der Studie BELIEVE (Zusatzanalyse)..... 136
Tabelle 4-45: Ergebnisse für den Endpunkt „Sicherheit“ – Gründe für eine Hospitalisierung aus der Studie BELIEVE (Zusatzanalyse)..... 137
Tabelle 4-46: Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen..... 141
Tabelle 4-47: Ergebnisse des Interaktionstests bzw. Heterogenitätstests der Subgruppenanalysen je Endpunkt 142
Tabelle 4-48: Subgruppenanalysen für den Endpunkt „Lebensqualität gemäß SF-36“ aus der Studie BELIEVE – Anteil der Patient:innen mit einer bewertungsrelevanten Verbesserung der MCS zu Woche 48 145
Tabelle 4-49: Subgruppenanalysen für den Endpunkt „Lebensqualität gemäß TranQoL“ aus der Studie BELIEVE – Anteil der Patient:innen mit einer bewertungsrelevanten Verschlechterung des TranQoL-Gesamtscores zu Woche 48..... 146
Tabelle 4-50: Subgruppenanalysen für den Endpunkt „Sicherheit“ aus der Studie BELIEVE – Anteil der Patient:innen mit jeglichen UE und jeglichen UE auf Ebene von SOC und PT in Woche 1–48..... 147
Tabelle 4-51: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche 150
Tabelle 4-52: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden..... 151
Tabelle 4-53: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>..... 151
Tabelle 4-54: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche 152
Tabelle 4-55: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche..... 152
Tabelle 4-56: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien 154
Tabelle 4-57: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen nicht randomisierten vergleichenden Studien 155
Tabelle 4-58: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>..... 155
Tabelle 4-59: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien 156
Tabelle 4-60: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen 158
Tabelle 4-61: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen..... 158
Tabelle 4-62: Zusammenfassung der Therapieeffekte von Luspatercept 161

Tabelle 4-63: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens 170
Tabelle 4-64 (Anhang): Studiendesign und -methodik für die Studie BELIEVE 194
Tabelle 4-65 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für die Studie BELIEVE 208

Abbildungsverzeichnis

Seite

Abbildung 4-1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel 63
Abbildung 4-2: Übersicht des Studiendesigns der Studie BELIEVE [52]..... 75
Abbildung 4-3: Kaplan-Meier-Kurven zum Gesamtüberleben..... 93
Abbildung 4-4: Line-Plot des mittleren Verlaufs der Hb-Werte..... 104
Abbildung 4-5: Line-Plot der mittleren sFerritin-Spiegel zu Baseline und jeweils in den 24 Wochen des Behandlungszeitraums vor Woche 48, 96, 144 und 192 111
Abbildung 4-6: Line-Plot der mittleren Änderung der SF-36 PCS gegenüber Baseline 118
Abbildung 4-7: Line-Plot der mittleren Änderung der SF-36 MCS gegenüber Baseline 119
Abbildung 4-8: Line-Plot der mittleren Änderung des TranQoL-Gesamtscores gegenüber Baseline 124
Abbildung 4-9: Patientenfluss in der Studie BELIEVE..... 206

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
alloSZT	allogene Stammzelltransplantation
ALT	Alaninaminotransferase
AMIce	Arzneimittel-Informationssystem
ANCOVA	*Analysis of Covariance*
BÄK	Bundesärztekammer
BMI	Body-Mass-Index
BSC	*Best Supportive Care*
CMH	Cochran-Mantel-Haenszel
CONSORT	*Consolidated Standards of Reporting Trials*
CTCAE	*Common Terminology Criteria for Adverse Events*
d. w.	*Dry weight* (Trockengewicht)
DGHO	Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation
DMC	*Data Monitoring Committee*
DXA	*Dual-Energy X-Ray Absorptiometry* (Dual-Röntgen-Absorptiometrie)
ECOG	*Eastern Cooperative Oncology Group*
EG	Europäische Gemeinschaft
EK	Erythrozytenkonzentrat
EMA	*European Medicines Agency*
ERA	Erythrozyten-Reifungs-Aktivator
EU-CTR	*EU Clinical Trials Register*
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
Hb	Hämoglobin
HbE	Hämoglobin E
HbF	Fetales Hämoglobin
HBsAg	*Hepatitis B Virus Surface Antigen* (Hepatitis B-Virus Oberflächenantigen)
HCV	Hepatitis C-Virus
HR	*Hazard Ratio*

Abkürzung	Bedeutung
HRQoL	*Health-Related Quality of Life* (gesundheitsbezogene Lebensqualität)
ICC	*Intra-Class Correlation Coefficient*
ICD	*International Classification of Disease*
ICF	*Informed Consent Form*
ICH	*International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use*
ICTRP	*International Clinical Trials Registry Platform*
IQWiG	Institut für Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
IRT	*Interactive Response Technology*
ITT	*Intention to Treat*
KI	Konfidenzintervall
LIC	*Liver Iron Concentration* (Lebereisenkonzentration)
LPFD	*Last Patient First Dose*
LS	*Least Square* (Methode der kleinsten Quadrate)
Max	Maximum
MCID	*Minimally Clinically Important Difference* (minimale klinische Relevanzschwelle)
MCS	*Mental Component Summary* (psychische Gesundheit)
MDS	Myelodysplastische Syndrome; seit 2022: Myelodysplastische Neoplasien (gemäß WHO-Kriterien)
MedDRA	*Medical Dictionary for Regulatory Activities*
MeSH	*Medical Subject Headings*
MIC	*Myocardial Iron Concentration* (myokardiales Eisen)
Min	Minimum
MMRM	*Mixed Model for Repeated Measures* (gemischtes Modell für wiederholte Messungen)
MRT	Magnetresonanztomographie
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

Abkürzung	Bedeutung
NCI	*National Cancer Institute*
NTDT	*Non-Transfusion-Dependent Beta-Thalassemia*
OR	Odds Ratio
PCS	*Physical Component Summary* (körperliche Gesundheit)
PT	*Preferred Term* (Bevorzugter Begriff)
Q3W	alle 3 Wochen
RCT	*Randomized Controlled Trial*
RD	Risikodifferenz
RNA	Ribonukleinsäure
RR	Relatives Risiko
s. c.	subkutan
SAP	statistischer Analyseplan
SD	*Standard Deviation* (Standardabweichung)
SE	*Standard Error* (Standardfehler)
SF-36	*Short Form (36) Health Survey*
sFerritin	Serum-Ferritin
SGB	Sozialgesetzbuch
SMD	standardisierte Mittelwertdifferenz
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
TDT	*Transfusion-Dependent Beta-Thalassemia*
TIF	*Thalassaemia International Federation*
TranQoL	*Transfusion-Dependent Quality of life*
TREND	*Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Design*
UE	Unerwünschtes Ereignis
UNBL	*Unblinding*
USA	*United States of America*

Abkürzung	Bedeutung
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 für die Behandlung von Anämie, die mit einer transfusionsabhängigen Beta-Thalassämie verbunden ist[1] [1]. Die Bewertung erfolgt auf Basis von Ergebnissen aus randomisierten 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, vorzugsweise als Monotherapie.

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 31. Januar 2023 durch den Ausschuss für Arzneimittel für seltene Leiden (COMP) bestätigt [2]. 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 BELIEVE als einzige relevante randomisierte, kontrollierte Studie (RCT) identifiziert. Als Datenquellen dienen in erster Linie das Protokoll und der Studienbericht der Studie BELIEVE, 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 systematische Literaturrecherche und Studienregistersuche für Luspatercept, um relevante Studien für die Nutzenbewertung zu identifizieren.

[1] Das vorliegende Dossier bezieht sich ausschließlich auf das Anwendungsgebiet der transfusionsabhängigen Beta-Thalassämie. Der vollständige Wortlaut dieses Anwendungsgebietes lautet: „Reblozyl wird bei Erwachsenen angewendet für die Behandlung von Anämie, die mit transfusionsabhängiger und nicht-transfusionsabhängiger Beta-Thalassämie verbunden ist (siehe Abschnitt 5.1).“

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

Für die vorliegende Nutzenbewertung steht mit der Zulassungsstudie BELIEVE 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 BELIEVE getroffen.

Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen

Die vorliegende Nutzenbewertung erfolgt auf Basis der Ergebnisse der randomisierten, kontrollierten Doppelblindstudie BELIEVE, 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 Anämie, die mit einer transfusionsabhängigen Beta-Thalassämie (TDT) verbunden ist, untersucht wurde.

Die Patient:innen mussten entsprechend den Einschlusskriterien unter einer dokumentierten Beta-Thalassämie oder HbE/Beta-Thalassämie leiden. Darüber hinaus mussten Patient:innen in den 24 Wochen vor Randomisierung regelmäßig Transfusionen erhalten haben (definiert als 6 bis 20 EK-Einheiten) und durften in diesem Zeitraum keine transfusionsfreie Periode von > 35 Tagen aufweisen.

Insgesamt wurden 336 Patient:innen in die Studie eingeschlossen und im Verhältnis 2:1 auf die beiden Behandlungsarme Luspatercept + BSC (N = 224) – im Folgenden als „Luspatercept“ bezeichnet – und Placebo + BSC (N = 112) – im Folgenden als „Placebo“ bezeichnet – randomisiert.

Luspatercept wurde entsprechend der Fachinformation in einer Dosierung von 0,80 mg/kg bis maximal 1,25 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 in Kombination mit Eisenchelatoren verstanden, die den derzeitigen Behandlungsstandard im vorliegenden Anwendungsgebiet abbildet.

Die Studie BELIEVE umfasst eine doppelblinde Behandlungsphase von 48 Wochen. Nach Abschluss dieser primären Behandlungsphase konnten Patient:innen nach ärztlichem Ermessen im Rahmen einer optionalen Langzeit-Behandlungsphase bis zur Entblindung der Studie weiterbehandelt werden. Im Anschluss an die Entblindung der Studie folgte eine offene Extensionsphase, in der die Behandlung der Patient:innen im Placebo-Arm gemäß einer Empfehlung des *Data Monitoring Committee* (DMC) ebenfalls auf Luspatercept umgestellt wurde (Crossover zu Luspatercept).

Die Studie begann im Mai 2016 und wurde im Januar 2021 knapp zweieinhalb Jahre nach Beginn der offenen Extensionsphase beendet, wobei verbliebene Teilnehmer:innen zur weiteren Behandlung oder Beobachtung in eine Rollover-Studie mit Luspatercept überführt wurden.

Die Auswertungen im vorliegenden Dossier beruhen auf dem finalen Datenschnitt der Studie BELIEVE (entsprechend der finalen Datenbank nach Studienende). Aufgrund der subjektiven Prüfarztentscheidung über die Weiterbehandlung im Zeitraum nach Woche 48, werden im vorliegenden Dossier für die Bewertung des Zusatznutzens in erster Linie Analysen zum primären Behandlungszeitraum in Woche 1–48 herangezogen (Auswertungen einschließlich der optionalen Langzeit-Behandlungsphase sowie 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 BELIEVE **Endpunkt**	**Luspatercept + BSC vs. Placebo + BSC[(1)]**			**Ausmaß des Zusatznutzens**
	Effektschätzer [95-%-KI]		**p-Wert**	
Mortalität				
Todesfälle (Woche 1–48)	RR = 0,25 [0,01; 4,69][(2)]	↔	0,354[(2)]	Nicht belegt
Morbidität				
Reduktion der Transfusionslast				**Nicht quantifizierbar**
Reduktion um ≥ 33 % in einem beliebigen 24-Wochen-Intervall (Woche 1–48)	RR = 14,01 [4,53; 43,30]	↑	< **0,001**	
Reduktion um ≥ 50 % in einem beliebigen 24-Wochen-Intervall (Woche 1–48)	RR = 16,98 [2,34; 123,10]	↑	**0,005**	
Transfusionsfreiheit (ergänzend dargestellt)				
Transfusionsfreiheit ≥ 8 Wochen (Woche 1–48)	RR = 5,03 [1,20; 21,13]	↑	**0,027**	
Transfusionsfreiheit ≥ 24 Wochen (Woche 1–48)	RR = 7,00 [0,21; 233,34][(2)]	↔	0,277**[(2)]**	
Regulation der Erythropoese (ergänzend dargestellt)				
Änderung der Hb-Werte (g/dl) bis Woche 48	MWD = 0,19 [0,01; 0,36]	↑	**0,041**	
Kontrolle der Eisenüberladung (ergänzend dargestellt)				
Änderung des sFerritin-Spiegels (µg/l) zu Woche 48	MWD = -342,6 [-498,3; -186,9]	↑	< **0,001**	

Studie BELIEVE **Endpunkt**	**Luspatercept + BSC vs. Placebo + BSC[(1)]**			**Ausmaß des Zusatznutzens**
	Effektschätzer [95-%-KI]		**p-Wert**	
Gesundheitsbezogene Lebensqualität[(3)]				
SF-36				Nicht belegt
Körperliches Wohlbefinden (PCS)				
Bewertungsrelevante Verbesserung zu Woche 48[(4)]	RR = 1,21 [0,44; 3,34]	↔	0,714	
Bewertungsrelevante Verschlechterung zu Woche 48[(4)]	RR = 2,00 [0,78; 5,18]	↔	0,151	
Psychisches Wohlbefinden (MCS)				
Bewertungsrelevante Verbesserung zu Woche 48[(4)]	RR = 1,20 [0,52; 2,77]	↔	0,674	
Bewertungsrelevante Verschlechterung zu Woche 48[(4)]	RR = 0,93 [0,49; 1,80]	↔	0,839	
TranQoL				
Gesamtscore				
Bewertungsrelevante Verbesserung zu Woche 48[(4)]	RR = 1,38 [0,61; 3,13]	↔	0,436	
Bewertungsrelevante Verschlechterung zu Woche 48[(4)]	RR = 0,79 [0,40; 1,56]	↔	0,504	
Sicherheit[(5)]				
UE-Hauptkategorien (Woche 1–48)				Nicht belegt
Schwerwiegende UE (SUE)	RR = 2,35 [0,92; 6,00]	↔	0,075	
Schwere UE (CTCAE ≥ 3)	RR = 1,72 [1,02; 2,91]	↓	**0,041**	
Zum Therapieabbruch führende UE	RR = 4,40 [0,56; 34,31]	↔	0,185	
Präspezifizierte UE von besonderem Interesse und weitere spezifische UE (Woche 1–48)				
Prämaligne Erkrankungen	Keine Ereignisse	↔	N.A.	
Malignitäten	Keine Ereignisse	↔	N.A.	
Embolie- und Thromboseereignisse	RR = 1,46 [0,16; 13,69]	↔	0,740	
Knochenschmerzen	RR = 2,63 [1,29; 5,35]	↓	**0,008**	

Finaler Datenschnitt vom 05. Januar 2021.

↑ Signifikanter Effekt zugunsten von Luspatercept;
↔ Kein signifikanter Effekt;
↓ Signifikanter Effekt zuungunsten von Luspatercept

[(1)] BSC umfasste insbesondere die regelmäßige, bedarfsgerechte Transfusionstherapie mit Erythrozytenkonzentraten in Kombination mit einer Eisenchelattherapie.
[(2)] RR aufgrund von Nullzellen nicht berechenbar. Der Schätzer wurde behelfsweise mit einer Behandlungsarm-spezifischen Nullzellkorrektur ohne Berücksichtigung des Stratifizierungsfaktors bestimmt [3, 4].

Studie BELIEVE **Endpunkt**	**Luspatercept + BSC vs. Placebo + BSC[(1)]**		**Ausmaß des Zusatznutzens**
	Effektschätzer [95-%-KI]	**p-Wert**	

[(3)] Lebensqualität wurde auf Basis der HRQoL-Population analysiert, welche alle Studienteilnehmer:innen umfasst, die zu Baseline und zu mindestens einem Zeitpunkt im Studienverlauf eine Erhebung aufwiesen.
[(4)] Eine bewertungsrelevante Verbesserung/Verschlechterung entspricht einer Responseschwelle von 15 % der Skalenspannweite.
[(5)] 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.

BSC: *Best Supportive Care*; CTCAE: *Common Terminology Criteria for Adverse Events*; EK: Erythrozytenkonzentrat; Hb: Hämoglobin; HRQoL: *Health-Related Quality of Life* (gesundheitsbezogene Lebensqualität); KI: Konfidenzintervall; MCS: *Mental Component Summary* (psychische Gesundheit); MWD: Mittelwertdifferenz; N.A.: nicht angegeben, nicht erreicht oder nicht berechnet; PCS: *Physical Component Summary* (körperliche Gesundheit); RR: Relatives Risiko; SF-36: *Short Form (36) Health Survey*; sFerritin: Serum-Ferritin; SUE: Schwerwiegendes UE; TranQoL: *Transfusion-dependent Quality of Life*; UE: Unerwünschtes Ereignis

Bezogen auf die einzelnen Endpunktkategorien ist das Ausmaß des Zusatznutzens für Luspatercept zur Behandlung von erwachsenen Patient:innen mit Anämie, die mit transfusionsabhängiger Beta-Thalassämie verbunden ist, maßgeblich wie folgt begründet:

Mortalität

In der primären Studienphase bis Woche 48 verstarb nur ein Patient bzw. eine Patientin (im Placebo-Arm). Ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Behandlungsarmen lag somit nicht vor. Eine Analyse des Gesamtüberlebens unter Berücksichtigung des gesamten Studienverlaufs bestätigt dieses Ergebnis.

Für die Endpunktkategorie Mortalität ist ein Zusatznutzen von Luspatercept gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT) somit nicht belegt.

Morbidität

In der Endpunktkategorie Morbidität wird der Zusatznutzen anhand des patientenrelevanten Endpunkts *Reduktion der Transfusionslast* bewertet. Das Erreichen einer Transfusionsfreiheit sowie klinisch relevante Parameter der Anämie (Hb-Werte) und Eisenüberladung (sFerritin), die im vorliegenden Anwendungsgebiet einen besonderen Stellenwert haben, werden ebenfalls ergänzend berichtet.

Reduktion der Transfusionslast, Erreichen einer Transfusionsfreiheit und Stabilisierung der Hb-Werte

In der Studie BELIEVE waren für die Reduktion der Transfusionslast mit den Schwellenwerten 33 % und 50 % zwei verschiedene Responsekriterien präspezifiziert. Für die vorliegende Bewertung werden sowohl die Reduktion der Transfusionslast um 33 % als auch die Reduktion um 50 % als spürbare patientenrelevante Verbesserung betrachtet. Für beide Responsekriterien zeigte sich während der primären Behandlungsphase bis Woche 48 jeweils ein eindeutiger und statistisch signifikanter Vorteil:

- Eine um ≥ 33 % reduzierte Transfusionslast über 24 Wochen in der primären Behandlungsphase gegenüber den 24 Wochen vor Therapiebeginn erreichten 37,5 % der Patient:innen im Luspatercept-Arm und 2,7 % der Patient:innen im Placebo-Arm (RR [95-%-KI]: 14,01 [4,53; 43,30]; < 0,001).

- Eine um ≥ 50 % reduzierte Transfusionslast über 24 Wochen in der primären Behandlungsphase gegenüber den 24 Wochen vor Therapiebeginn erreichten 15,2 % der Patient:innen im Luspatercept-Arm und 0,9 % der Patient:innen im Placebo-Arm (RR [95-%-KI]: 16,98 [2,34; 123,10]; p = 0,005).

Zusätzliche Analysen zur kumulierten Dauer des Ansprechens über den gesamten Behandlungszeitraum bis Studienende zeigen zudem die Langfristigkeit der Reduktion der Transfusionslast durch eine Luspatercept-Therapie.

Die Vorteile in Bezug auf die Reduktion der Transfusionslast gingen unter Luspatercept mit einer Stabilisierung der Hb-Werte gegenüber dem Ausgangswert einher. Im Behandlungszeitraum bis Woche 48 ergab sich im Mittel unter Luspatercept gegenüber Placebo eine signifikante Verbesserung der durchschnittlichen Hb-Werte (Mittlere Differenz [95-%-KI]: 0,19 [0,01; 0,36] g/dl; p = 0,041). Im langfristigen Behandlungsverlauf lagen die mittleren Hb-Werte im Luspatercept-Arm durchgängig mindestens auf dem Niveau des Ausgangswerts.

Die Reduktion der Transfusionslast und Stabilisierung der Hb-Werte 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 Reduktion der Transfusionslast für die Patient:innen nicht nur eine Reduktion des Risikos von teils schwerwiegenden transfusionsbedingten Nebenwirkungen, sondern führt darüber hinaus auch zu einer Verminderung von Belastungen und potenziellen Folgekomplikationen infolge einer weiteren Eisenüberladung (Vermeidung einer sekundären Hämosiderose).

- Zweitens werden bei gleichzeitiger Reduktion der Transfusionslast die Hb-Werte der Patient:innen aufgrund der verbesserten Erythropoese stabilisiert. Durch diese verbesserte Kontrolle der Anämie können entsprechende Symptome verhindert und eine Erhaltung der Lebensqualität der Patient:innen ermöglicht werden.

- Drittens gehen die Reduktion der Transfusionslast und die verbesserte Kontrolle der Anämie für die Patient:innen auch mit einer psychosozialen Entlastung sowie einem spürbaren Zeitgewinn einher: Die Patient:innen können ihren Alltag wieder selbstbestimmter und flexibler gestalten und gewinnen an Autonomie.

Zusätzlich zur Reduktion der Transfusionslast konnte ein signifikant höherer Anteil der Patient:innen unter der Therapie mit Luspatercept (8,9 %) verglichen mit Placebo (1,8 %) auch eine vorübergehende Transfusionsfreiheit über mindestens 8 Wochen aufrechterhalten. Eine

Transfusionsfreiheit über mindestens 24 Wochen konnte dagegen nur in Ausnahmefällen erreicht werden. Im primären Behandlungszeitraum bis Woche 48 blieben 1,8 % der Patient:innen im Luspatercept-Arm über eine Phase von mindestens 24 Wochen transfusionsfrei, während dies im Placebo-Arm bei keiner Patientin bzw. keinem Patienten der Fall war. TDT-Patient:innen sind ein Leben lang auf regelmäßige Bluttransfusionen angewiesen. Das Erreichen einer langfristigen Transfusionsfreiheit ist im Kontext dieser genetisch bedingten Erkrankung überwiegend nicht realistisch.

Für die Beta-Thalassämie-Patient:innen im vorliegenden Anwendungsgebiet ist daher die Reduktion der Transfusionslast als entscheidendes Therapieziel zu betrachten und stellt eine spürbare und patientenrelevante Verbesserung dar. Signifikante Effekte bei diesem Endpunkt sind deshalb geeignet, um im vorliegenden Anwendungsgebiet einen Zusatznutzen zu begründen. Die Relevanz einer langfristigen bzw. 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 [5-7].

Neben den patientenrelevanten Vorteilen, die sich aus einer Reduktion der Transfusionslast 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 [8, 9]. 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 eine spürbare und langfristige Reduktion der Transfusionslast bis hin zu einer vorübergehenden Transfusionsfreiheit bei gleichzeitiger Stabilisierung der Hb-Werte, wodurch sich wichtige klinisch relevante und für die Patient:innen bedeutende und spürbare Verbesserungen ihres Zustands ergeben.

Kontrolle der Eisenüberladung (ergänzend dargestellt)

Unter Luspatercept zeigte sich zu Woche 48 bezogen auf die vorhergehenden 24 Wochen der Behandlungsphase eine klinisch relevante und im Vergleich zu Placebo statistisch signifikante Reduktion des sFerritin-Spiegels (mittlere Differenz [95-%-KI]: -342,6 [-498,3; -186,9] µg/l; $p < 0,001$). In Bezug auf den Bedarf an Eisenchelatoren ergaben sich keine Unterschiede zwischen den Studienarmen (vgl. Anhang 4-G).

Die Eisenüberladung stellt eine relevante Komplikation bei Patient:innen mit Beta-Thalassämie dar, die einerseits durch die Pathophysiologie der Erkrankung begünstigt wird und andererseits durch die lebenslange Transfusionstherapie mit EK und des darin enthaltenen Eisens maßgeblich bedingt ist. Die zunehmende Eisenüberladung des Organismus führt schließlich zur toxischen Ablagerung von überschüssigem Eisen in verschiedenen Organen, insbesondere in Herz, Leber und endokrinen Organen, und den damit verbundenen, teils schwerwiegenden Komplikationen. Eine Reduktion der Eisenüberladung kann sowohl durch die Reduktion der Transfusionslast als auch durch die Korrektur des Erythrozyten-Reifungs-Defekts, der eine Verbesserung des Eisenstoffwechsels bedingt, erreicht werden. Der sFerritin-Spiegel der Patient:innen ermöglicht eine Abschätzung ihres Eisenhaushalts und wird zur Therapiesteuerung der Eisenchelatoren herangezogen.

Die vorliegenden Ergebnisse zum sFerritin-Spiegel weisen auf einen einsetzenden positiven Effekt der reduzierten Transfusionslast auf die Eisenüberladung der Patient:innen hin, wodurch wiederum eine langfristige Reduktion des Risikos von Siderose-bedingten Organschäden zu erwarten ist.

Fazit Morbidität

Zusammengenommen führt die Behandlung mit Luspatercept im Vergleich zur zVT zu bedeutenden Vorteilen in Bezug auf die Reduktion der Transfusionslast, bis hin zu einer vorübergehenden Transfusionsfreiheit, in Verbindung mit einer anhaltenden Stabilisierung der Hb-Werte sowie einer klinisch relevanten Reduktion und Kontrolle der Eisenüberladung. Trotz dieser deutlichen Vorteile wird der **Zusatznutzen von Luspatercept in der Endpunktkategorie Morbidität** gegenüber der zVT in Anbetracht des Umstands, dass eine langfristige Transfusionsfreiheit im Sinne des G-BA (d. h. über mindestens 24 Wochen) im vorliegenden Anwendungsgebiet auch mit Luspatercept nur in Ausnahmefällen erreicht werden konnte, als **nicht quantifizierbar** eingestuft.

Lebensqualität

Die Lebensqualität wurde in der Studie BELIEVE anhand eines generischen Fragebogens (SF-36) und eines krankheitsspezifischen Fragebogens (TranQoL) erhoben.

Insgesamt ergaben sich bei den Ergebnissen für beide Fragebögen jeweils keine Unterschiede zwischen den Studienarmen. Auch zeigten sich in beiden Armen keine erkennbaren Veränderungen im mittleren Verlauf der Lebensqualität.

Die durch die ineffektive Erythropoese bedingte Anämie kann die Lebensqualität von Beta-Thalassämie-Patient:innen maßgeblich beeinträchtigen [10-13]. Die Aufrechterhaltung oder Verbesserung der Lebensqualität ist im vorliegenden Anwendungsgebiet daher ein wichtiges Therapieziel. Unter Luspatercept wurde das Therapieziel, die Lebensqualität aufrecht zu erhalten, bei gleichzeitiger Reduktion der Transfusionslast, erreicht.

Für die Endpunktkategorie Lebensqualität ist ein Zusatznutzen von Luspatercept gegenüber der zVT nicht belegt.

Sicherheit

Bei der Gesamtrate der UE, der schwerwiegenden UE (SUE) und zum Therapieabbruch führenden UE zeigten sich jeweils keine Unterschiede zwischen den Studienarmen. Allerdings ergab sich unter der Therapie mit Luspatercept im Vergleich zu Placebo ein signifikant höheres Risiko für schwere UE (RR [95-%-KI]: 1,72 [1,02; 2,91]; p = 0,041). Im Luspatercept-Arm wiesen 23,8 % der Patient:innen ein schweres UE auf, während es im Placebo-Arm 13,8 % der Patient:innen waren.

Als präspezifizierte UE-Kategorien wurden in der Studie BELIEVE prämaligne Erkrankungen und Malignitäten (UE von besonderem Interesse) sowie Embolie- und Thromboseereignisse und Knochenschmerzen betrachtet. Mit Ausnahme der Knochenschmerzen ergaben sich bei diesen UE keine Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen. Das Risiko für Knochenschmerzen (definiert durch den PT Knochenschmerzen) war unter Luspatercept im Vergleich zu Placebo signifikant höher (RR [95-%-KI]: 2,63 [1,29; 5,35]; p = 0,008). Im Luspatercept-Arm wiesen 19,3 % der Patient:innen Knochenschmerzen auf, während es im Placebo-Arm 7,3 % der Patient:innen waren.

Knochenschmerzen sind für Luspatercept bekannte unerwünschte Arzneimittelwirkungen und entsprechend in der Fachinformation von Reblozyl® aufgeführt [1]. Das höhere Risiko für Knochenschmerzen unter Luspatercept ist auf die ersten 3 Monate begrenzt. In der klinischen Praxis sind die anfänglichen Knochenschmerzen, sofern erforderlich, mit Analgetika gut therapierbar. Das zeitlich begrenzte Auftreten von Knochenschmerzen deutet auf eine verstärkte Knochenmarksaktivität (Stimulation der Erythropoese), d. h. auf die gewünschte Wirkung von Luspatercept, hin.

Auf Ebene der SOC und PT zeigten sich Unterschiede zwischen Luspatercept und Placebo darüber hinaus ausschließlich für UE der SOC „Untersuchungen“ und UE der SOC „Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems“ (jeweils zuungunsten von Luspatercept). Bei schweren und schwerwiegenden UE ergaben sich auf Ebene der SOC und PT keine Unterschiede zwischen den Studienarmen.

Fazit Sicherheit

In der vorliegenden Studie ergaben sich in Bezug auf unerwünschte Ereignisse unter der Therapie mit Luspatercept Nachteile bei spezifischen UE, insbesondere Knochenschmerzen, sowie bei der Gesamtrate der schweren UE. Da in der Studie mit Luspatercept eine aktiv wirksame Substanz im Vergleich zu Placebo, zusätzlich zu BSC in beiden Armen, untersucht wurde, war unter Luspatercept mit einer höheren Inzidenz von UE zu rechnen. Das Ausmaß des Unterschieds bei den schweren UE ist als gering einzustufen. Insgesamt führten die unerwünschten Ereignisse weder zu einer relevanten Einschränkung der Therapie mit Luspatercept noch zu einer erkennbaren Beeinträchtigung der Lebensqualität der Patient:innen.

Zusammenfassend ergibt sich für Luspatercept ein annehmbares Sicherheits- und Verträglichkeitsprofil mit erwartbaren Unterschieden im Vergleich zu Placebo. Ein Zusatznutzen in der Endpunktkategorie Sicherheit ist somit nicht belegt; auch die Ableitung eines geringeren Nutzens wird nicht als gerechtfertigt betrachtet.

Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen

Die Beta-Thalassämie ist eine seltene, erblich bedingte, hämatologische Erkrankung 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 der Komplikationen steht die chronische Anämie, die wiederum mit klinischer Morbidität, Eisenüberladung und vielfältigen Organschäden für TDT-Patient:innen verbunden ist. Unbehandelt kommt es bei diesen Patient:innen, deren Erkrankung sich bereits im Kindesalter manifestiert, zu langfristigen klinischen Komplikationen, welche letztendlich zum frühzeitigen Tod führen können.

Vor der Markteinführung von Luspatercept stand Beta-Thalassämie-Patient:innen als einzige zugelassene Therapieoption die supportive Transfusionstherapie mit EK in Kombination mit Eisenchelatoren zur Verfügung. Diese kann den Mangel an körpereigenen reifen Erythrozyten allerdings nur temporär kompensieren, den Hb-Wert transient erhöhen und die Symptomatik der Anämie vorübergehend mildern, jedoch den Erythrozyten-Reifungs-Defekt sowie die ineffektive Erythropoese nicht korrigieren, was sich negativ auf das Befinden der Patient:innen auswirken kann. Darüber hinaus kann eine dauerhafte Transfusionstherapie mit EK mit akuten Nebenwirkungen und insbesondere mit langfristigen Folgekomplikationen für die Patient:innen einhergehen, insbesondere der sekundären Eisenüberladung, die trotz Eisenchelattherapie oftmals nur unzureichend kontrolliert werden kann und maßgeblich zur Morbidität und Mortalität beiträgt.

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 [8, 9].

Die Therapie mit Luspatercept, als erster Vertreter der neuen Wirkstoffklasse der **Erythrozyten-Reifungs-Aktivatoren** (ERA), stellt damit die erste aktive, medikamentöse Therapie zur Behandlung der Anämie bei Erwachsenen mit transfusionsabhängiger Beta-Thalassämie dar. Luspatercept adressiert gezielt den der Anämie zugrundeliegenden Erythrozyten-Reifungs-Defekt und führt somit zu einer langfristigen Stabilisierung der Hb-Werte und Kontrolle der Anämie, wodurch insbesondere Transfusionen eingespart 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 transfusionsabhängiger Beta-Thalassämie-Patient:innen spiegelt sich zudem in der Empfehlung aktueller Leitlinien im Anwendungsgebiet wider [14].

Die Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und Zusatznutzen von Luspatercept beruhen auf der doppelblinden randomisiert kontrollierten Zulassungsstudie BELIEVE. Gemäß § 5 Absatz 6 des 5. Kapitels der VerfO entspricht die Studie BELIEVE 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 transfusionsabhängiger Beta-Thalassämie relevant:

- Signifikante Vorteile in Hinblick auf eine spürbare und langfristige **Reduktion des Bedarfs an EK-Transfusionen** bis hin zu einer vorübergehenden Transfusionsfreiheit.

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

- Eine Verbesserung und Regulierung der Erythropoese, einhergehend mit einer **langfristigen Stabilisierung der Hb-Werte** sowie einer stabilen **Aufrechterhaltung der Lebensqualität** bei gleichzeitiger Reduktion der Transfusionslast.

- Ein annehmbares Sicherheits- und Verträglichkeitsprofil.

In der Gesamtschau zeigt sich durch Luspatercept eine deutliche Verbesserung des therapierelevanten Nutzens, begründet in signifikanten und spürbaren Behandlungsunterschieden, insbesondere im Erreichen einer Reduktion der Transfusionslast über klinisch- und patientenrelevante Zeiträume bis hin zu einer vorübergehenden Transfusionsfreiheit unter einer stabilen Aufrechterhaltung der Lebensqualität.

Insgesamt ergibt sich für die Behandlung von erwachsenen Patient:innen mit Anämie, die mit einer transfusionsabhängigen Beta-Thalassämie verbunden ist, auf Basis der Ergebnisse der Studie BELIEVE ein **Hinweis auf einen nicht quantifizierbaren 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 für die Behandlung von Anämie, die mit einer transfusionsabhängigen Beta-Thalassämie verbunden ist [1]. 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, vorzugsweise als Monotherapie.

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 31. Januar 2023 durch den Ausschuss für Arzneimittel für seltene Leiden (COMP) bestätigt [2]. 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 zur 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 Anämie, die mit transfusionsabhängiger Beta-Thalassämie verbunden ist	A1 Population nicht wie in E1 definiert (d. h. Patienten-population, die nicht der Zulassung von Luspatercept entspricht)
2 Intervention	E2 Luspatercept gemäß Fachinformation [1]	A2 Intervention nicht wie in E2 definiert
3 Vergleichstherapie	E3 Bedarfsgerechte Transfusionstherapie mit Erythrozytenkonzentraten in Kombination mit einer Chelattherapie gemäß der Zulassung, vorzugsweise als Monotherapie	A3 Die Vergleichstherapie entspricht nicht der zVT

Selektionskriterien	Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien
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*; EU-CTR: *EU Clinical Trials Register;* ICTRP: *International Clinical Trials Registry Platform Search Portal*; RCT: *Randomized Controlled Trial*; zVT: zweckmäßige Vergleichstherapie

Die Fragestellung der vorliegenden Nutzenbewertung bezieht sich auf das gemäß Zulassung definierte Anwendungsgebiet von Luspatercept bei Erwachsenen für die Behandlung von Anämie, die mit transfusionsabhängiger Beta-Thalassämie verbunden ist. Die Selektionskriterien wurden dementsprechend gewählt.

Das Selektionskriterium 1 (Patientenpopulation) definiert die relevante Patientenpopulation gemäß der Zulassung von Luspatercept im vorliegenden Anwendungsgebiet [1]. Die zu untersuchende Intervention (Selektionskriterium 2) ist Luspatercept in der zugelassenen Darreichungsform und Dosierung [1]. 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 A 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 04. 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 Ausschluss-kriterien 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 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.

[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

Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben.

Die Internetseite des G-BA wurde am 04. April 2023 nach der Intervention („Luspatercept“), Indikation („β-Thalassämie“, „beta-Thalassämie“ und „beta Thalassämie“) sowie den Studiennamen und -nummern („BELIEVE“, „NCT02604433“, „ACE-536-B-THAL-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):

A: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Studienebene

– 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

B: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Endpunktebene

– 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 Verzerrungspotenzials

Die Bewertung des Verzerrungspotenzials 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 Verzerrungspotenzial 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 Verzerrungspotenzial auf Studienebene ist davon auszugehen, dass auch die Endpunkte hoch verzerrt sind, sodass auch hier eine Einstufung des Verzerrungspotenzials als „hoch“ vorgenommen wurde. (In Ausnahmen kann das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene aber auch trotz hoher Verzerrung auf Studieneben „niedrig“ sein; solche Fälle bedürfen einer entsprechenden Begründung.)

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

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

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

Eine detaillierte Bewertung der Verzerrungspotenziale 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.

Die Darstellung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien 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.

[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.

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 BELIEVE 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 BELIEVE wurde Luspatercept im Vergleich zu Placebo ergänzt durch *Best Supportive Care* (BSC) bei Erwachsenen für die Behandlung von Anämie, die mit transfusionsabhängiger Beta-Thalassämie verbunden ist, 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 (Stratifizierungsfaktor)

- **Erkrankungscharakteristika:**
  - Beta-Thalassämie-Diagnose zu Baseline (Beta-Thalassämie, HbE/Beta-Thal, Beta-Thalassämie kombiniert mit Alpha-Thalassämie)
  - Beta-Thalassämie-Genotyp (β^0/β^0, Nicht β^0/β^0)
  - Alter bei Beginn regelmäßiger Transfusionen
  - Transfusionslast zu Baseline (bezogen auf die letzten 12 Wochen und bezogen auf die letzten 24 Wochen vor Therapiebeginn)
  - Prätransfusions-Hb zu Baseline (bezogen auf die 24 Wochen vor Therapiebeginn)
  - *Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG) Performance-Status zu Baseline
  - Vorhergehende Splenektomie
  - Lebereisenkonzentration (*Liver Iron Concentration* [LIC]) zu Baseline (gemessen mittels Magnetresonanztomographie [MRT])
  - Myokardiales Eisen (*Myocardial Iron Concentration* [MIC]) zu Baseline (gemessen mittels MRT)
  - Vorherige Therapie mit Eisenchelatoren

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“ [15].

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

- **Mortalität**
  - Todesfälle
- **Morbidität**
  - Reduktion der Transfusionslast

- **Lebensqualität**
    - Gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß *36-Item Short Form Health Survey* (SF-36)
    - Krankheitsspezifische Lebensqualität gemäß *Transfusion-dependent Quality of Life* (TranQoL)
- **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 und zu Hospitalisierungen dargestellt.

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

Mortalität

Patientenrelevanz

Bei der vorliegenden Indikation handelt es sich um eine erblich bedingte Erkrankung. In früheren Jahren verstarben unbehandelte Patient:innen mit schwerer symptomatischer Ausprägung (*Beta-Thalassaemia major*, schwere, transfusionsabhängige *Beta-Thalassaemia intermedia* und HbE/Beta-Thalassämie) in der frühen Kindheit. Durch die heutzutage zumeist frühe Diagnostik und damit einhergehende Transfusionstherapie wird dies jedoch kaum noch beobachtet [14, 16]. Weiterhin konnte die Lebenserwartung der transfusionsabhängigen Beta-Thalassämie-Patient:innen in den letzten Jahren mit der Einführung der Eisenchelattherapie gesteigert werden, da der Einsatz von Eisenchelatoren die mit der Transfusionstherapie einhergehende Siderose-bedingte Mortalität deutlich senken kann [10, 11, 16-19]. Oftmals gelingt es jedoch trotz der derzeitigen Möglichkeiten dennoch nicht, die Komplikationen der sekundären Eisenüberladung vollständig zu vermeiden bzw. diese ausreichend zu kontrollieren. In Deutschland ist basierend auf der verbesserten Behandlungssituation davon auszugehen, dass immer mehr Beta-Thalassämie-Patient:innen das Rentenalter erreichen werden [20]. Daher liegt bei Patient:innen mit transfusionsabhängiger Beta-Thalassämie der primäre Therapiefokus auf einer *aktiven* Förderung der Erythropoese und damit einhergehenden Kontrolle der Anämie, Reduktion der Transfusionslast und der damit verbundenen Reduktion des Risikos für Nebenwirkungen und Folgekomplikationen durch Transfusionen, insbesondere der Siderose-bedingten Morbidität und Mortalität. Mortalität ist allgemein als patientenrelevanter Endpunkt anerkannt. Die Patientenrelevanz wurde zudem vom G-BA im Beratungsgespräch zu Luspatercept bestätigt [21].

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

Ergänzend wird das Gesamtüberleben unter Einbezug des Behandlungszeitraums bis zur Entblindung und bis Studienende dargestellt (vgl. Abschnitt 4.2.5.4).

Morbidität

Reduktion der Transfusionslast

Patientenrelevanz

Unter der Transfusionslast wird die Anzahl der transfundierten EK-Einheiten innerhalb eines definierten Zeitintervalls verstanden.

Das Kernmerkmal schwerer Formen der Beta-Thalassämie (wenig bzw. keine Restaktivität der Beta-Globin-Genexpression) ist ein Erythrozyten-Reifungs-Defekt und infolgedessen eine ineffektive Erythropoese, die eine schwere, chronische Anämie mit Folgekomplikationen auslöst. Durch die Transfusionstherapie wird zwar ein frühzeitiger Tod verhindert und die Erkrankung in einen chronischen Zustand überführt, jedoch birgt die Transfusionstherapie gleichzeitig das Risiko teils schwerwiegender akuter und langfristiger Folgekomplikationen und ermöglicht keine stabile Kontrolle der Anämie. Zu den möglichen klinischen Komplikationen zählen sowohl akute, z. B. schwere allergische und hämolytische Reaktionen, als auch verzögert einsetzende Reaktionen, wie bspw. eine Alloimmunität, in vielen Fällen kombiniert mit einer Autoimmunhämolyse, sowie die sekundäre Eisenüberladung. Die zunehmende Eisenüberladung des Organismus durch den additiven Effekt der primären und sekundären Hämosiderose führt langfristig zur toxischen Ablagerung von überschüssigem Eisen in verschiedenen Organen, insbesondere im Herzen, in der Leber und in endokrinen Organen, und zu damit verbundenen, teils schwerwiegenden Komplikationen (z. B. Kardiomyopathien, Stoffwechselerkrankungen wie Diabetes mellitus oder Leberschäden) [10, 22, 23]. In der Folge ist eine Eiseneliminationstherapie (= Chelattherapie) erforderlich, die die Patient:innen aufgrund der notwendigen Adhärenz – je nach eingesetztem Medikament – bereits in ihrer Durchführung erheblich belasten kann, aber auch mit dem Risiko von Nebenwirkungen der Chelatbildner assoziiert ist und die Notwendigkeit zusätzlicher Verlaufsuntersuchungen zu deren Detektion oder Ausschluss begründet. Zu den möglichen Risiken einer Eisenchelattherapie gehören Nierenschäden, Hepatopathien, Neutropenie, unangenehme Hautreizungen sowie Okulo- und Ototoxizität [14, 24-26]. Zudem sind gastrointestinale Nebenwirkungen wie Übelkeit, Erbrechen, Durchfall und Bauchschmerzen häufig und vermindern die Therapieadhärenz der Patient:innen. Trotz Eisenchelattherapie und Überwachung des Gesamtkörpereisens lassen sich Organmanifestationen (v. a. in Herz, Leber und endokrinen Organen) der Hämosiderose oft-

mals nicht vermeiden und ziehen langfristig organbezogene therapeutische Maßnahmen nach sich [10, 11, 14, 27, 28]. Damit trägt die sekundäre Hämosiderose wesentlich zur Morbidität der Patient:innen bei. Zudem stellen insbesondere kardiale Komplikationen infolge der sekundären Hämosiderose Hauptursachen der gesteigerten Mortalität von Beta-Thalassämie-Patient:innen dar [16, 27, 29]. Vorteilhafter als die Verminderung der Folgen der sekundären Eisenüberladung durch die Eisenchelattherapie ist daher die Reduktion der EK-Transfusionen selbst.

Weiterhin geht eine Transfusionstherapie mit erheblichen psychosozialen und zeitlichen Belastungen für Patient:innen einher und stellt insgesamt nur eine unzureichende therapeutische Maßnahme dar [11].

Durch die chronische Transfusionsabhängigkeit ist davon auszugehen, dass das Risiko für Transfusionskomplikationen und -nebenwirkungen bei Patient:innen mit TDT latent erhöht ist. Diese Patient:innen beginnen bereits im Kindesalter mit der chronischen Transfusionstherapie, so dass das Risiko für Komplikationen, Unverträglichkeiten und Nebenwirkungen lebenslang stetig ansteigt.

Eine Reduktion der Transfusionslast stellt für Patient:innen mit Anämie, die mit einer transfusionsabhängigen Beta-Thalassämie verbunden ist, somit das wichtigste und ein für die Patient:innen unmittelbar spürbares Therapieziel dar.

Das Erreichen einer dauerhaften Transfusionsfreiheit ist aufgrund des angeborenen Defekts im Beta-Globin-Gen, welcher die Hauptursache für die ineffektive Erythropoese bei Beta-Thalassämie darstellt, einer Heilung gleichzusetzen. Dies ist potentiell nur durch eine alloSZT sowie daraus abgeleitete Verfahren (z. B. perspektivische Gentherapien) zu erreichen. Diese potentiell kurativen Ansätze kommen für Patient:innen im vorliegenden Anwendungsgebiet nicht oder nicht mehr infrage.

Transfusionsabhängige Beta-Thalassämie-Patient:innen benötigen regelmäßig, i. d. R. alle zwei bis vier Wochen, EK-Transfusionen. Bereits das Erreichen einer Transfusionsfreiheit über mindestens acht Wochen (entsprechend einer Verdopplung bis Vervierfachung des Transfusionsintervalls) bedeutet für die Patient:innen daher eine spürbare Erleichterung und mindert das Risiko transfusionsbedingter Komplikationen.

Die Bundesärztekammer (BÄK) weist sowohl in ihrer Querschnitts-Leitlinie zur Therapie mit Blutkomponenten und Plasmaderivaten als auch in der Richtlinie Hämotherapie auf die Relevanz eines restriktiven Einsatzes von EK-Transfusionen hin. Vor jeder Substitutionsbehandlung mit Blutprodukten sollte die Möglichkeit anderer Maßnahmen zur Behebung chronischer oder akuter Mangelzustände geprüft und solche gegebenenfalls bevorzugt eingesetzt werden [8, 9]. Diese Handlungsanweisungen betonen nochmals die äußerste Relevanz der Vermeidung und Verminderung von EK-Transfusionen.

Insgesamt stellt insbesondere die Reduktion der Transfusionslast im vorliegenden Anwendungsgebiet somit ein patientenrelevantes Therapieziel dar, das Nebenwirkungen,

Folgekomplikationen und Belastungen der Transfusionstherapie auch langfristig minimieren kann. So werden proportional zur Reduktion der Transfusionslast auch die Risiken der Transfusionstherapie und sekundären Eisenüberladung sowie die Nebenwirkungen der Eisenchelattherapie, durch eine mögliche Reduktion der Einnahme von Eisenchelatoren, vermindert. Insbesondere vor dem chronischen Hintergrund der Erkrankung ist dies für Patient:innen langfristig von großer Bedeutung.

Validität und Operationalisierung

Für die vorliegende Bewertung werden sowohl eine Reduktion der Transfusionslast um mindestens 33 % als auch eine Reduktion der Transfusionslast um mindestens 50 % als patientenrelevant betrachtet. Beide Schwellenwerte waren im Protokoll der Studie BELIEVE präspezifiziert und bedeuten für die Patient:innen eine wichtige und spürbare Verbesserung. Der Effekt auf die Eisenüberladung ist umso stärker, je mehr EK-Einheiten eingespart werden, sodass die Patient:innen, neben einer Reduktion um mindestens ein Drittel (33 %), insbesondere von einer Halbierung der Transfusionslast (entsprechend der Reduktion der Transfusionslast um mindestens 50 %) profitieren.

Die Auswertung erfolgt anhand von Responderanalysen hinsichtlich der Patient:innen, die eine entsprechende Reduktion der Transfusionslast (≥ 33 % bzw. ≥ 50 %) über ein beliebiges 24-Wochen-Intervall im Behandlungszeitraum bis einschließlich Woche 48 erreichten, wobei die Reduktion als Differenz zur Baseline-Transfusionslast ermittelt wurde. Als Baseline-Wert wird die Transfusionslast in den 24 Wochen vor Therapiebeginn betrachtet. Zur Quantifizierung des Behandlungseffekts wird das unter Berücksichtigung des für die Randomisierung verwendeten Stratifizierungsfaktors mittels Mantel-Haenszel-Methode geschätzte relative Risiko herangezogen.

Ergänzend werden unter anderem Responderanalysen zur Reduktion der Transfusionslast basierend auf dem Behandlungszeitraum bis zur Entblindung sowie über den gesamten Behandlungszeitraum bis zum Studienende, Responderanalysen zum Erreichen einer Transfusionsfreiheit und Auswertungen zur mittleren Veränderung der Hb-Werte dargestellt. Details zu allen Zusatzanalysen werden in Abschnitt 4.2.5.4 beschrieben.

Kontrolle der Eisenüberladung (ergänzend dargestellt)

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

Klinische Relevanz

Die erhöhte Eisenaufnahme bei transfusionsabhängigen Beta-Thalassämie-Patient:innen, bedingt durch die ineffektive Erythropoese infolge der Beta-Thalassämie und die regelmäßigen EK-Transfusionen, 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) [29-31]. Um einer Eisenüberladung adäquat entgegen zu wirken, werden transfusionsabhängige Beta-Thalassämie-Patient:innen i. d. R. begleitend zur Transfusionstherapie mit einer Eisenchelattherapie behandelt [11, 14, 27]. Auch in der Studie BELIEVE wurde eine bedarfsgerechte Eisenchelattherapie im Rahmen der BSC in beiden Studienarmen sichergestellt, so dass Symptome einer Eisenüberladung nicht zu erwarten waren. Die Bewertung der Eisenüberladung wird anhand des klinisch relevanten Laborparameters sFerritin vorgenommen, der auch in der klinischen Praxis zur Verlaufskontrolle des Eisenhaushalts bei Patient:innen mit transfusionsabhängiger Beta-Thalassämie empfohlen und verwendet wird [11, 14, 27].

Operationalisierung

Die Kontrolle der Eisenüberladung wird anhand des sFerritin-Spiegels bewertet. Im Dossier wird jeweils die mittlere Änderung des sFerritin-Spiegels in den 24 Wochen des Behandlungszeitraums vor Woche 48, 96, 144 und 192 gegenüber dem Baseline-Wert (= durchschnittlicher sFerritin-Spiegel vor Therapiebeginn) dargestellt. Die Auswertung der Änderung des sFerritin-Spiegels erfolgt mittels ANCOVA, wobei eine Adjustierung für den Baseline-Wert sowie den für die Randomisierung verwendeten Stratifizierungsfaktor vorgenommen wird. Zur Quantifizierung des Gruppenunterschieds wird die adjustierte Mittelwertdifferenz sowie der entsprechende Schätzer von Hedges' g betrachtet.

Als weitere Analysen werden unter anderem die Änderung des Eisenchelator-Bedarfs sowie die Änderung der Parameter LIC (*Liver Iron Concentration*) und MIC (*Myocardial Iron Concentration*) betrachtet. Details hierzu finden sich in Abschnitt 4.2.5.4.

Lebensqualität

Patientenrelevanz

Endpunkte, die die gesundheitsbezogene Lebensqualität der Patient:innen abbilden, sind grundsätzlich patientenrelevant. Zur Erhebung der Lebensqualität empfiehlt der G-BA die Verwendung sowohl eines generischen als auch eines krankheitsspezifischen Fragebogens [21].

Lebensqualität gemäß SF-36 (generischer Fragebogen)

Validität und Operationalisierung

Der SF-36 ist ein validierter und etablierter Fragebogen zur Erhebung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität und wurde vom G-BA bereits als valider, patientenrelevanter Endpunkt anerkannt [32-35]. Auch bei Patient:innen mit Beta-Thalassämie wurde dieser Fragebogen bereits in verschiedenen Studien herangezogen, um die Lebensqualität der Patient:innen abzubilden [36-39]. Dieser Fragebogen wurde zudem im Beratungsgespräch zu Luspatercept vom G-BA als generischer Fragebogen empfohlen [21].

In der Studie BELIEVE wurde die zweite Version des SF-36 verwendet (SF36v2). Der Fragebogen umfasst 36 Items, aus denen sich acht verschiedene Domänen bestimmen lassen (körperliche Funktionsfähigkeit, körperliche Rollenfunktion, körperliche Schmerzen, allgemeine Gesundheitswahrnehmung, Vitalität, soziale Funktionsfähigkeit, emotionale Rollenfunktion und psychisches Wohlbefinden). Diese wiederum werden unter Verwendung spezieller Gewichte zu zwei Summenscores zum körperlichen Wohlbefinden (*Physical Component Summary* [PCS]) und zum psychischen Wohlbefinden (*Mental Component Summary* [MCS]) zusammengefasst. Diese Scores sind derart transformiert, dass sich für die Normalbevölkerung (ermittelt durch eine Normstichprobe) jeweils ein Mittelwert von 50 und eine Standardabweichung von 10 ergäbe. Somit bedeuten Werte über 50 eine überdurchschnittliche und Werte unter 50 eine unterdurchschnittliche Lebensqualität.

Die Auswertung erfolgte für den PCS und MCS jeweils als Responderanalyse hinsichtlich der Patient:innen, die zu Woche 48 eine bewertungsrelevante Verbesserung zeigten, sowie hinsichtlich der Patient:innen, die zu Woche 48 eine bewertungsrelevante Verschlechterung zeigten. Patient:innen ohne Angabe zu Woche 48, wurden von der Analyse ausgeschlossen. Als Schwellenwert für eine bewertungsrelevante Verbesserung oder Verschlechterung werden für den PCS 9,4 Punkte und für den MCS 9,6 Punkte betrachtet. Den beobachteten Minimal- und Maximalwerten der Normstichprobe aus dem Jahr 2009 entsprechend bilden diese Werte jeweils die gemäß Modulvorlage erforderliche Responseschwelle von 15 % der Skalenspannweite ab. Als Behandlungseffekt wird das unter Berücksichtigung des für die Randomisierung verwendeten Stratifizierungsfaktors mittels Mantel-Haenszel-Methode geschätzte relative Risiko betrachtet.

Ergänzend wurde unter anderem die mittlere Änderung der Lebensqualität mittels *Mixed Model for Repeated Measures* (gemischtes Modell für wiederholte Messungen [MMRM]) ausgewertet. Details hierzu sind in Abschnitt 4.2.5.4 beschrieben.

Lebensqualität gemäß TranQoL (krankheitsspezifischer Fragebogen)

Validität und Operationalisierung

Der TranQoL wurde für Patient:innen mit transfusionsabhängiger Beta-Thalassämie entwickelt und stellt den derzeit einzigen krankheitsspezifischen Fragebogen zur Erhebung der Lebensqualität in diesem Patientenkollektiv dar [40, 41]. In der Studie BELIEVE wurde die TranQoL-Version zur Selbsteinschätzung bei Erwachsenen herangezogen.

Diese Erwachsenenversion besteht aus 36 Items, die sich in die 5 Domänen körperliche Gesundheit, emotionale Gesundheit, sexuelle Aktivität, familiäre Situation und Schule/Arbeit gliedern und sich zu einem Gesamtscore zusammenfassen lassen. Die einzelnen Items werden auf einer 5-Punkte-Skala (0–4) bewertet. Die Domänen und der Gesamtscore werden jeweils auf eine standardisierte Skala von 0–100 transformiert. Im Zuge dieser Transformation werden die Scores so rekalibriert, dass höhere Werte immer einer höheren Lebensqualität entsprechen.

Die Entwicklung des TranQoL erfolgte mit 120 Patient:innen, davon 30 erwachsene Patient:innen mit transfusionsabhängiger *Beta-Thalassaemia major* [40]. Eine Validierung des

Fragebogens, in deren Rahmen gute psychometrische Eigenschaften des TranQoL belegt wurden, erfolgte mit 200 Patient:innen in Nordamerika und Griechenland [41, 42]:

- Reliabilität: gute interne Konsistenz (Cronbachs Alpha = 0,89–0,96) sowie gute Test-Retest-Reliabilität (*Intra-Class Correlation Coefficient* [ICC] = 0,9–0,94)

- Konstruktvalidität: moderate bis substantielle Korrelation des TranQoL Gesamtscores mit den SF-36 Summenscores PCS und MSC (r = 0,4–0,76)

- Änderungssensitivität: Ankerbasierte Bestimmung der Verbesserung der Lebensqualität mittels Likert-Skala (Änderung „ein wenig besser“) wird als statistisch signifikante Erhöhung des TranQoL-Scores erfasst (Änderung des TranQoL um 4 bzw. 6 Punkte)

Insgesamt handelt es sich beim TranQoL somit um ein validiertes und geeignetes Instrument zur Erhebung der krankheitsspezifischen Lebensqualität bei Patient:innen mit transfusionsabhängiger Beta-Thalassämie. Im Rahmen der Nutzenbewertung von Luspatercept als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens (Orphan Drug) (Verfahrensnummer D-560) wurde der Gesamtscore des TranQoL vom G-BA insgesamt als ausreichend validiert angesehen, um für die Nutzenbewertung herangezogen zu werden [43].

Die Auswertung erfolgte analog zum SF-36 als Responderanalyse hinsichtlich der Patient:innen, die zu Woche 48 eine klinisch relevante Verbesserung des TranQoL-Gesamtscores zeigten, sowie hinsichtlich der Patient:innen, die zu Woche 48 eine klinisch relevante Verschlechterung des TranQoL-Gesamtscores zeigten. Als Schwellenwert für eine bewertungsrelevante Verbesserung oder Verschlechterung werden dabei 15 Punkte betrachtet. Dies entspricht der gemäß Modulvorlage erforderlichen Responseschwelle von 15 % der Skalenspannweite.

Ergänzend wurde u. a. die mittlere Änderung der Lebensqualität mittels MMRM ausgewertet. Details hierzu sind in Abschnitt 4.2.5.4 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 BELIEVE beinhaltet alle UE, die ab dem Tag der ersten Dosis Studienmedikation (Therapiebeginn) bis 63 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 *Common Terminology Criteria for Adverse Events* (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 BELIEVE 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 48. Als Behandlungseffekt wird das unter Berücksichtigung des für die Randomisierung verwendeten Stratifizierungsfaktors mittels Mantel-Haenszel-Methode geschätzte relative Risiko betrachtet.

Zusätzlich wurden 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 Behandlungsarm 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 Behandlungsarm auftraten.

Darüber hinaus werden UE von besonderem Interesse, UE auf Basis des Behandlungszeitraum bis zur Entblindung der Studie und bis zum Studienende sowie Hospitalisierungen betrachtet. Details hierzu finden sich in Abschnitt 4.2.5.4.

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 den Stratifizierungsfaktor der Randomisierung (geografische Region [Nordamerika und Europa vs. Mittlerer Osten und Nordafrika vs. Asien-Pazifik]) 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 wurde, neben dem Baseline-Wert und dem Behandlungsarm, der für die Randomisierung verwendete Stratifizierungsfaktor (geografische Region [Nordamerika und Europa vs. Mittlerer Osten und Nordafrika vs. Asien-Pazifik]) als unabhängige Variable berücksichtigt. Zur Quantifizierung des Behandlungseffekts wird der adjustierte Modellschätzer der Mittelwertdifferenz sowie die hieraus abgeleitete standardisierte Mittelwertdifferenz (SMD) in Form von Hedges' g darstellt.

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 [15].

MMRM

Als Zusatzanalyse für die patientenberichteten Endpunkte zur Lebensqualität wurde zudem die Veränderung gegenüber Baseline mittels MMRM ausgewertet. Details zu den MMRM-Analysen finden sich bei der Beschreibung der Zusatzanalysen in Abschnitt 4.2.5.4.

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 dem Stratifizierungsfaktor der Randomisierung (geografische Region [Nordamerika und Europa; Mittlerer Osten und Nordafrika; Asien-Pazifik]). 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 zur Baseline und zu mindestens einem Zeitpunkt während der Behandlungsphase eine Bewertung der Lebensqualität vorliegt (ausgefüllter Lebensqualitäts-Fragebogen).

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

Datenbasis

Die primäre Behandlungsphase der Studie BELIEVE besteht aus einem doppelblinden Behandlungszeitraum von 48 Wochen, der von allen Patient:innen durchlaufen werden sollte. Patient:innen, die diese primäre Behandlungsphase abgeschlossen hatten, konnten nach dem Ermessen der Prüfärztin bzw. des Prüfarztes weiter die Studienmedikation erhalten, bis der oder die letzte Patient:in die primäre Behandlungsphase abgeschlossen hatte und die Studie entblindet wurde. Danach erfolgte eine offene Behandlungsphase, in der die Behandlung der Patient:innen im Placebo-Arm gemäß einer Empfehlung des *Data Monitoring Committee*

(DMC) ebenfalls auf Luspatercept umgestellt wurde (Crossover zu Luspatercept). Patient:innen, die die Therapie abbrachen, durchliefen eine Nachbeobachtungsphase.

Die Studie BELIEVE begann am 02. Mai 2016 (Datum der ersten Visite des oder der ersten Patient:in) und wurde am 05. Januar 2021 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 beruhen auf dem finalen Datenschnitt der Studie BELIEVE (entsprechend der finalen Datenbank nach Studienende). Aufgrund der subjektiven Prüfarztentscheidung über die Weiterbehandlung im Zeitraum nach Woche 48, werden im vorliegenden Dossier für die Bewertung des Zusatznutzen in erster Linie Analysen basierend auf dem Behandlungszeitraum in Woche 1–48 herangezogen. Ergebnisse bis zur Entblindung der Studie sowie über den gesamten Zeitraum bis zum Studienende werden im Sinne eines umfassenden Bildes der Wirksamkeit und Sicherheit ergänzend berichtet. Daten von Patient:innen aus dem Placebo-Arm, die auf eine Therapie mit Luspatercept wechselten, wurden dabei ausschließlich bis zum Therapiewechsel berücksichtigt.

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.

[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.

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.

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 4.2.5.4) 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.

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

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 48 (Hauptanalyse) wird im Dossier das Gesamtüberleben unter Einbezug des Behandlungszeitraums bis zur Entblindung und bis Studienende dargestellt.

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. Darüber hinaus wurden Patient:innen, die ursprünglich dem Placebo-Arm zugeteilt waren und nach Entblindung zu Luspatercept wechselten, zum Zeitpunkt des Therapiewechsels zensiert. Zur Quantifizierung des Behandlungseffekts wurden das HR mit einem stratifizierten Cox-Regressionsmodell und ein stratifizierter Log-Rank-Test berechnet.

Reduktion der Transfusionslast

Ergänzend zur Hauptanalyse (Reduktion der Transfusionslast um mindestens 33 % bzw. 50 % über ein beliebiges 24-Wochen-Intervall im Behandlungszeitraum bis Woche 48) werden im Dossier Auswertungen zur kumulierten Dauer der reduzierten Transfusionslast, zur mittleren Änderung der Transfusionslast, zum Erreichen einer Transfusionsfreiheit sowie zur mittleren Änderung der Hb-Werte dargestellt. Darüber hinaus werden diese Auswertungen (auf Basis des primären Behandlungszeitraums bis Woche 48) unter Berücksichtigung des Behandlungszeitraums bis zur Entblindung der Studie sowie unter Berücksichtigung des gesamten Behandlungszeitraums bis zum Studienende wiederholt.

Kumulierte Dauer der reduzierten Transfusionslast

Die kumulierte Dauer der reduzierten Transfusionslast entspricht der Vereinigungsmenge aller 24-Wochen-Intervalle eines Patienten bzw. einer Patientin, in denen die Transfusionslast im Vergleich zu den 24 Wochen vor Therapiebeginn um den betrachteten Schwellenwert (33 % bzw. 50 %) reduziert war. Die Auswertung erfolgte basierend auf dem gesamten Behandlungszeitraum bis Studienende anhand deskriptiver Statistiken.

Mittlere Änderung der Transfusionslast

Die Änderung der Transfusionslast wurde in EK-Einheiten pro 24 Wochen als Differenz aus der Baseline-Transfusionslast (basierend auf den 24 Wochen vor Therapiebeginn) und der Transfusionslast im Behandlungszeitraum bis einschließlich Woche 48 berechnet. Die Auswertung erfolgte mittels ANCOVA, wobei eine Adjustierung für den Baseline-Wert sowie den für die Randomisierung verwendeten Stratifizierungsfaktor vorgenommen wurde. Zur Quantifizierung des Gruppenunterschieds wird die adjustierte Mittelwertdifferenz sowie der entsprechende Schätzer von Hedges' g betrachtet.

Transfusionsfreiheit

Operationalisiert ist die Transfusionsfreiheit als Anteil der Patient:innen, die während des Behandlungszeitraums bis einschließlich Woche 48 über eine Dauer von mindestens 6, 8, 12, 16 oder 24 Wochen keine Transfusionen erhalten haben. Als Behandlungseffekt wird jeweils das unter Berücksichtigung des für die Randomisierung verwendeten Stratifizierungsfaktors mittels Mantel-Haenszel-Methode geschätzte relative Risiko betrachtet.

Mittlere Änderung der Hb-Werte

Der Hb-Wert wird als klinisch relevanter Parameter im Kontext der Transfusionstherapie betrachtet. Der Hb-Wert dient der Bewertung der Anämie und einer Verbesserung der Erythropoese. Erst ein stabiler Hb-Wert ermöglicht das langfristige Erreichen einer reduzierten Transfusionslast, da ein Abfall des Hb-Werts erneute Transfusionen notwendig machen würde.

Die Änderung der Hb-Werte wird operationalisiert als mittlere Änderung im Behandlungszeitraum bis einschließlich Woche 48 im Vergleich zu Baseline. Der Baseline-Hb-Wert war als Durschnitt der Hb-Werte vor Therapiebeginn definiert. Hb-Messungen innerhalb von 14 Tagen nach einer Transfusion wurden von der Auswertung ausgeschlossen. Die Auswertung der Änderung der Hb-Werte erfolgte mittels ANCOVA, wobei eine Adjustierung für den Baseline-Wert sowie den für die Randomisierung verwendeten Stratifizierungsfaktor vorgenommen wurde. Zur Quantifizierung des Gruppenunterschieds wird die adjustierte Mittelwertdifferenz sowie der entsprechende Schätzer von Hedges' g betrachtet.

Graphisch erfolgt zudem eine Darstellung des Verlaufs der Hb-Werte im Behandlungszeitraum bis Studienende anhand eines Line-Plots, wobei die Hb-Messungen jeweils in aufeinanderfolgenden 12-Wochen-Zeitabschnitten zusammenfasst wurden (bei Patient:innen mit mehr als einer Hb-Wert-Messung innerhalb eines Zeitabschnitts wurde der Durchschnitt gebildet).

Auswertungen basierend auf dem Behandlungszeitraum bis zur Entblindung der Studie und bis zum Studienende

Zusätzliche Auswertungen basierend auf dem Behandlungszeitraum bis zur Entblindung der Studie BELIEVE sowie bis zum Studienende werden für die Responderanalysen zur Reduktion der Transfusionslast, die mittlere Änderung der Transfusionslast, die Responderanalysen zur Transfusionsfreiheit und die Änderung der Hb-Werte dargestellt. Die Ergebnisse finden sich in Anhang 4-G.

Kontrolle der Eisenüberladung

Ergänzend zur Änderung des sFerritin-Spiegels werden im Dossier die Änderung des Eisenchelator-Bedarfs sowie die Änderung der Parameter LIC (*Liver Iron Concentration*) und MIC (M*yocardial Iron Concentration*) dargestellt. Die Analysen finden sich vollständig in Anhang 4-G.

Änderung des Eisenchelator-Bedarfs

Dosisanpassungen von Eisenchelatoren sollen gemäß Zulassung auf Basis der gemessenen Eisenparameter alle 2 bis 6 Monate erfolgen [25, 26]. Änderungen des Eisenchelator-Bedarfs sind dementsprechend vor allem langfristig zu erwarten.

Im vorliegenden Dossier wird die Änderung des Eisenchelator-Bedarfs jeweils als mittlere Änderung der täglichen Eisenchelator-Dosis in den 24 Wochen des Behandlungszeitraums vor Woche 48, 96, 144, und 192 dargestellt. Bei dieser Analyse werden nur Patient:innen eingeschlossen, die mit einem einzelnen Eisenchelator behandelt wurden und diesen im Verlauf der Studie nicht wechselten. Der Bedarf an Eisenchelatoren zu Baseline war definiert als durchschnittliche tägliche Eisenchelator-Dosis in den 12 Wochen vor Therapiebeginn. Die Auswertung erfolgte mittels ANCOVA analog zur Änderung des sFerritin-Spiegels (vgl. Abschnitt 4.2.5.2.2).

Änderung der Parameter LIC und MIC

Die Parameter LIC und MIC bilden direkt das in den Organen bereits abgelagerte Eisen ab. Durch die langsame Kinetik der Eisenaufnahme und -abgabe aus diesen Organen sind Änderungen der LIC und MIC insbesondere im langfristigen Verlauf zu erwarten. Sowohl LIC als auch MIC werden mittels MRT gemessen. Die LIC wird entsprechend als Eisenkonzentration (mg/g) bezogen auf das Trockengewicht (*Dry weight*, d. w.) der Leber angegeben. Höhere Werte entsprechen dabei einem höheren Risiko für Siderose-bedingte Leberschäden. Als Maß für die MIC werden Werte der Relaxationszeit T2* herangezogen. Werte der Relaxationszeit T2* < 10 ms haben dabei einen hoch signifikanten prädiktiven Wert für das Auftreten einer Herzinsuffizienz oder Arrhythmie. Das Risiko für diese Komplikationen steigt mit sinkender T2*-Zeit.

Betrachtet wird im Dossier jeweils die mittlere Änderung zu Woche 48, Woche 96, Woche 144 und Woche 192 gegenüber dem Baseline-Wert (= letzter Wert vor Therapiebeginn). Die Auswertung erfolgte mittels ANCOVA analog zur Änderung des sFerritin-Spiegels (vgl. Abschnitt 4.2.5.2.2).

Lebensqualität

Zusätzlich zu den Responderanalysen hinsichtlich der Patient:innen mit einer klinisch relevanten Verbesserung bzw. Verschlechterung der Lebensqualität zu Woche 48, die unter Ausschluss der Patient:innen mit fehlenden Werten zu Woche 48 erfolgten, werden für die patientenberichteten Endpunkte zur Lebensqualität Responderanalysen mit einer Imputation fehlender Werte zu Woche 48, eine MMRM-Analyse der mittleren Änderung, sowie eine deskriptive Analyse der mittleren Änderung in Form einer graphischen Darstellung als Line-Plot betrachtet.

Responderanalysen mit Imputation fehlender Werte zu Woche 48

Um bei den Responderanalysen auch Patient:innen mit fehlenden Werten zu Woche 48 einzubeziehen wurden als Sensitivitätsanalysen (i) Auswertungen zum Anteil der Patient:innen mit einer bewertungsrelevanten Verbesserung zu Woche 48 vorgenommen, bei denen

Patient:innen mit fehlenden Werten zu Woche 48 konservativ als nicht verbessert betrachtet wurden und (ii) Auswertungen zum Anteil der Patient:innen mit einer bewertungsrelevanten Verschlechterung zu Woche 48 vorgenommen, bei denen Patient:innen mit fehlenden Werten zu Woche 48 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 48. Im verwendeten Modell wurden, zusätzlich zur Behandlungsgruppe, der jeweilige Baseline-Wert, die Visite (als stetige Variable), die Interaktion Behandlungsgruppe*Visite, die Interaktion Baseline-Score*Visite sowie der für die Randomisierung verwendete Stratifizierungsfaktor als feste Effekte berücksichtigt. Der Achsenschnittpunkt (*Intercept*) und die Visite wurden zudem als zufällige Effekte definiert. Zur Quantifizierung des Behandlungseffekts wird der adjustierte Modellschätzer der Mittelwertdifferenz zu Woche 48 (und insgesamt über den gesamten Be¬handlungs¬zeitraum bis Woche 48) sowie die hieraus abgeleitete standardisierte Mittelwertdifferenz (SMD) in Form von Hedges' g dargestellt.

Deskriptive Darstellung der mittleren Veränderung (Line-Plot)

Um die mittlere Veränderung auch im zeitlichen Verlauf abzubilden, werden die arithmetischen Mittelwerte pro Behandlungsarm zu regelmäßigen Zeitpunkten bis Studienende im Rahmen von Line-Plots dargestellt.

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 zur Entblindung und bis Studienende betrachtet. Darüber hinaus erfolgte eine Auswertung der Hospitalisierungen.

UE basierend auf dem Zeitraum bis zur Entblindung und über den gesamten Zeitraum bis Studienende

Zusätzlich zur Auswertung der UE, die bis Woche 48 auftraten, wurden Auswertungen aller UE, die bis zur Entblindung der Studie bzw. bis zum Studienende auftraten, anhand von Ereigniszeitanalysen basierend auf der Zeit bis zum ersten Ereignis ausgewertet. Patient:innen, bei denen bis Entblindung bzw. bis Studienende kein UE auftrat, wurden einheitlich 63 Tage nach der letzten Dosis der Studienmedikation bzw. bei Studienabbruch oder Tod zensiert. Darüber hinaus wurden Patient:innen, die ursprünglich dem Placebo-Arm zugeteilt waren und nach Entblindung zu Luspatercept wechselten, zum Zeitpunkt des Therapiewechsels 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 und weitere spezifische UE

Die präspezifizierten UE von besonderem Interesse (AESI) und weiteren spezifischen UE umfassen in der Studie BELIEVE die folgenden Kategorien:

- UE von besonderem Interesse
    - Malignitäten
    - Prämaligne Erkrankungen
- Weitere spezifische UE
    - Embolie- und Thromboseereignisse
    - Knochenschmerzen

Luspatercept greift als Erythrozyten-Reifungs-Aktivator in die Erythropoese ein. Um auszuschließen, dass dieser Eingriff in die Hämatopoese bösartige Aberrationen zur Folge hat, wurden Malignitäten (definiert durch die *Standardised MedDRA Query* [SMQ] „Malignitäten“) und prämaligne Erkrankungen (definiert durch die SMQ „Prämaligne Erkrankungen“) jeweils als UE von besonderem Interesse betrachtet. Weiterhin wurden Embolie- und Thromboseereignisse (definiert durch die SMQ „Embolie- und Thromboseereignisse“) und Knochenschmerzen als weitere spezifische UE-Kategorien für die Analyse präspezifiziert.

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 Woche 48 ein entsprechendes UE auftrat. Darüber hinaus werden Auswertungen aller UE von besonderem Interesse und weiteren spezifischen UE, die bis zur Entblindung bzw. bis zum Studienende auftraten, anhand von Ereigniszeitanalysen basierend auf der Zeit bis zum ersten Ereignis berichtet.

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 zwischen der Randomisierung und Woche 48. Als Behandlungseffekt wird das unter Berücksichtigung des für die Randomisierung verwendeten Stratifizierungsfaktors 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 zur Entblindung der Studie und bis zum Studienende auftraten, anhand von Ereigniszeitanalysen vorgenommen. Die Analysen bis zur Entblindung und bis zum Studienende 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 BELIEVE waren Subgruppenanalysen hinsichtlich ausgewählter Merkmale u. a. für den primären und sekundären 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 nachfolgenden Tabelle 4-3 aufgeführt. Die Trennpunkte der Subgruppen waren *a priori* im statistischen Analyseplan definiert.

Tabelle 4-3: Subgruppenanalysen der Studie BELIEVE

Merkmal	**Subgruppe**
Alter	≤ 32 Jahre > 32 Jahre
Geschlecht	Männlich Weiblich
Region	Nordamerika und Europa Asien-Pazifik Mittlerer Osten und Nordafrika
Beta-Thalassämie-Genotyp	β^0/β^0 Nicht β^0/β^0
Vorhergehende Splenektomie	Ja Nein
Transfusionslast zu Baseline[(1)]	*Unterteilung in zwei Subgruppen bezogen auf die letzten 12 Wochen vor Therapiebeginn:* ≤ 6 EK-Einheiten/ 12 Wochen > 6 EK-Einheiten/ 12 Wochen
	Unterteilung in drei Subgruppen bezogen auf die letzten 12 Wochen vor Therapiebeginn: ≤ 5 EK-Einheiten/ 12 Wochen > 5–≤ 7 EK-Einheiten/ 12 Wochen > 7 EK-Einheiten/ 12 Wochen
	Unterteilung in drei Subgruppen bezogen auf die letzten 24 Wochen vor Therapiebeginn: ≤ 10 EK-Einheiten/ 24 Wochen > 10–≤ 15 EK-Einheiten/ 24 Wochen > 15 EK-Einheiten/ 24 Wochen
Prätransfusions-Hb zu Baseline[(2)]	< 9 g/dl ≥ 9 g/dl
LIC (*Liver Iron Concentration*) zu Baseline (gemessen mittels MRT)	≤ 3 mg/g d. w. > 3–≤ 7 mg/g d. w. > 7–≤ 15 mg/g d. w. > 15 mg/g d. w.

Merkmal	Subgruppe
[1] Das Subgruppenmerkmal Transfusionslast zu Baseline war im SAP in Abhängigkeit von der betrachteten Analyse definiert. Während für die Analysen der Transfusionslast basierend auf einem 12-Wochen-Intervall (im Dossier nicht dargestellt) und die Analysen der Transfusionslast basierend auf einem 24-Wochen-Intervall eine Unterteilung mit drei Subgruppen bezogen auf die letzten 12 Wochen bzw. die letzten 24 Wochen vor Therapiebeginn festgelegt war, wurde für alle anderen Analysen eine Unterteilung mit zwei Subgruppen bezogen auf die 12 Wochen vor Therapiebeginn vorgegeben. [2] Mittlerer Hb-Wert aller dokumentierten Hb-Werte vor Gabe von Transfusionen bezogen auf die 24 Wochen vor Therapiebeginn. EK: Erythrozytenkonzentrat; Hb: Hämoglobin; LIC: *Liver Iron Concentration* (Lebereisenkonzentration); MRT: Magnetresonanztomographie; SAP: statistischer Analyseplan	

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**
BELIEVE	ja	ja	abgeschlossen	05/2016–01/2021 Primärer Datenschnitt: 11.05.2018 Ad-hoc Follow-up-Datenschnitte:07.01.2019 und 01.07.2019 (Unterstützung des Zulassungsverfahrens) Finale Daten/ Studienende: 05.01.2021[(1)]	a) Luspatercept + BSC b) Placebo + BSC
NCT05567458	nein	ja	laufend	Studienstart: 10/2022 Voraussichtliches Ende der Studie: 07/2025	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: 03.04.2023.

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
NCT05567458	Laufende, derzeit rekrutierende Studie; es liegen noch keine Ergebnisse vor.

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.

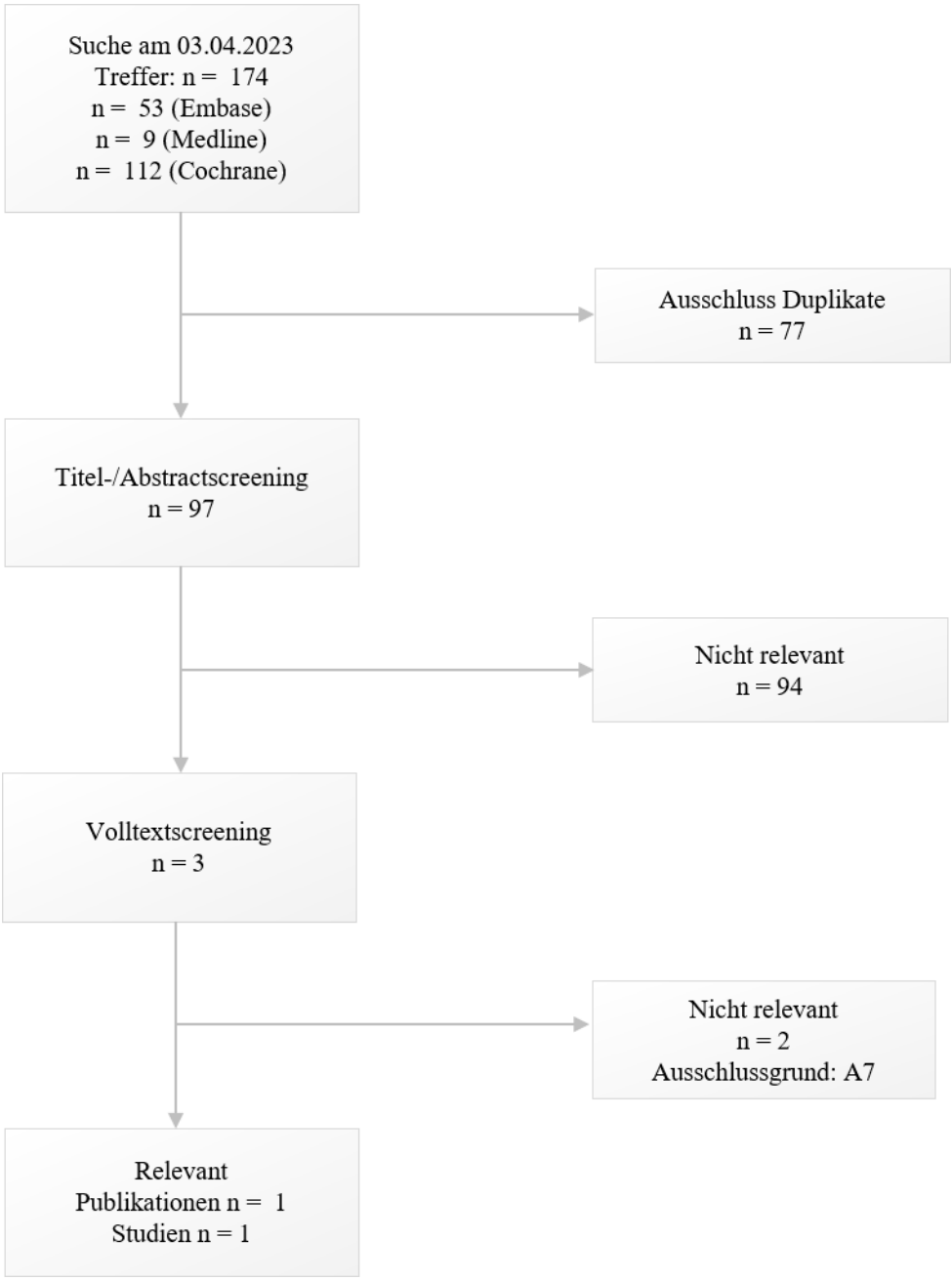


Abbildung 4-1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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 174 Treffer, von denen 97 nach Entfernung der Dubletten (n = 77) 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 = 94 nach Titel-/Abstractscreening, n = 2 nach Volltextscreening), sodass eine relevante Publikation verblieb, welche sich auf die relevante Einzelstudie BELIEVE bezieht.

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)
BELIEVE	clinicaltrials.gov: NCT02604433 [Studienregistereintrag] [44] EU-CTR: 2015-003224-31 [Studienregistereintrag] [45] ICTRP: EUCTR2015-003224-31-GB [Studienregistereintrag] [46]	ja	ja [47]	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-ergebnisdaten-banken identifiziert (ja/nein)**
BELIEVE	Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Luspatercept (β-Thalassämie, D-560) [43]	ja	ja [47]	ja [44-46]
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, 0, 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]						
BELIEVE	ja	ja	nein	ja [48]	ja [44-46]	ja [47]

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 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**
BELIEVE	RCT, doppelblind, parallel	Erwachsene, Anämie aufgrund von transfusions-abhängiger Beta-Thalassämie	Luspatercept + BSC[1] (n = 224) Placebo + BSC[1] (n = 112)	Screening: 12 Wochen Primäre Behandlungsphase: 48 Wochen Langzeit-Behandlungsphase: Optionale Fortsetzung der Behandlung bis zum Abschluss der primären Behandlungsphase durch alle Patient:innen bzw. Entblindung der Studie[2] Offene Extensionsphase: Luspatercept (in beiden Studienarmen) bis Therapieabbruch oder Beendigung der Studie Posttreatment-Follow-up-Phase: Nach Therapieabbruch max. 156 Wochen bzw. bis Beendigung der Studie Beendigung der Studie: Nachdem alle Patient:innen aus dem Luspatercept-Arm eine Behandlungsdauer von 5 Jahren erreicht oder die Therapie abgebrochen haben bzw. alle verbliebenen Patient:innen in eine Rollover-Studie wechseln konnten Datenschnitte: - 05/2018: Primäre Analyse - 01/2019 + 07/2019: Auswertungen zur Unterstützung des Zulassungsverfahrens - 01/2021[3]: Finale Daten/Studienende	Regionen: Europa (Bulgarien, Frankreich, Griechenland, Italien, Vereinigtes Königreich), Nordamerika (Kanada, USA) Mittlerer Osten und Nordafrika (Israel, Libanon, Tunesien, Türkei), Asien-Pazifik (Australien, Malaysia, Taiwan, Thailand) Zeitraum: 05/2016–01/2021[3]	Primärer Endpunkt: Reduktion der EK-Transfusionslast um ≥ 33 % und ≥ 2 EK-Einheiten in Woche 13–24 Patientenrelevante Sekundäre Endpunkte: EK-Transfusions-last, Transfusions-freiheit, sFerritin-Spiegel, LIC, MIC, Eisenchelat-therapie, Hospitalisierungen, gesundheits-bezogene Lebensqualität, unerwünschte Ereignisse

[1] BSC umfasste insbesondere die regelmäßige, bedarfsgerechte Transfusionstherapie mit Erythrozytenkonzentraten in Kombination mit einer Eisenchelattherapie.
[2] Patient:innen, die die 48-wöchige primäre Behandlungsphase der Studie BELIEVE abgeschlossen haben, konnten nach ärztlichem Ermessen während der Langzeit-Behandlungs-phase mit der Studienmedikation, der sie ursprünglich zugeteilt wurden (Placebo + BSC oder Luspatercept + BSC), weiterbehandelt werden, bis der letzte Patient oder die letzte Patientin die primäre Behandlungsphase abgeschlossen hatte und die Studie entblindet wurde.
[3] Die Studie BELIEVE wurde am 05. Januar 2021 beendet (Datum der letzten Visite des oder der letzten Patient:in), nachdem alle verbliebenen Patient:innen in die Rollover-Studie

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer/ Datenschnitte	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
	<RCT, doppelblind/ einfach, verblindet/ offen, parallel/cross-over etc.>	<relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>		<ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>		
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*; EK: Erythrozytenkonzentrat; LIC: *Liver Iron Concentration* (Lebereisenkonzentration); MIC: *Myocardial Iron Concentration* (myokardiales Eisen); 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.***
BELIEVE	Startdosis: 1,0 mg/kg Körpergewicht Luspatercept s. c. alle 3 Wochen Dosistitration bis maximal 1,25 mg/kg Körpergewicht Dosisreduktion bis minimal 0,45 mg/kg Körpergewicht[(2)]	Volumenäquivalent Placebo zur Luspatercept-Gruppe s. c. alle 3 Wochen	Dosistitration bis maximal 1,25 mg/kg Körpergewicht war unter Berücksichtigung der bestehenden Transfusionslast erlaubt. Die maximale Gesamtdosis von 120 mg durfte nicht überschritten werden. Eine Dosisreduktion um jeweils 25 % war bis zu einer Minimaldosis von 0,45 mg/kg Körpergewicht erlaubt. In beiden Behandlungsarmen war eine supportive Behandlung mit Antibiotika, Antimykotika, Virostatika, und/oder unterstützenden Ernährungsmaßnahmen, sofern benötigt, erlaubt[(3)]

[(1)] BSC umfasste insbesondere die regelmäßige, bedarfsgerechte Transfusionstherapie mit Erythrozytenkonzentraten in Kombination mit einer Eisenchelattherapie.
[(2)] In der Studie BELIEVE hatten während der primären Behandlungsphase (Woche 1–48) 3,1 % der Patient:innen im Luspatercept-Arm und 0,9% der Patient:innen eine Dosisreduktion unter 0,8 mg/kg Körpergewicht.
[(3)] Während der Studie explizit ausgeschlossen waren die Behandlung mit anderen Prüfsubstanzen, Hydroxyurea, Anagrelid und hämatopoetischen Wachstumsfaktoren. Sofern eine Behandlung mit Hydroxyurea während der primären Behandlungsphase (Woche 1–48) notwendig war oder der Behandlung mit hämatopoetischen Wachstumsfaktoren zugestimmt wurde, wurde die Behandlung mit der Studienmedikation abgebrochen und der/die Patient:in ging in die Nachbeobachtungsphase über.

BSC: *Best Supportive Care*; EK: Erythrozytenkonzentrat; s. c.: subkutan

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

Studie BELIEVE	**Luspatercept + BSC[(1)] (N = 224)**	**Placebo + BSC[(1)] (N = 112)**
Demographische Charakteristika		
Alter [Jahre]		
Mittelwert (SD)	32,2 (10,67)	31,9 (9,89)
Median (Min; Max)	30,0 (18; 66)	30,0 (18; 59)
[n (%)]		
≤ 32 Jahre	129 (57,6)	63 (56,3)
> 32–≤ 50 Jahre	78 (34,8)	44 (39,3)
> 50 Jahre	17 (7,6)	5 (4,5)

Studie BELIEVE	**Luspatercept + BSC[(1)] (N = 224)**	**Placebo + BSC[(1)] (N = 112)**
Geschlecht [n (%)]		
männlich	92 (41,1)	49 (43,8)
weiblich	132 (58,9)	63 (56,3)
Abstammung [n (%)]		
asiatisch	81 (36,2)	36 (32,1)
schwarz oder afroamerikanisch	1 (0,4)	0 (0,0)
weiß	122 (54,5)	60 (53,6)
nicht erfasst oder berichtet	5 (2,2)	5 (4,5)
andere	15 (6,7)	11 (9,8)
Gewicht [kg]		
Mittelwert (SD)	57,1 (10,25)	59,1 (12,49)
Median (Min; Max)	56,0 (34; 91)	56,9 (37; 94)
BMI[(2)] [kg/m²]	(n = 223)	(n = 112)
Mittelwert (SD)	22,11 (3,42)	22,56 (3,60)
Median (Min; Max)	21,72 (15,6; 38,3)	22,33 (13,9; 33,2)
[n (%)]		
< 20 kg/m²	68 (30,4)	28 (25,0)
20–<25 kg/m²	114 (50,9)	58 (51,8)
25–<30 kg/m²	37 (16,5)	22 (19,6)
≥ 30 kg/m²	4 (1,8)	4 (3,6)
fehlend	1 (0,4)	0 (0,0)
Region [n (%)]		
Nordamerika und Europa	100 (44,6)	51 (45,5)
Mittlerer Osten und Nordafrika	52 (23,2)	26 (23,2)
Asien-Pazifik	72 (32,1)	35 (31,3)
Krankheitsspezifische Charakteristika		
Beta-Thalassämie-Diagnose [n (%)]		
Beta-Thalassämie	174 (77,7)	83 (74,1)
HbE/Beta-Thalassämie	31 (13,8)	21 (18,8)
Beta-Thalassämie kombiniert mit Alpha-Thalassämie	18 (8,0)	8 (7,1)
fehlend	1 (0,4)	0 (0,0)
Beta-Thalassämie-Genotyp [n (%)]		
β^0/β^0	68 (30,4)	35 (31,3)
Nicht β^0/β^0	155 (69,2)	77 (68,8)
fehlend	1 (0,4)	0 (0,0)

Studie BELIEVE	**Luspatercept + BSC[(1)] (N = 224)**	**Placebo + BSC[(1)] (N = 112)**
Alter zu Beginn der Transfusions-abhängigkeit [Jahre]	(n = 169)	(n = 85)
Mittelwert (SD)	5,9 (11,02)	5,7 (9,67)
Median (Min; Max)	2,0 (0; 52)	2,0 (0; 51)
Transfusionslast zu Baseline		
Transfundierte EK-Einheiten in den letzten 12 Wochen vor Therapiebeginn[(3)]		
Mittelwert (SD)	6,86 (2,00)	6,88 (1,83)
Median (Min; Max)	6,12 (3,0; 14,0)	6,27 (3,0; 12,0)
[n (%)]		
≤ 6 EK-Einheiten	112 (50,0)	56 (50,0)
> 6 EK-Einheiten	112 (50,0)	56 (50,0)
Transfundierte EK-Einheiten in den letzten 24 Wochen vor Therapiebeginn[(4)]		
Mittelwert (SD)	14,52 (3,64)	14,79 (3,52)
Median (Min; Max)	14,00 (6,0; 24,0)	15,00 (6,0; 26,0)
[n (%)]		
≤ 10 EK-Einheiten	33 (14,7)	14 (12,5)
> 10–≤ 15 EK-Einheiten	96 (42,9)	47 (42,0)
> 15 EK-Einheiten	95 (42,4)	51 (45,5)
Prätransfusions-Hb zu Baseline[(5)] [g/dl]		
Mittelwert (SD)	9,12 (1,11)	9,05 (1,07)
Median (Min; Max)	9,31 (4,5; 11,4)	9,15 (5,8; 11,7)
[n (%)]		
< 9 g/dl	87 (38,8)	51 (45,5)
≥ 9 g/dl	137 (61,2)	61 (54,5)
ECOG-Performance-Status zu Baseline [n (%)]		
0	176 (78,6)	91 (81,3)
1	48 (21,4)	20 (17,9)
fehlend	0 (0,0)	1 (0,9)
Vorhergehende Splenektomie [n (%)]		
ja	129 (57,6)	65 (58,0)
nein	95 (42,4)	47 (42,0)

Studie BELIEVE	**Luspatercept + BSC[(1)] (N = 224)**	**Placebo + BSC[(1)] (N = 112)**
LIC zu Baseline [mg/g d. w.] (mittels MRT)[(6)]		
Mittelwert (SD)	12,04 (14,85)	10,09 (11,50)
Median (Min; Max)	6,14 (0,8; 125,0)	5,05 (0,2; 53,2)
[n (%)]		
≤ 3 mg/g d. w.	70 (31,3)	37 (33,0)
> 3–≤ 7 mg/g d. w.	51 (22,8)	30 (26,8)
> 7–≤ 15 mg/g d. w.	38 (17,0)	19 (17,0)
> 15 mg/g d. w.	65 (29,0)	26 (23,2)
MIC (mittels MRT) zu Baseline[(7)] Myokardiales Eisen T2* [ms]		
Mittelwert (SD)	33,52 (16,17)	34,76 (10,67)
Median (Min; Max)	34,65 (3,0; 205,9)	36,30 (6,4; 57,5)
Vorherige Therapie mit Eisenchelatoren [n (%)]	(n = 223)	(n = 109)
ja	217 (97,3)	106 (97,2)
nein	6 (2,7)	3 (2,8)

Datenschnitt: 11. Mai 2018; ITT-Population.

(1) BSC umfasste insbesondere die regelmäßige, bedarfsgerechte Transfusionstherapie mit Erythrozytenkonzentraten in Kombination mit einer Eisenchelattherapie.
(2) BMI: Gewicht in kg/Größe in m².
(3) 12-Wochen-Daten aus Woche -12 bis Therapiebeginn. Transfusionen, die an Tag 1 der Studie (Therapiebeginn) erfolgten, wurden zu den Baseline-Transfusionsdaten gezählt.
(4) 24-Wochen-Daten aus Woche -24 bis Therapiebeginn. Transfusionen, die an Tag 1 der Studie (Therapiebeginn) erfolgten, wurden zu den Baseline-Transfusionsdaten gezählt.
(5) Mittlerer Hb-Wert aller dokumentierten Hb-Werte vor Gabe von Transfusionen bezogen auf die 24 Wochen vor Therapiebeginn.
(6) LIC-Wert basiert entweder auf elektronischem Patientenbericht oder dem abgeleiteten Wert vom T2*-, R2*- oder R2-Parameter, je nachdem welche Technik und Software zur Bestimmung der LIC-MRT benutzt wurde.
(7) Sofern Angaben zum myokardialen Eisen fehlten, wurden diese vom vorhandenen myokardialen T2*-Wert abgeleitet: $45/(T2^*)^{1,22}$.

BSC: *Best Supportive Care* ; BMI: Body-Mass-Index; ECOG: *Eastern Cooperative Oncology Group*; EK: Erythrozytenkonzentrat; Hb: Hämoglobin; HbE: Hämoglobin E; ITT: *Intention to Treat*; LIC: *Liver Iron Concentration* (Lebereisenkonzentration); MIC: *Myocardial Iron Concentration* (myokardiales Eisen); MRT: Magnetresonanztomographie; SD: *Standard Deviation* (Standardabweichung)

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 BELIEVE

Die Studie BELIEVE 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 Anämie, die mit einer transfusionsabhängigen Beta-Thalassämie verbunden ist, untersucht wurde. Geeignete Patient:innen wurden im Verhältnis 2:1 in den Luspatercept-Arm oder Placebo-Arm randomisiert, wobei eine Stratifizierung nach geografischer Region (Nordamerika und Europa vs. Mittlerer Osten und Nordafrika vs. Asien-Pazifik) erfolgte.

Das primäre Ziel der Studie war es, den Anteil der Patient:innen, die von Woche 13 bis 24 eine Reduktion der Transfusionslast um ≥ 33 % (mindestens 2 EK-Einheiten) erreichten, zwischen den beiden Studienarmen zu vergleichen.

Patientenpopulation

Die einzuschließende Studienpopulation umfasste erwachsene Patient:innen mit einer dokumentierten Diagnose einer Beta-Thalassämie oder HbE/Beta-Thalassämie (Beta-Thalassämie mit einer Mutation oder Multiplikation des Alpha-Globins waren erlaubt), die regelmäßige Transfusionen benötigten, definiert als 6 bis 20 EK-Einheiten innerhalb der 24 Wochen vor der Randomisierung und keine transfusionsfreie Periode von > 35 Tagen während dieser Zeit.

Diagnose einer Beta-Thalassämie oder HbE/Beta-Thalassämie

Einer Beta-Thalassämie liegen Veränderungen im Beta-Globin-Gen zugrunde. Je nach genetischer Variante können dadurch inaktive und/oder teilaktive Beta-Globin-Gene vorliegen, welche wiederum den Phänotyp der Erkrankung bestimmen. Gleichzeitig können weitere Mutationen auftreten, die das Krankheitsbild einer Beta-Thalassämie verändern. Dazu zählt z. B. das Hämoglobin E (HbE) [14]. Bei Patient:innen mit HbE führt eine Punktmutation in Codon 26 des Beta-Globin-Gens durch alternatives Spleißen zur Bildung einer instabilen strukturellen Variante des Beta-Globins und einer insgesamt reduzierten Hämoglobinsynthese [11, 14]. Das Auftreten entsprechender Mischformen (Beta-Thalassämie-Mutationen mit strukturellen Beta-Globin-Varianten) kann zu einer noch gravierenderen Ausprägung der Erkrankung führen (z. B. HbE/Beta-Thalassämie) und wird somit ebenfalls zur Krankheitsentität der Beta-Thalassämie gezählt (siehe auch Modul 3A) [11, 14, 27, 49, 50].

In der Studie BELIEVE wurden somit nur solche Patient:innen eingeschlossen, die geno- und phänotypisch auch tatsächlich dem Krankheitsbild der transfusionsabhängigen Beta-Thalassämie zugeordnet werden (d. h. Patient:innen mit Beta-Thalassämie major/schwere intermedia oder HbE/Beta-Thalassämie).

Ausgeschlossen wurden Patient:innen mit anomalen Strukturvarianten des Beta-Globin-Gens ohne Beta-Thalassämie-Phänotyp, wie der Sichelzellkrankheit (auch gemischt heterozygote Sichelzellkrankheit wie die HbS/Beta-Thalassämie entsprechend dem Ausschlusskriterium der ICD-10 D56.1 „Beta-Thalassämie“) oder Alpha-Thalassämien, da es sich hierbei um separat zu betrachtende Krankheitsbilder handelt, die nicht vom Anwendungsgebiet von Luspatercept umfasst sind [14, 51].

Transfusionsabhängigkeit

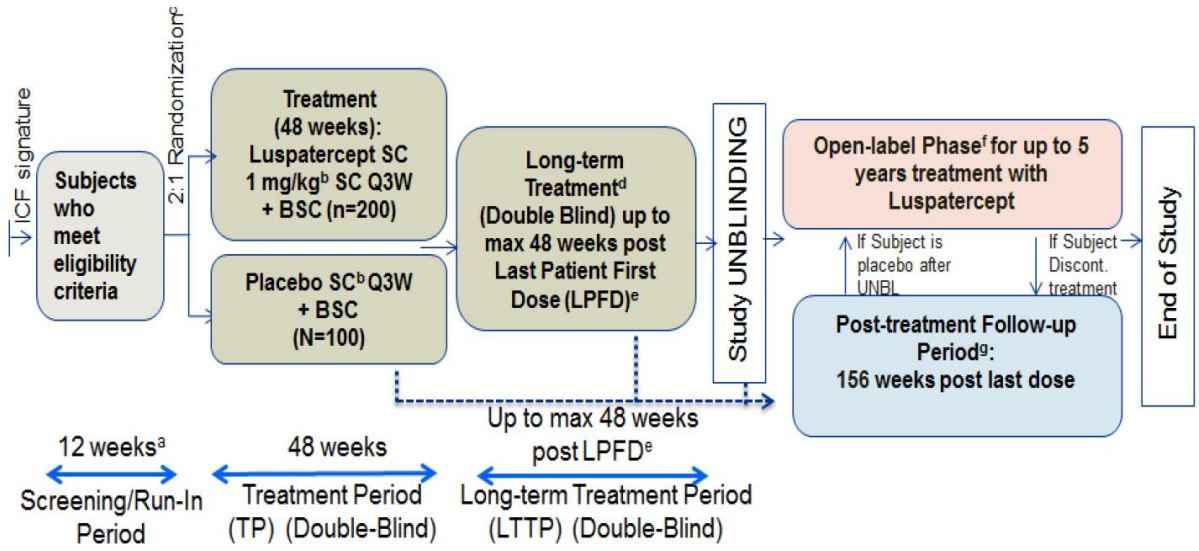
Patient:innen mit Anämie, die mit einer transfusionsabhängigen Beta-Thalassämie verbunden ist, sind lebenslang auf regelmäßige Transfusionen mit EK angewiesen. Üblicherweise wird empfohlen, diese Patient:innen alle 2–4 Wochen mit einer Transfusionsmenge von 10–15 ml/kg Körpergewicht zu transfundieren [11, 14, 27].

Entsprechend dieser Behandlungsempfehlung wurden in der Studie BELIEVE nur solche Patient:innen eingeschlossen, die regelmäßig EK-Transfusionen erhielten, d. h. transfusionsabhängig waren. Die Regelmäßigkeit der Transfusionstherapie wurde über einen Zeitraum von 24 Wochen vor Behandlungsbeginn erhoben. Während dieser Zeit durfte kein transfusionsfreier Zeitraum von > 35 Tagen vorliegen, sodass sichergestellt war, dass ein regelmäßiger und nicht nur temporär bestehender Transfusionsbedarf vorlag. Angaben zur Transfusionshistorie finden sich in Tabelle 4-11.

Die in der Studie BELIEVE gewählten Ein- und Ausschlusskriterien definieren somit zutreffend und vollständig die vom zugelassenen Anwendungsgebiet von Luspatercept umfassten Patient:innen.

Studiendesign und Therapie

Die Studie BELIEVE wurde an 65 Zentren in 15 Ländern durchgeführt und war unterteilt in eine Screening-Phase, eine primäre Behandlungsphase (Woche 1–48) und eine optionale Langzeit-Behandlungsphase, an die sich eine offene Extensionsphase (mit Cross-over der Placebo-Patient:innen) und/oder eine *Posttreatment-Follow-up*-Phase anschlossen (siehe auch Abbildung 4-2).



[a] Angaben zur Transfusionsabhängigkeit in den 24 Wochen vor Randomisierung sollten verfügbar sein (transfundierte EK-Einheiten, Prätransfusions-Hb)
[b] Dosistitration bis maximal 1,25 mg/kg Körpergewicht
[c] Randomisierung im Verhältnis 2:1 in Luspatercept + BSC versus Placebo + BSC
[d] Patient:innen, die die 48 Wochen der doppelblinden primären Behandlungsphase abgeschlossen hatten, konnten nach ärztlichem Ermessen im Rahmen der doppelblinden Langzeit-Behandlungsphase (long-term treatment period, LTTP) weiter behandelt werden. Patient:innen, die nicht in der LTTP weiter behandelt wurden oder frühzeitig die Behandlung abgebrochen hatten, wurden in der *Posttreatment-Follow-up*-Phase nachbeobachtet.
[e] Maximale Dauer von 48 Wochen nach der ersten Dosis der Studienmedikation des oder der letzten eingeschlossenen Patient:in (last patient first dose, LPFD) bzw. bis zum Abschluss oder Abbruch der primären Behandlungsphase durch alle Patient:innen oder bis zur Entblindung durch das DMC.
[f] Offene Extensionsphase: Patient:innen, die innerhalb der ersten 48 Wochen nach Therapiebeginn keine Protokoll-verletzungen aufwiesen, durften in die offene Extensionsphase übergehen, sofern es keine relevanten Ausschlussgründe gab.
[g] Patient:innen, die die Behandlung abbrachen wurden für insgesamt 156 Wochen (= 3 Jahre) nach der lezten Dosis der Studienmedikation nachbeobachtet.

BSC: *Best Supportive Care* ; DMC: *Data Monitoring Committee*; EK: Erythrozytenkonzentrat; Hb: Hämoglobin; ICF: *Informed Consent Form*; LPFD: *Last Patient First Dose*; LTTP: *Long-term Treatment Period*; Q3W: alle 3 Wochen; s. c.: subkutan; UNBL: *Unblinding*

Abbildung 4-2: Übersicht des Studiendesigns der Studie BELIEVE [52]

Screening-Phase

Während der initialen Screening-Phase wurde die Eignung der Patient:innen für die Studienteilnahme geprüft. Diese Prüfung umfasste unter anderem die Diagnose der Beta-Thalassämie gemäß Einschlusskriterien sowie die Erhebung der Transfusionslast in den 12 Wochen vor Randomisierung. Darüber hinaus musste die Transfusionshistorie über einen Zeitraum von insgesamt mindestens 24 Wochen vor Randomisierung vorliegen. Zudem sollten Angaben zu den Hb-Werten vorhanden sein, auf deren Grundlage die Transfusionen verabreicht wurden (Prätransfusions-Hb).

Primäre Behandlungsphase (Woche 1–48)

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 drei Wochen als subkutane Injektion verabreicht, welche auf

eine Maximaldosis von 1,25 mg/kg Körpergewicht auftitriert werden durfte. Dies entspricht der zugelassenen Dosierung von Luspatercept im vorliegenden Anwendungsgebiet gemäß Fachinformation [1]. Im Placebo-Arm erhielten Patient:innen eine subkutane Placebo-Injektion (Natriumchlorid-Lösung, 0,9 %), die analog zur Luspatercept-Behandlung alle drei Wochen verabreicht wurde, um die Verblindung in der Studie aufrecht zu erhalten. In beiden Behandlungsarmen war zudem im Rahmen des BSC eine regelmäßige, bedarfsgerechte Transfusionstherapie mit EK in Kombination mit einer Eisenchelattherapie erlaubt, welche dem Behandlungsstandard im vorliegenden Anwendungsgebiet entspricht (für nähere Angaben zur Umsetzung von BSC in BELIEVE siehe Tabelle 4-10).

Langzeit-Behandlungsphase (bis zur Entblindung)

Nach ärztlichem Ermessen konnten Patient:innen, die die doppelblinde primäre Behandlungsphase von 48 Wochen abgeschlossen hatten, im Rahmen der doppelblinden Langzeit-Behandlungsphase weiterhin mit ihrer ursprünglichen Studienmedikation (Luspatercept oder Placebo) behandelt werden. Die Langzeit-Behandlungsphase dauerte an, bis alle Patient:innen die 48 Wochen der primären Behandlungsphase entweder beendet oder vorzeitig abgebrochen hatten und bis die Studie entblindet wurde.

Offene Extensionsphase

Die offene Extensionsphase begann zum Zeitpunkt der Entblindung der Studie. Im Rahmen der offenen Extensionsphase wurden alle Patient:innen unabhängig von der ursprünglichen Randomisierung mit Luspatercept behandelt.

Patient:innen, die ursprünglich der Luspatercept-Behandlung zugeteilt waren, konnten in die offene Extensionsphase übergehen, sofern sie die Behandlung zuvor nicht abgebrochen hatten. Patient:innen, die die Behandlung mit Luspatercept während der 48 Wochen der primären Behandlungsphase aus Gründen, die nicht im Zusammenhang mit der Sicherheit von Luspatercept standen, abgebrochen und bis zur Entblindung an der *Posttreatment-Follow-up*-Phase teilgenommen hatten, konnten auf Wunsch des Prüfarztes bzw. der Prüfärztin im Rahmen der offenen Extensionsphase erneut mit Luspatercept behandelt werden.

Patient:innen, die ursprünglich der Placebo-Behandlung zugeteilt waren, konnten in die offene Extensionsphase übergehen, selbst wenn sie die doppelblinde Behandlungsphase abgebrochen hatten, sich jedoch innerhalb der ersten 48 Wochen konform zum Protokoll verhalten hatten und bis zur Entblindung am *Posttreatment-Follow-up* teilgenommen hatten sowie die Anforderungen zur Luspatercept-Behandlung weiterhin erfüllten.

Die Behandlung mit Luspatercept im Rahmen der offenen Extensionsphase sollte fortgeführt werden, bis alle Patient:innen, die ursprünglich der Behandlung mit Luspatercept zugeordnet wurden, eine Behandlung mit Luspatercept über insgesamt fünf Jahre nach Therapiebeginn abgeschlossen hatten oder die Studie beendet wurde.

Posttreatment-Follow-up-Phase

Patient:innen, die die Studienmedikation abbrachen, wurden im Rahmen des *Posttreatment-Follow-ups* für 156 Wochen (= drei Jahre) nach der letzten Dosis Studienmedikation oder bis zur Beendigung der Studie nachbeobachtet.

Datenschnitte

Der Datenbankschluss für die primäre Analyse war gemäß statistischem Analyseplan präspezifiziert auf den Zeitpunkt, zu dem alle Patient:innen die 48-wöchige primäre Behandlungsphase abgeschlossen oder die Behandlung abgebrochen hatten. Der Datenschnitt für die primäre Analyse erfolgte am 11. Mai 2018 gefolgt von der Entblindung der Studie am 01. August 2018. In der Folge wurde die Behandlung mit Placebo eingestellt und Patient:innen aus dem Placebo-Arm, die die Bedingungen hierfür erfüllten, wechselten im Rahmen der offenen Extensionsphase zur Luspatercept-Behandlung. Weitere Datenschnitte, die am 07. Januar 2019 und 1. Juli 2019 vorgenommen wurden, waren nicht *a priori* geplant und erfolgten unter anderem zur Bereitstellung weiterer Safety-Daten zur Unterstützung des Zulassungsverfahrens.

Die Studie BELIEVE endete im Januar 2021, nachdem alle verbliebenen Patient:innen in eine Rollover-Studie zu Luspatercept (ACE-536-LTFU-001) [53] überführt worden waren. Die letzte Visite des bzw. der letzten Patient:in fand am 05. Januar 2021 statt (im Folgenden wird dieses Datum als finaler Datenschnitt bezeichnet).

Die Auswertungen im vorliegenden Dossier basieren, sofern nicht anders gekennzeichnet, auf dem finalen Datenschnitt der Studie BELIEVE (entsprechend der finalen Datenbank nach Studienende). Aufgrund der subjektiven Prüfarztentscheidung über die Weiterbehandlung im Zeitraum nach Woche 48, werden im vorliegenden Dossier für die Bewertung des Zusatznutzen in erster Linie Analysen basierend auf dem primären Behandlungszeitraum in Woche 1–48 herangezogen. Ergebnisse bis zur Entblindung der Studie sowie über den gesamten Zeitraum bis zum Studienende werden im Sinne eines umfassenden Bildes der Wirksamkeit und Sicherheit ergänzend berichtet. Daten von Patient:innen aus dem Placebo-Arm, die auf eine Therapie mit Luspatercept wechselten, wurden dabei ausschließlich bis zum Therapiewechsel berücksichtigt.

Ergebnisse

Analysepopulationen

Der Einschluss von Patient:innen begann am 02. Mai 2016 und endete am 09. Juni 2017. Insgesamt wurden 224 Patient:innen in den Luspatercept-Arm und 112 Patient:innen in den Placebo-Arm randomisiert (ITT-Population). Bis auf vier Patient:innen (eine:r aus dem Luspatercept-Arm, drei aus dem Placebo-Arm) erhielten alle Patient:innen mindestens eine Dosis der Studienmedikation (Safety-Population). Für über 90 % der Patient:innen in beiden Behandlungsarmen lag zu Baseline und mindestens einem Zeitpunkt im Studienverlauf ein ausgefüllter Lebensqualitätsfragebogen 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 BELIEVE

Studie BELIEVE	**Luspatercept + BSC[(1)] n (%)[(2)]**	**Placebo + BSC[(1)] n (%)[(2)]**
ITT-Population[(3)]	224 (100,0)	112 (100,0)
Safety-Population[(4)]	223 (99,6)	109 (97,3)
HRQoL-Population bezogen auf den SF-36[(5)]	211 (94,2)	104 (92,9)
HRQoL-Population bezogen auf den TranQoL[(5)]	212 (94,6)	104 (92,9)

Finaler Datenschnitt vom 05. Januar 2021.

[(1)] BSC umfasste insbesondere die regelmäßige, bedarfsgerechte Transfusionstherapie mit Erythrozytenkonzentraten 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 vorlag (die vorliegenden Angaben beziehen sich auf den finalen Datenschnitt vom 05. Januar 2021).

BSC: *Best Supportive Care*; HRQoL: H*ealth Related Quality of Life* (gesundheitsbezogene Lebensqualität); ITT: *Intention to Treat*; SF-36: *Short Form (36) Health Survey*; TranQoL: *Transfusion-dependent Quality of life*

Baseline-Charakteristika

Die in die Studie BELIEVE eingeschlossenen Patient:innen wurden anhand generischer Merkmale, wie Alter, Geschlecht, Abstammung, sowie krankheitsspezifischer Merkmale charakterisiert (siehe Tabelle 4-11). 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 weiblich (58,9 % im Luspatercept-Arm bzw. 56,3 % im Placebo-Arm), weiß (54,5 % bzw. 53,6 %) und im Alter ≤ 32 Jahren (57,6 % bzw. 56,3 %). Das mediane Alter betrug in beiden Behandlungsarmen 30,0 Jahre. Der mediane BMI lag bei 21,72 kg/m^2 im Luspatercept-Arm und bei 22,33 kg/m^2 im Placebo-Arm. Insgesamt wurden 44,9 % der Patient:innen (44,6 % im Luspatercept-Arm bzw. 45,5 % im Placebo-Arm) in Nordamerika oder Europa eingeschlossen, 23,2 % der Patient:innen (23,2 % bzw. 23,2 %) im Mittleren Osten oder Nordafrika und die übrigen 31,8 % der Patient:innen (32,1 % bzw. 31,3 %) in der Region Asien-Pazifik.

Der Diagnose entsprechend wiesen die meisten Patient:innen eine Beta-Thalassämie auf (77,7 % im Luspatercept-Arm bzw. 74,1 % im Placebo-Arm). Bei den übrigen Patient:innen lag eine HbE/Beta-Thalassämie (13,8 % bzw. 18,8 %) oder eine Beta-Thalassämie kombiniert mit Alpha-Thalassämie (8,0 % bzw. 7,1 %) vor. Der Genotyp β^0/β^0 wurde bei insgesamt 30,7 % der Patient:innen festgestellt (30,4 % bzw. 31,3 %).

Insgesamt zeigte sich eine hohe Transfusionslast vor Studienbeginn. In den letzten 24 Wochen vor Therapiebeginn betrug die mediane Transfusionslast im Luspatercept-Arm 14,00 EK-Einheiten (Spanne 6,0–24,0) und im Placebo-Arm 15,00 EK-Einheiten (Spanne: 6,0–26,0). Im

Durchschnitt über denselben Zeitraum lag der Prätransfusions-Hb-Wert im Luspatercept-Arm im Median bei 9,31 g/dl (Spanne: 4,5–11,4) und im Placebo-Arm im Median bei 9,15 g/dl (Spanne: 5,8–11,7).

Der Anteil der Patient:innen mit vorhergehender Splenektomie lag im Luspatercept-Arm bei 57,6 % und im Placebo-Arm bei 58,0 % der Patient:innen.

Abnormal hohe LIC-Werte > 3 mg/g d. w. wurden zu Baseline bei 68,8 % der Patient:innen im Luspatercept-Arm und bei 67,0 % der Patient:innen im Placebo-Arm festgestellt. Mit einem Median von 6,14 mg/g d. w. (Spanne: 0,8–125,0) im Luspatercept-Arm und 5,05 mg/g d. w. (Spanne: 0,2–53,2) im Placebo-Arm zeigt der Baseline-LIC-Wert das Vorliegen deutlicher Eisenüberladungen, trotz der Tatsache, dass nahezu alle Patient:innen (97,3 % bzw. 97,2 %) Eisenchelatoren erhielten.

Therapie - und Studienabbrüche

Zu einem vorzeitigen Therapieabbruch kam es bei 9,8 % der Patient:innen im Luspatercept- und 14,3 % der Patient:innen im Placebo-Arm. Die übrigen Patient:innen (90,2 % bzw. 85,7 %) schlossen die primäre Behandlungsphase bis Woche 48 vollständig ab. Die Langzeit-Behandlungsphase führten 77,7 % der Patient:innen im Luspatercept-Arm und 74,1 % der Patient:innen im Placebo-Arm bis zur Entblindung der Studie fort. Nach der Entblindung wurden 82,1 % der Patient:innen aus dem ursprünglichen Placebo-Arm auf die Therapie mit Luspatercept umgestellt.

Bis auf 12 Patient:innen, die die Studie noch vor der Einführung der offenen Studienphase im Rahmen einer Protokolländerung beendeten, brachen alle Patient:innen (97,3 % bzw. 94,6 %) die Studie BELIEVE vor Abschluss der *Posttreatment-Follow-up*-Phase ab. Der häufigste Grund für den Studienabbruch war der Wechsel in die Rollover-Studie (75,4 % vs. 73,2 %) (siehe Tabelle 4-13).

In der primären Behandlungsphase (Woche 1–48) betrug die mediane Behandlungsdauer ebenso wie die mediane Beobachtungsdauer in beiden Studienarmen 48,0 Wochen. Unter Einbezug der Langzeit-Behandlungsphase belief sich der verblindete Behandlungszeitraum im Luspatercept-Arm im Median auf 74,9 Wochen und im Placebo-Arm auf 73,0 Wochen. Der mediane Beobachtungszeitraum bis zur Entblindung betrug im Luspatercept-Arm 76,0 Wochen und im Placebo-Arm 75,4 Wochen. Bis Studienende wurden die Patient:innen im Luspatercept-Arm im Median 153,6 Wochen behandelt und die Patienten:innen im Placebo-Arm im Median 74,7 Wochen (ohne Berücksichtigung des Behandlungszeitraums nach einem Wechsel auf Luspatercept). Die mediane Gesamtbeobachtungsdauer bis zum letzten Patientenkontakt währenddes Studie belief sich im Luspatercept-Arm auf 163,1 Wochen und im Placebo-Arm auf 78,0 Wochen (ohne Berücksichtigung des Beobachtungszeitraums nach einem Wechsel auf Luspatercept).

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

Studie BELIEVE	**Anzahl Patient:innen (%)**	
	Luspatercept + BSC[(1)] (N=224)	**Placebo + BSC[(1)] (N=112)**
Vorzeitiger Therapieabbruch (vor Woche 48)[(2)]	22 (9,8)	16 (14,3)
Grund für Therapieabbruch		
- UE	7 (3,1)	1 (0,9)
- Mangelnde Wirksamkeit	0	2 (1,8)
- Prüfarztentscheidung	1 (0,4)	0
- Protokollverletzung	1 (0,4)	0
- Patientenentscheidung	11 (4,9)	10 (8,9)
- Sonstiges	2 (0,9)	3 (2,7)
Primäre Behandlungsphase abgeschlossen	202 (90,2)	96 (85,7)
Therapieabbruch vor Entblindung (01. August 2018)[(2)]	50 (22,3)	29 (25,9)
Grund für Therapieabbruch		
- UE	10 (4,5)	2 (1,8)
- Mangelnde Wirksamkeit	2 (0,9)	8 (7,1)
- Prüfarztentscheidung	1 (0,4)	0
- Schwangerschaft	1 (0,4)	0
- Protokollverletzung	1 (0,4)	0
- Patientenentscheidung	28 (12,5)	14 (12,5)
- Sonstiges	7 (3,1)	5 (4,5)
Langzeit-Behandlungsphase abgeschlossen	174 (77,7)	83 (74,1)
Therapieabbruch insgesamt (bezogen auf die Studienmedikation gemäß Randomisierung)[(2)]	97 (43,3)	32 (28,6)
Grund für Therapieabbruch		
- UE	23 (10,3)	2 (1,8)
- Mangelnde Wirksamkeit	4 (1,8)	8 (7,1)
- Prüfarztentscheidung	2 (0,9)	0
- Schwangerschaft	1 (0,4)	0
- Protokollverletzung	1 (0,4)	0
- Patientenentscheidung	54 (24,1)	16 (14,3)
- Sonstiges	12 (5,4)	6 (5,4)
Wechsel zu Luspatercept	N.A.	92 (82,1)

Studie BELIEVE	**Anzahl Patient:innen (%)**	
	Luspatercept + BSC[(1)] (N=224)	**Placebo + BSC[(1)] (N=112)**
Therapieabbruch nach Wechsel zu Luspatercept	N.A.	25 (22,3)
Grund für Therapieabbruch		
- UE	–	4 (3,6)
- Mangelnde Wirksamkeit	–	5 (4,5)
- Prüfarztentscheidung	–	2 (1,8)
- Patientenentscheidung	–	13 (11,6)
- Sonstiges	–	1 (0,9)
Luspatercept bis zum Wechsel in die Rollover-Studie fortgeführt	127 (56,7)	67 (72,8)
Studienabbruch	218 (97,3)	106 (94,6)
Grund für Studienabbruch		
- Wechsel in die Rollover-Studie	169 (75,4)	82 (73,2)
- UE	4 (1,8)	0
- Tod	4 (1,8)	1 (0,9)
- Mangelnde Wirksamkeit	0	1 (0,9)
- Prüfarztentscheidung	1 (0,4)	1 (0,9)
- Patientenentscheidung	37 (16,5)	16 (14,3)
- Sonstiges	3 (1,3)	5 (4,5)
Studie abgeschlossen[(3)]	6 (2,7)	6 (5,4)

Finaler Datenschnitt: 05. Januar 2021. ITT-Population.

[(1)] BSC umfasste insbesondere die regelmäßige, bedarfsgerechte Transfusionstherapie mit Erythrozytenkonzentraten in Kombination mit einer Eisenchelattherapie.
[(2)] Einschließlich 4 Patient:innen (1 im Luspatercept-Arm, 3 im Placebo-Arm), die sich entschlossen haben die Therapie vor Erhalt der ersten Dosis Studienmedikation abzubrechen.
[(3)] Diese Patient:innen beendeten die Studie gemäß der ursprünglichen Protokollversion vom August 2015 (die offene Studienphase, in der Patient:innen unabhängig von ihrer ursprünglichen Randomisierung Luspatercept erhalten konnten, wurde erst später mit einem Amendment ergänzt).

BSC: *Best Supportive Care*; ITT: *Intention to Treat*; N.A.: Nicht angegeben, nicht erreicht oder nicht berechnet; UE: Unerwünschtes Ereignis

Tabelle 4-14: Behandlungsdauer in der Studie BELIEVE

Studie BELIEVE	**Anzahl Patient:innen (%)**	
	Luspatercept + BSC[(1)] (N=223)	**Placebo + BSC[(1)] (N=109)**
Primäre Behandlungsphase (bis Woche 48)		
Behandlungsdauer (Wochen)[(2)]		
Mittel (SD)	45,6 (8,61)	45,3 (8,81)
Median (Min; Max)	48,0 (2; 48)	48,0 (9; 48)

Studie BELIEVE	Anzahl Patient:innen (%)	
	Luspatercept + BSC[(1)] (N=223)	Placebo + BSC[(1)] (N=109)
Primäre Behandlungsphase und Langzeit-Behandlungsphase (bis zur Entblindung)		
Behandlungsdauer (Wochen)[(2)]		
Mittel (SD)	70,1 (19,76)	67,8 (20,01)
Median (Min; Max)	74,9 (2; 105)	73,0 (9; 101)
Gesamtstudie (bis zum Studienende bzw. bis zum Therapiewechsel im Placebo-Arm)		
Behandlungsdauer (Wochen)[(2)]		
Mittel (SD)	127,6 (54,12)	68,9 (20,52)
Median (Min; Max)	153,6 (2; 215)	74,7 (9; 104)

Finaler Datenschnitt: 05. Januar 2021. Safety-Population.

[(1)] BSC umfasste insbesondere die regelmäßige, bedarfsgerechte Transfusionstherapie mit Erythrozytenkonzentraten 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*

Tabelle 4-15: Gesamtbeobachtungsdauer in der Studie BELIEVE

Studie BELIEVE	Anzahl Patient:innen (%)	
	Luspatercept + BSC[(1)] (N=224)	Placebo + BSC[(1)] (N=112)
Primäre Behandlungsphase (bis Woche 48)		
Beobachtungsdauer (Wochen)[(2)]		
Mittel (SD)	46,1 (8,06)	45,7 (9,20)
Median (Min; Max)	48,0 (0; 48)	48,0 (0; 48)
Primäre Behandlungsphase und Langzeit-Behandlungsphase (bis zur Entblindung)		
Beobachtungsdauer (Wochen)[(2)]		
Mittel (SD)	73,0 (18,33)	71,4 (19,59)
Median (Min; Max)	76,0 (0; 105)	75,4 (0; 101)
Gesamtstudie (bis zum Studienende bzw. bis zum Therapiewechsel im Placebo-Arm)		
Beobachtungsdauer (Wochen) [(2)]		
Mittel (SD)	146,2 (48,34)	77,1 (27,69)
Median (Min; Max)	163,1 (0; 215)	78,0 (0; 186)

Finaler Datenschnitt: 05. Januar 2021. ITT-Population.

[(1)] BSC umfasste insbesondere die regelmäßige, bedarfsgerechte Transfusionstherapie mit Erythrozytenkonzentraten in Kombination mit einer Eisenchelattherapie.
[(2)] Zeit von der Randomisierung bis zum letzten Patientenkontakt bzw. bis zum Studienabbruch oder Tod.

BSC: *Best Supportive Care*

Übertragbarkeit der Ergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

Informationen zur Charakterisierung der in Deutschland lebenden Patient:innen mit Beta-Thalassämie sind limitiert. Unter Berücksichtigung der verfügbaren Evidenz lässt sich dennoch insgesamt davon ausgehen, dass die Ergebnisse der Studie BELIEVE auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar sind. Grundlage für diese Einschätzung sind die Ergebnisse zweier multizentrischer Erhebungen in Deutschland [54-56], Auswertungen der Universität Ulm [57] und vom pharmazeutischen Unternehmer im Rahmen der Dossiererstellung in Auftrag gegebene Auswertungen von Routinedaten der gesetzlichen Krankenkassen [58]. Im Folgenden sind die Kerncharakteristika der Studie und der Daten aus Deutschland gegenübergestellt:

- Beta-Thalassämie ist eine angeborene Erkrankung, die sich in schweren Verlaufsformen bereits im Kindesalter symptomatisch ausprägt und transfusionsbedürftig wird. Patient:innen mit schwerer symptomatischer Ausprägung, d. h. *Beta-Thalassaemia major*, müssen bereits ab einem Alter von 1 bis 2 Jahren mit einer Transfusionstherapie beginnen, bei Patient:innen mit schwerer *Beta-Thalassaemia intermedia* beträgt das Alter zu Beginn einer Transfusionsabhängigkeit oft zwei bis sechs Jahre, kann jedoch auch erst im Laufe des Lebens eintreten [11, 14, 27]. In der Studie BELIEVE betrug das mediane Alter zu Beginn der Transfusionstherapie zwei Jahre. Insgesamt wird in der Studie somit das Patientenkollektiv transfusionsabhängiger Beta-Thalassämie-Patient:innen widergespiegelt.

- Aufgrund der genetischen Ursache ist davon auszugehen, dass weibliche und männliche Patient:innen gleichermaßen von Beta-Thalassämie betroffen sind [54, 55]. Entsprechend sind in der Studie Frauen und Männer zu etwa gleichen Teilen eingeschlossen (42,0 % Männer, 58,0 % Frauen). Die tendenziell höhere Anzahl an Frauen spiegelt sich in den Ergebnissen der Kassendatenanalyse wider (41,07 % Männer, 58,93 % Frauen).

- Durch den Einschluss von Patient:innen in den USA, Asien, Afrika und Europa sind vornehmlich weiße Patient:innen (54,2 %), jedoch auch ein bedeutender Anteil asiatischer Patient:innen (34,8%) in die Studie eingeschlossen. In Deutschland haben Patient:innen mit Beta-Thalassämie oft ausländische Wurzeln: Neben Patient:innen, die überwiegend weißen Ethnien wie z. B. Italien, der Türkei oder Griechenland entstammen, haben viele Patient:innen eine asiatische Herkunft (Mittlerer Osten, Südostasien, Indien/Pakistan). Damit ist die Patientenpopulation in der Studie BELIEVE eine adäquate Reflektion der betroffenen ethnischen Zugehörigkeiten in Deutschland [54-57]. Weiterhin ist mit vielen Studienzentren in westlichen Ländern ein vergleichbarer Standard der Gesundheitsversorgung wie in Deutschland sichergestellt.

Zusammengefasst ist von einer guten Übertragbarkeit der Studie BELIEVE auf den deutschen Versorgungskontext auszugehen.

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 Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patient	Behandelnde Personen			
BELIEVE	ja	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Studie BELIEVE 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 ergebnisabhängige 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 BELIEVE 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)]**
		Reduktion der Transfusionslast	**Kontrolle der Eisenüberladung (ergänzend dargestellt)**	**generisch (SF-36)**	**krankheitsspezifisch (TranQoL)**	
BELIEVE	ja	ja	ja	ja	ja	ja

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

SF-36: *Short form (36) Health Survey*; SUE: schwerwiegendes UE; TranQoL: *Transfusion-dependent quality of life questionnaire*; 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
BELIEVE	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 48. Als Behandlungseffekt wird das unter Berücksichtigung des für die Randomisierung verwendeten Stratifizierungsfaktors 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. Darüber hinaus wurden Patient:innen, die ursprünglich dem Placebo-Arm zugeteilt waren und nach Entblindung zu Luspatercept wechselten, zum Zeitpunkt des Therapiewechsels 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 1–48 • **Zusatzanalysen:** o Gesamtüberleben bis zum Studienende • **Zusatzanalysen in Anhang 4-G:** o Gesamtüberleben bis zur Entblindung
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 BELIEVE

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
BELIEVE	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 1–48

Tabelle 4-20: Ergebnisse für den Endpunkt „Mortalität“ – Anteil der Todesfälle in Woche 1–48 aus der Studie BELIEVE (Hauptanalyse)

Studie BELIEVE	**Luspatercept + BSC[(1)] (N=224)**		**Placebo + BSC[(1)] (N=112)**		**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 1–48							
Todesfälle in Woche 1–48	224	0	112	1 (0,9)	-0,90 [-2,65; 0,85]	0,25 [0,01; 4,73][(4)]	0,25 [0,01; 4,69] 0,354[(4)]

Finaler Datenschnitt vom 05. Januar 2021; ITT-Population.

[(1)] BSC umfasste insbesondere die regelmäßige, bedarfsgerechte Transfusionstherapie mit Erythrozytenkonzentraten in Kombination mit einer Eisenchelattherapie.
[(2)] RD, OR und RR mittels Mantel-Haenszel-Methode adjustiert für geografische Region.
[(3)] KIs und p-Wert wurden mittels Normalapproximation berechnet.
[(4)] OR und RR aufgrund von Nullzellen nicht berechenbar. Die Schätzer wurden behelfsweise mit einer Behandlungsarm-spezifischen Nullzellkorrektur ohne Berücksichtigung des Stratifizierungsfaktors bestimmt [3, 4].

BSC: *Best Supportive Care*; ITT: *Intention to Treat*; KI: Konfidenzintervall; OR: *Odds Ratio*; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko

Im primären Beobachtungszeitraum (Woche 1–48) verstarb eine Patientin bzw. ein Patient (im Placebo-Arm). Somit liegt kein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen vor.

Zusatzanalysen

Gesamtüberleben

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

Studie BELIEVE	**Luspatercept + BSC[(1)] (N=224)**			**Placebo + BSC[(1)] (N=112)**			**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	224	4 (1,8)	N.A. [N.A.; N.A.]	112	1 (0,9)	N.A. [N.A.; N.A.]	0,65 [0,06; 7,63]	0,731

Finaler Datenschnitt: 05. Januar 2021; ITT-Population.

[(1)] BSC umfasste insbesondere die regelmäßige, bedarfsgerechte Transfusionstherapie mit Erythrozytenkonzentraten 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 geografischer Region.
[(4)] Log-Rank-Test stratifiziert nach geografischer Region.

BSC: *Best Supportive Care*; ITT: *Intention to Treat*; KI: Konfidenzintervall; N.A.: nicht erreicht

Bis zum Studienende verstarben insgesamt 1,8 % der Patient:innen im Luspatercept-Arm und 0,9 % der Patient:innen im Placebo-Arm. Es ist zu berücksichtigen, dass die mediane Beobachtungsdauer im Luspatercept-Arm mit 163,1 Wochen fast doppelt so lang war wie im Placebo-Arm mit 78,0 Wochen (vgl. Tabelle 4-14). Es liegt kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Studienarmen vor (HR [95-%-KI]: 0,65 [0,06; 7,63] p = 0,731). Die Ergebnisse auf Basis des Zeitraums bis zur Entblindung der Studie sind hiermit konsistent (siehe Anhang 4-G). Für die Schätzung des medianen Gesamtüberlebens wurden nicht genügend Ereignisse erreicht (siehe Tabelle 4-21 und Abbildung 4-3).

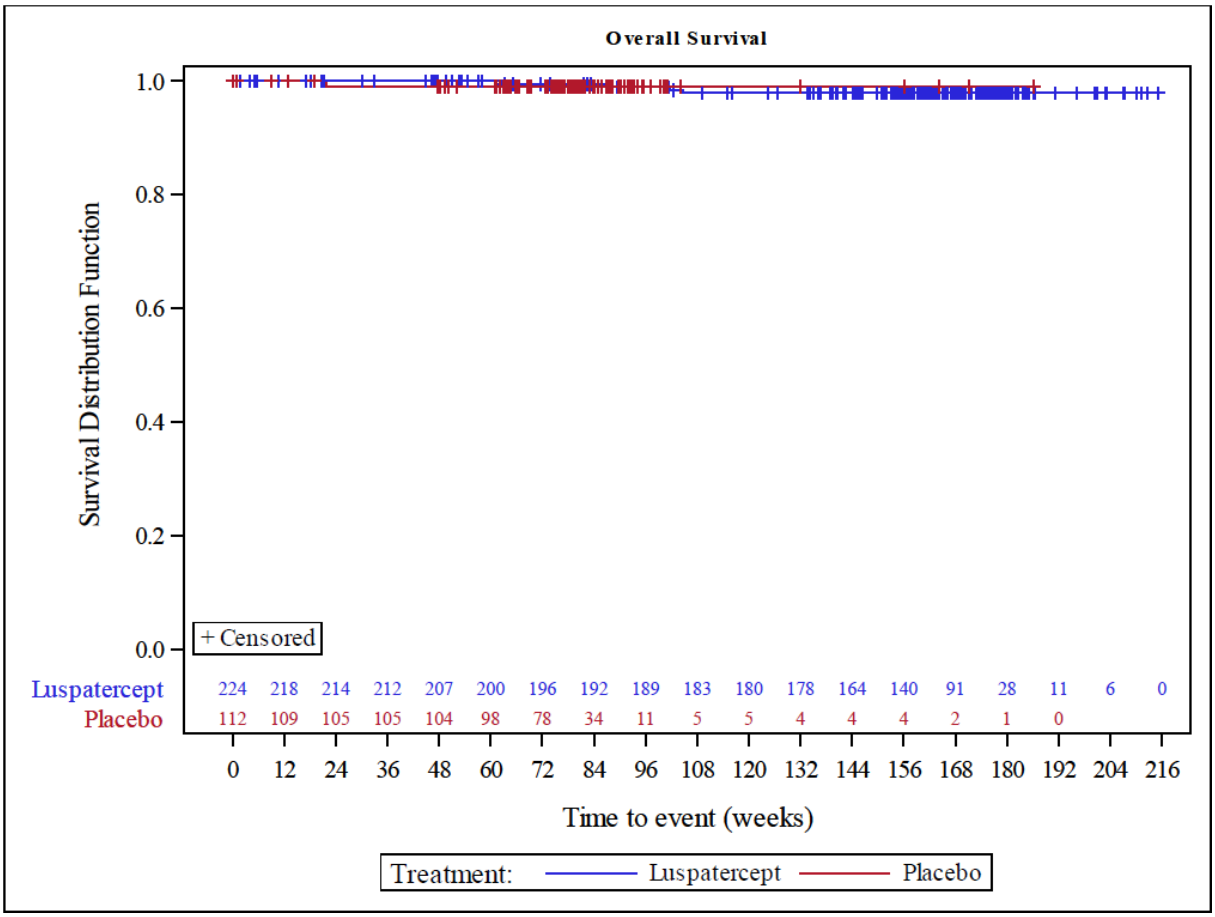


Abbildung 4-3: Kaplan-Meier-Kurven zum Gesamtüberleben

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 – Reduktion der Transfusionslast

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 – Reduktion der Transfusionslast“

Studie	Operationalisierung
BELIEVE	Transfusionen wurden in der Screening-Phase in den 12 Wochen vor Therapiebeginn und danach bis 9 Wochen nach der letzten Dosis prospektiv erfasst. Darüber hinaus wurde die Transfusionshistorie für weitere ≥ 12 Wochen vor dem Screening retrospektiv erhoben (also für insgesamt ≥ 24 Wochen vor Therapiebeginn). Im Rahmen der Hauptanalyse wird der Anteil der Patient:innen betrachtet, die über ein beliebiges 24-Wochen-Intervall im primären Behandlungszeitraum bis einschließlich Woche 48 eine Reduktion der Transfusionslast (i) um ≥ 33 % und (ii) um ≥ 50 % erreichten. Unter der Transfusionslast wird die Anzahl der transfundierten EK-Einheiten innerhalb eines definierten Zeitintervalls verstanden. Im vorliegenden Dossier wird die Transfusionslast pro 24 Wochen betrachtet. Die Reduktion der Transfusionslast wurde in EK-Einheiten pro 24 Wochen gegenüber der Baseline-Transfusionslast basierend auf den 24 Wochen vor Therapiebeginn berechnet. Als Behandlungseffekt wird das unter Berücksichtigung des für die Randomisierung verwendeten Stratifizierungsfaktors mittels Mantel-Haenszel-Methode geschätzte relative Risiko betrachtet. Zugehörige Konfidenzintervalle und p-Werte wurden mittels Normalapproximation berechnet. Ergänzend werden Auswertungen zur kumulierten Dauer der reduzierten Transfusionslast, zur mittleren Änderung der Transfusionslast, zum Anteil der Patient:innen mit einer Transfusionsfreiheit über verschiedene Zeiträume sowie zur mittleren Änderung der Hb-Werte bzw. zum mittleren Verlauf der Hb-Werte dargestellt. Darüber hinaus werden Auswertungen auf Basis des Behandlungszeitraumes bis zur Entblindung der Studie und über den gesamten Behandlungszeitraum bis Studienende beigefügt. Die kumulierte Dauer der reduzierten Transfusionslast entspricht der Vereinigungsmenge aller 24-Wochen-Intervalle eines Patienten bzw. einer Patientin, in denen die Transfusionslast im Vergleich zu den 24 Wochen vor Therapiebeginn um den betrachteten Schwellenwert (33 % bzw. 50 %) reduziert war. Die Auswertung erfolgte basierend auf dem gesamten Behandlungszeitraum bis Studienende anhand deskriptiver Statistiken. Die Auswertungen zur mittleren Änderung der Transfusionslast im Vergleich zu Baseline erfolgte mittels ANCOVA mit Adjustierung für den jeweiligen Baseline-Wert und den für die Randomisierung verwendeten Stratifizierungsfaktor. Zur Quantifizierung des Gruppenunterschieds wird die adjustierte Mittelwertdifferenz sowie der entsprechende Schätzer von Hedges’ g betrachtet. Eine Transfusionsfreiheit ist dann erreicht, wenn ein Patient oder eine Patientin über einen definierten Mindestzeitraum keine EK-Transfusionen erhalten hat. Die Auswertung erfolgt jeweils anhand des Anteils der Patient:innen, die im betrachteten Behandlungszeitraum eine Transfusionsfreiheit über mindestens 6, 8, 12, 16 bzw. 24 Wochen erreicht haben. Zur Quantifizierung des Behandlungseffekts wird das relative Risiko unter Berücksichtigung des für die Randomisierung verwendeten Stratifizierungsfaktors mittels Mantel-Haenszel-Methode betrachtet. Die Bestimmung der Hb-Werte erfolgte durch ein Zentrallabor für mindestens einen Zeitpunkt innerhalb der 4 Wochen vor Therapiebeginn, für jede Behandlungsvisite im doppelblinden Behandlungszeitraum und in der offenen Extensionsphase (sowie zusätzlich für zwei Zeitpunkte nach Behandlungsende). In der offenen Extensionsphase wurde die Bestimmung der Hb-Werte

Studie	Operationalisierung
	bei jeder Behandlungsvisite ausschließlich durch die Lokallabore vorgenommen. Die Messungen bei den Behandlungsvisiten erfolgten stets vor der Gabe der Studienmedikation. Die Änderung der Hb-Werte eines Patienten bzw. einer Patientin wurde aus dem Durchschnitt seiner bzw. ihrer Hb-Werte im betrachteten Behandlungszeitraum (Woche 1–48) gegenüber seinem bzw. ihrem Baseline-Wert berechnet. Als Baseline-Hb-Wert war der Durschnitt der Hb-Werte vor Therapiebeginn definiert. Hb-Messungen innerhalb von 14 Tagen nach einer Transfusion wurden von der Auswertung ausgeschlossen. Die Auswertung zur mittleren Änderung der Hb-Werte im Vergleich zu Baseline erfolgte mittels ANCOVA mit Adjustierung für den Baseline-Wert und den für die Randomisierung verwendeten Stratifizierungsfaktor. Zur Quantifizierung des Gruppenunterschieds wird die adjustierte Mittelwertdifferenz sowie der entsprechende Schätzer von Hedges' g betrachtet. Der mittlere Verlauf der Hb-Werte wird graphisch in einem Line-Plot dargestellt, wobei die Hb-Messungen in jeweils 12-Wochen-Zeitabschnitten zusammenfasst wurden (dabei wurden für die offene Studienphase die Messungen der Lokallabore berücksichtigt). Alle Analysen basieren auf der ITT-Population. **Darstellung der Ergebnisse:** • **Hauptanalyse**: Anteil der Patient:innen mit einer Reduktion der Transfusionslast um ≥ 33 % bzw. ≥ 50 % in einem beliebigen 24-Wochen-Intervall im Behandlungszeitraum bis einschließlich Woche 48 • **Zusatzanalysen:** o Kumulierte Dauer der um ≥ 33 % bzw. ≥ 50 % reduzierten Transfusionslast auf Basis des gesamten Behandlungszeitraums bis Studienende (deskriptiv) o Mittlere Änderung der Transfusionslast pro 24 Wochen im primären Behandlungszeitraum bis einschließlich Woche 48 im Vergleich zur Baseline o Anteil der Patient:innen mit einer Transfusionsfreiheit über mindestens 6, 8, 12, 16 oder 24 Wochen im Behandlungszeitraum bis einschließlich Woche 48 o Mittlere Änderung der Hb-Werte im Behandlungszeitrum bis einschließlich Woche 48 im Vergleich zur Baseline o Line-Plot zum mittleren Verlauf der Hb-Werte im Behandlungszeitraum bis Studienende • **Zusatzanalysen in Anhang 4-G:** Weitere Auswertungen auf Basis des Behandlungszeitraums bis zur Entblindung der Studie und auf Basis des gesamten Behandlungszeitraums bis zum Studienende: o Anteil der Patient:innen mit einer Reduktion der Transfusionslast um ≥ 33 % bzw. ≥ 50 % in einem beliebigen 24-Wochen-Intervall o Mittlere Änderung der Transfusionslast pro 24 Wochen im Vergleich zur Baseline o Anteil der Patient:innen mit einer Transfusionsfreiheit über mindestens 6, 8, 12, 16 oder 24 Wochen o Mittlere Änderung der Hb-Werte im Vergleich zur Baseline
ANCOVA: A*nalysis of Covariance*; EK: Erythrozytenkonzentrat; Hb: Hämoglobin; 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 4-23: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Morbidität – Reduktion der Transfusionslast“ in der Studie BELIEVE

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

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Der Endpunkt „Reduktion der Transfusionslast“ 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.

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 Reduktion der Transfusionslast

Tabelle 4-24: Ergebnisse für den Endpunkt „Morbidität – Reduktion der Transfusionslast“ – Anteil der Patient:innen mit einer Reduktion der Transfusionslast in Woche 1–48 aus der Studie BELIEVE (Hauptanalyse)

Studie BELIEVE	**Luspatercept + BSC[(1)] (N=224)**		**Placebo + BSC[(1)] (N=112)**		**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)]
Anteil der Patient:innen mit Reduktion der Transfusionslast um ≥ 33 % in einem beliebigen 24-Wochen-Intervall in Woche 1–48							
≥ 33 % Reduktion über beliebige 24 Wochen[(4)]	224	84 (37,5)	112	3 (2,7)	34,88 [27,86; 41,90]	21,58 [6,67; 69,82]	14,01 [4,53; 43,30]; **< 0,001**
Anteil der Patient:innen mit Reduktion der Transfusionslast um ≥ 50 % in einem beliebigen 24-Wochen-Intervall in Woche 1–48							
≥ 50 % Reduktion über beliebige 24 Wochen[(4)]	224	34 (15,2)	112	1 (0,9)	14,27 [9,24; 19,31]	18,68 [2,60; 134,50]	16,98 [2,34; 123,10]; **0,005**

Finaler Datenschnitt vom 05. Januar 2021; ITT-Population.

[(1)] BSC umfasste insbesondere die regelmäßige, bedarfsgerechte Transfusionstherapie mit Erythrozytenkonzentraten in Kombination mit einer Eisenchelattherapie.
[(2)] RD, OR und RR mittels Mantel-Haenszel-Methode adjustiert für geografische Region.
[(3)] KIs und p-Wert wurden mittels Normalapproximation berechnet.
[(4)] Reduktion im Vergleich zu den 24 Wochen vor Therapiebeginn.

BSC: *Best Supportive Care*; ITT: *Intention to Treat*; KI: Konfidenzintervall; OR: *Odds Ratio*; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko

Eine über 24 Wochen um ≥ 33 % reduzierte Transfusionslast erreichten während der primären Behandlungsphase 37,5 % der Patient:innen im Luspatercept-Arm und 2,7 % der Patient:innen im Placebo-Arm. Eine entsprechende Reduktion um ≥ 50 % erreichten 15,2 % der Patient:innen im Luspatercept-Arm und 0,9 % der Patient:innen im Placebo-Arm (entsprechend 1 Patient:in im Placebo-Arm). Damit zeigte sich zwischen den Behandlungsarmen jeweils ein deutlicher, statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Luspatercept (RR [95-%-KI]: 14,01 [4,53; 43,30]; p < 0,001 bzw. RR [95-%-KI]: 16,98 [2,34; 123,10]; p = 0,005; siehe Tabelle 4-24).

Luspatercept ist die erste Therapie, mit der es möglich ist, eine Reduktion der Transfusionslast in diesem Ausmaß zu erreichen [14, 59].

Zusatzanalysen zum Anteil der Patient:innen mit einer reduzierten Transfusionslast unter Berücksichtigung des Behandlungszeitraums bis zur Entblindung der Studie BELIEVE und über den gesamten Behandlungszeitraum bis zum Studienende bestätigen das Ergebnis der Hauptanalyse (siehe Anhang 4-G). Weitere Zusatzanalysen sind im Folgenden dargestellt.

Zusatzanalysen

Kumulierte Dauer einer reduzierten Transfusionslast

Tabelle 4-25: Ergebnisse für den Endpunkt „Morbidität – Reduktion der Transfusionslast“ – Kumulierte Dauer einer reduzierten Transfusionslast auf Basis des gesamten Behandlungszeitraums bis Studienende aus der Studie BELIEVE (Zusatzanalyse)

Studie BELIEVE	**Luspatercept + BSC[(1)] (N = 224)**	**Placebo + BSC[(1)] (N = 112)**
Reduzierte Transfusionslast ≥ 33 %		
Patient:innen mit einer Reduktion der Transfusionslast um ≥ 33 % über ein beliebiges 24-Wochen-Intervall bis Studienende, n (%)	116 (51,8)	3 (2,7)
kumulierte Dauer (Wochen)[(2)]		
Mittelwert (SD)	97,6 (53,98)	62,1 (32,42)
Median (Min; Max)	84,9 (24; 210)	77,9 (25; 84)
Reduzierte Transfusionslast ≥ 50 %		
Patient:innen mit einer Reduktion der Transfusionslast um ≥ 50 % über ein beliebiges 24-Wochen-Intervall bis Studienende, n (%)	53 (23,7)	1 (0,9)
kumulierte Dauer (Wochen)[(2)]		
Mittelwert (SD)	95,5 (54,4)	53,9 (N.A.)
Median (Min; Max)	94,7 (24,0; 176,0)	53,9 (54,0; 54,0)

Finaler Datenschnitt vom 05. Januar 2021; ITT-Population.

[(1)] BSC umfasste insbesondere die regelmäßige, bedarfsgerechte Transfusionstherapie mit Erythrozytenkonzentraten in Kombination mit einer Eisenchelattherapie.
[(2)] Die kumulierte Dauer einer reduzierten Transfusionslast entspricht der Vereinigungsmenge aller 24-Wochen-Intervalle eines Patienten bzw. einer Patientin, in denen eine um den Schwellenwert reduzierte Transfusionslast vorliegt.

BSC: *Best Supportive Care*; ITT: *Intention to Treat*; N.A.: nicht angegeben, nicht erreicht oder nicht berechnet

Die kumulierte Dauer eines Ansprechens über den gesamten Behandlungszeitraum bis Studienende zeigt die Langfristigkeit der Reduktion der Transfusionslast durch eine Luspatercept-Therapie.

Unter Berücksichtigung des gesamten Behandlungszeitraums bis Studienende stieg der Anteil der Patient:innen im Luspatercept-Arm, die eine Reduktion ihrer Transfusionslast um ≥ 33 % oder ≥ 50 % in einem 24-Wochen-Intervall erreichten, auf 51,8 % bzw. 23,7 %. Im Median betrug die kumulierte Dauer der Zeitabschnitte mit einer entsprechenden Reduktion der Transfusionslast um ≥ 33 % oder ≥ 50 % bei diesen Patient:innen 84,9 Wochen bzw. 94,7 Wochen und erstreckt sich damit über einen Großteil der medianen Behandlungsdauer im Luspatercept-Arm (vgl. Tabelle 4-14).

Im Placebo-Arm erreichten unter Berücksichtigung des gesamten Behandlungszeitraums bis Studienende keine zusätzlichen Patient:innen eine Reduktion der Transfusionslast um ≥ 33 % oder ≥ 50 % in einem 24-Wochen-Intervall. D. h. der Anteil der Patient:innen die eine entsprechende Reduktion um ≥ 33 % oder ≥ 50 % erreichten, blieb wie in der primären Behandlungsphase bei 2,7 % bzw. 0,9 % (entsprechend 3 Patient:innen bzw. 1 Patient:in). Auch die beobachtete kumulierte Dauer der Zeitabschnitte mit einer entsprechenden Reduktion war mit 77,9 Wochen bzw. 53,9 Wochen im Median etwas kürzer als im Luspatercept-Arm.

Mittlere Änderung der Transfusionslast

Tabelle 4-26: Ergebnisse für den Endpunkt „Morbidität – Reduktion der Transfusionslast“ – Änderung der Transfusionslast in Woche 1–48 aus der Studie BELIEVE (Zusatzanalyse)

Studie BELIEVE	**Luspatercept + BSC[(1)] (N=224)**			**Placebo + BSC[(1)] (N=112)**			**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 1–48								
Transfundierte EK-Einheiten pro 24 Wochen	201	14,38 (3,65)	-2,35 [-2,69; -2,00]	96	14,57 (3,51)	0,58 [0,09; 1,08]	-2,93 [-3,52; -2,34]; **< 0,001**	-1,20 [-1,46; -0,94]

Finaler Datenschnitt vom 05. Januar 2021; ITT-Population.

[(1)] BSC umfasste insbesondere die regelmäßige, bedarfsgerechte Transfusionstherapie mit Erythrozytenkonzentraten in Kombination mit einer Eisenchelattherapie.
[(2)] Patient:innen, mit einem Therapieabbruch oder Studienabbruch/Tod vor Woche 48 wurden von der Analyse ausgeschlossen.
[(3)] Arithmetischer Mittelwert der Transfusionslast in den 24 Wochen vor Therapiebeginn.
[(4)] ANCOVA basierend auf der Änderung gegenüber Baseline, adjustiert für den Baseline-Wert und die geografische Region.
[(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*; KI: Konfidenzintervall

Während der primären Behandlungsphase (Woche 1–48) zeigte sich unter Luspatercept eine deutliche Reduktion der Transfusionslast, während unter Placebo die Anzahl der transfundierten EK-Einheiten leicht anstieg. Dieser Unterschied zwischen den Behandlungsarmen war statistisch signifikant ($p < 0,001$). Die Veränderung der standardisierten Mittelwertdifferenz nach Hedges‘ g zeigt darüber hinaus einen klinisch relevanten Effekt an (95-%-KI liegt vollständig jenseits der Irrelevanzschwelle von -0,2 [siehe Tabelle 4-26]). Darüber hinaus ergibt sich auch bei Berücksichtigung des gesamten Behandlungszeitraums bis Studienende ein entsprechender signifikanter Vorteil in Bezug auf die mittlere Änderung der Transfusionslast (siehe Anhang 4-G).

Mit der Einsparung an EK-Einheiten geht auch eine entsprechende Reduktion der übermäßigen Eisenaufnahme durch die Transfusionen einher (vgl. Abschnitt 4.3.1.3.1.3).

Anteil der Patient:innen mit Transfusionsfreiheit über mindestens 6, 8, 12, 16 oder 24 Wochen

Tabelle 4-27: Ergebnisse für den Endpunkt „Morbidität - Reduktion der Transfusionslast“ – Anteil der Patient:innen mit einer Transfusionsfreiheit über mindestens 6, 8, 12, 16 oder 24 Wochen in Woche 1–48 aus der Studie BELIEVE (Zusatzanalyse)

Studie BELIEVE	**Luspatercept + BSC[1] (N=224)**		**Placebo + BSC[1] (N=112)**		**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]
Anteil der Patient:innen mit einer Transfusionsfreiheit über mindestens 6, 8, 12, 16 oder 24 Wochen in Woche 1–48							
Transfusionsfreiheit ≥ 6 Wochen	224	35 (15,6)	112	7 (6,3)	9,50 [3,03; 15,96]	2,87 [1,22; 6,75]	2,52 [1,17; 5,47]; **0,019**
Transfusionsfreiheit ≥ 8 Wochen	224	20 (8,9)	112	2 (1,8)	7,18 [2,72; 11,64]	5,5 [1,25; 24,13]	5,03 [1,20; 21,13]; **0,027**
Transfusionsfreiheit ≥ 12 Wochen	224	9 (4,0)	112	0	4,03 [1,46; 6,61]	15,11 [0,47; 480,75][4]	14,50 [0,46; 454,65]; 0,128[4]
Transfusionsfreiheit ≥ 16 Wochen	224	6 (2,7)	112	0	2,70 [0,58; 4,82]	10,27 [0,31; 335,52][4]	10,00 [0,31; 321,76]; 0,194[4]
Transfusionsfreiheit ≥ 24 Wochen	224	4 (1,8)	112	0	1,80 [0,06; 3,53]	7,13 [0,21; 241,08][4]	7,00 [0,21; 233,34]; 0,277[4]

Finaler Datenschnitt vom 05. Januar 2021; ITT-Population.

[1] BSC umfasste insbesondere die regelmäßige, bedarfsgerechte Transfusionstherapie mit Erythrozytenkonzentraten in Kombination mit einer Eisenchelattherapie.
[2] RD, OR und RR mittels Mantel-Haenszel-Methode adjustiert für geografische Region.
[3] KIs und p-Wert wurden mittels Normalapproximation berechnet.
[4] OR und RR aufgrund von Nullzellen nicht berechenbar. Die Schätzer wurden behelfsweise mit einer Behandlungsarm-spezifischen Nullzellenkorrektur ohne Berücksichtigung des Stratifizierungsfaktors bestimmt [3, 4].

BSC: *Best Supportive Care*; ITT: *Intention to Treat*; KI: Konfidenzintervall; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko

Jeweils ein geringer Anteil der Patient:innen im Luspatercept-Arm erreichte eine Transfusionsfreiheit über mindestens 12, 16 und 24 Wochen (4,0 %, 2,7 % und 1,8 %), während im Placebo-Arm keine Patient:innen eine entsprechend lange Transfusionsfreiheit aufwiesen (siehe

Tabelle 4-27). Die statistische Signifikanz der Unterschiede ist abhängig vom betrachteten Effektmaß. Auf Basis des relativen Risikos (behelfsweise ohne Berücksichtigung des Stratifizierungsfaktors mit Nullzellkorrektur berechnet) ergeben sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen. Die absolute Risikodifferenz hingegen deutet jeweils auf Vorteile für die Behandlung mit Luspatercept hin.

Eine Transfusionsfreiheit über einen Zeitraum von ≥ 6 Wochen und von ≥ 8 Wochen erreichten im Luspatercept-Arm jeweils 15,6 % bzw. 8,9 % der Patient:innen gegenüber 6,3 % bzw. 1,8 % der Patient:innen im Placebo-Arm. Somit liegt hier unabhängig vom betrachteten Effektmaß ein statistisch signifikanter Vorteil für den Luspatercept-Arm vor (p = 0,019 bzw. p = 0,027). Darüber hinaus ergeben sich auch bei Berücksichtigung des gesamten Zeitraums bis Studienende entsprechende Vorteile für Luspatercept gegenüber Placebo (siehe Anhang 4-G).

Mittlere Änderung der Hb-Werte

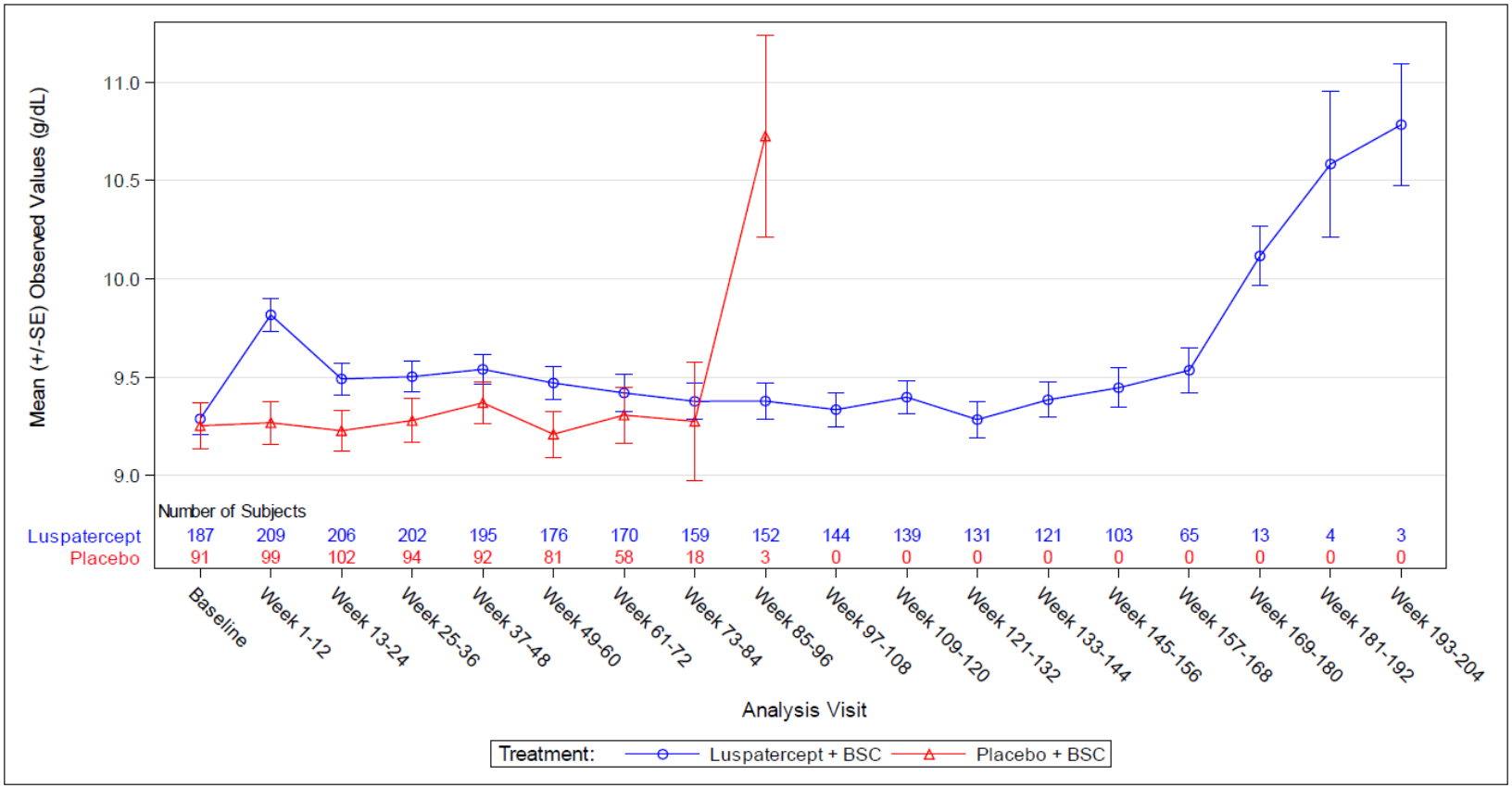
Tabelle 4-28: Ergebnisse für den Endpunkt „Morbidität – Reduktion der Transfusionslast“ – Änderung der Hb-Werte in Woche 1–48 aus der Studie BELIEVE (Zusatzanalyse)

Studie BELIEVE	**Luspatercept + BSC[(1)] (N=224)**			**Placebo + BSC[(1)] (N=112)**			**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 Hb-Werte in Woche 1–48								
Hb-Werte (g/dl)[(6)]	184	9,28 (1,10)	0,24 [0,14; 0,34]	88	9,19 (1,08)	0,05 [-0,09; 0,20]	0,19 [0,01; 0,36]; **0,041**	0,26 [0,01; 0,52]

Finaler Datenschnitt vom 05. Januar 2021; ITT-Population.

[(1)] BSC umfasste insbesondere die regelmäßige, bedarfsgerechte Transfusionstherapie mit Erythrozytenkonzentraten in Kombination mit einer Eisenchelattherapie.
[(2)] Patient:innen mit mindestens einer Messung des Hb vor Therapiebeginn und in den 48 Wochen nach Therapiebeginn.
[(3)] Arithmetischer Mittelwert (wobei der Baseline-Wert pro Patient:in als Durchschnitt der Hb-Werte vor Therapiebeginn definiert war).
[(4)] ANCOVA basierend auf der mittleren Änderung gegenüber Baseline, adjustiert für den Baseline-Wert und die geografische Region.
[(5)] Hedges’ g abgeleitet aus dem Modellschätzer der mittleren Differenz.
[(6)] Hb-Messungen innerhalb von 14 Tagen nach einer Transfusion wurden von der Auswertung ausgeschlossen.

ANCOVA: *Analysis of Covariance*; BSC: *Best Supportive Care*; Hb: Hämoglobin; ITT: *Intention to Treat*; KI: Konfidenzintervall



Hb: Hämoglobin; SE: *Standard Error* (Standardfehler)
Hb-Messungen innerhalb von 14 Tagen nach einer Transfusion wurden von der Auswertung ausgeschlossen

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

In der primären Behandlungsphase (Woche 1–48) zeigte sich unter Luspatercept im Vergleich zu Placebo ein statistisch signifikanter Vorteil in Bezug auf die Verbesserung der Hb-Werte gegenüber Baseline (siehe Tabelle 4-28). Im Luspatercept-Arm stiegen die Hb-Werte in diesem

Zeitraum im Mittel um 0,24 g/dl, im Placebo-Arm blieben die Hb-Werte mit einem mittleren Anstieg um 0,05 g/dl nahezu konstant (mittlere Differenz [95-%-KI]: 0,19 [0,01; 0,36]; p = 0,041).

Der mittlere Verlauf der Hb-Werte im Line-Plot zeigt, dass die Verbesserung der Hb-Werte unter Luspatercept vor allem auf einen deutlichen Anstieg im ersten Zyklus zurückzuführen ist, was verdeutlicht, dass Luspatercept zu einer schnellen Verbesserung der Erythropoese führt. Im weiteren Behandlungsverlauf nahmen die mittleren Hb-Werte im Luspatercept-Arm wieder ab, sanken jedoch nie unter den mittleren Ausgangswert. Die anhaltende Regulation der Erythropoese und Vermeidung niedriger Hb-Werte bildet eine wichtige Voraussetzung, um eine nachhaltige Reduktion der Transfusionslast erreichen zu können. Die vorliegenden Ergebnisse bestätigen, dass die Reduktion der Transfusionslast unter Luspatercept nicht zum Preis eines reduzierten Hb-Werts, welcher mit einem erhöhten Anämie-Risiko einhergehen würde, erkauft wurde.

Zusammenfassung der Ergebnisse zum Endpunkt „Reduktion der Transfusionslast“

Die Analysen zum Endpunkt „Reduktion der Transfusionslast“ zeigen statistisch signifikante Vorteile zugunsten von Luspatercept sowohl in der Hauptanalyse (Anteil der Patient:innen mit einer Reduktion der Transfusionslast) als auch im Rahmen der betrachteten Zusatzanalysen. Neben der Reduktion der Transfusionslast um ≥ 33 % bzw. ≥ 50 % führte die Therapie mit Luspatercept gegenüber Placebo zu einem deutlich längeren Ansprechen (kumulierte Dauer einer reduzierten Transfusionslast), einer signifikanten Reduktion der Anzahl transfundierter EK-Einheiten sowie einer langfristigen Stabilisierung der Hb-Werte und somit zu einer anhaltenden Kontrolle der Anämie. Unter Luspatercept konnte darüber hinaus ein relevanter und signifikant höherer Anteil der Patient:innen als im Placebo-Arm von einer Transfusionsfreiheit über 6 Wochen oder 8 Wochen profitieren und ein kleiner Teil der Patient:innen erreichte unter der Therapie mit Luspatercept sogar eine Transfusionsfreiheit über 24 Wochen.

Die Reduktion der Transfusionslast und Stabilisierung der Hb-Werte 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 Reduktion der Transfusionslast für die Patient:innen nicht nur eine Reduktion des Risikos von teils schwerwiegenden transfusionsbedingten Nebenwirkungen, sondern führt darüber hinaus auch zu einer Verminderung von Belastungen und potenziellen Folgekomplikationen infolge einer weiteren Eisenüberladung (Vermeidung einer sekundären Hämosiderose).

- Zweitens werden bei gleichzeitiger Reduktion der Transfusionslast die Hb-Werte der Patient:innen aufgrund der verbesserten Erythropoese stabilisiert. Durch diese verbesserte Kontrolle der Anämie können entsprechende Symptome verhindert und eine Erhaltung der Lebensqualität der Patient:innen ermöglicht werden.

- Drittens gehen die Reduktion der Transfusionslast und die verbesserte Kontrolle der Anämie für die Patient:innen auch mit einer psychosozialen Entlastung sowie einem spürbaren Zeitgewinn einher: Die Patient:innen können ihren Alltag wieder selbstbestimmter und flexibler gestalten und gewinnen an Autonomie.

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 „Reduktion der Transfusionslast“ 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 4-29: Operationalisierung des Endpunkts „Morbidität – Kontrolle der Eisenüberladung“ (ergänzend dargestellt)

Studie	Operationalisierung
BELIEVE	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 innerhalb der 4 Wochen vor Therapiebeginn, für jede Behandlungsvisite im doppelblinden Behandlungszeitraum und in der offenen Extensionsphase (sowie zusätzlich für zwei Zeitpunkte nach Behandlungsende). Der Baseline-Wert basiert auf dem Durchschnitt der Werte vor Therapiebeginn. Als Post-Baseline-Wert wurde jeweils der Mittelwert aller sFerritin-Werte in den 24 Wochen des Behandlungszeitraums vor Woche 48, 96, 144 und 192 betrachtet. Die Auswertung der Änderung des sFerritin-Spiegels erfolgte mittels ANCOVA, wobei eine Adjustierung für den Baseline-Wert sowie den für die Randomisierung verwendeten Stratifizierungsfaktor vorgenommen wurde. Zur Quantifizierung des Gruppenunterschieds wird die adjustierte Mittelwertdifferenz sowie der entsprechende Schätzer von Hedges’ g dargestellt. Die mittleren sFerritin-Werte zu Baseline und in den 24 Wochen des Behandlungszeitraums vor Woche 48, 96, 144 und 192 werden dazu auch graphisch in einem Line-Plot dargestellt. Ergänzend werden Auswertungen zur Änderung des Eisenchelator-Bedarfs sowie zur Änderung der LIC (*Liver Iron Concentration*) und der MIC (*Myocardial Iron Concentration*) betrachtet. Die Analysen erfolgten analog zur Änderung des sFerritin-Spiegels mittels ANCOVA. Der Bedarf an Eisenchelatoren wurde ab 12 Wochen vor Therapiebeginn bis 9 Wochen nach der letzten Dosis erhoben. Der Baseline-Bedarf war definiert als durchschnittliche tägliche Eisenchelator-Dosis in den 12 Wochen vor Therapiebeginn. Als Post-Baseline-Wert wurde die durchschnittliche tägliche Dosis in den 24 Wochen des Behandlungszeitraums vor Woche 48, 96, 144 und 192 betrachtet. Nur Patient:innen, die mit einem einzelnen Eisenchelator behandelt wurden und diesen im Verlauf der Studie nicht wechselten, wurden in der Analyse berücksichtigt. Die MIC und die LIC wurden jeweils im Screening innerhalb der 4 Wochen vor Therapiebeginn sowie im Behandlungszeitraum zu Woche 24 (nur LIC), zu Woche 48, zu Woche 96, zu Woche 144 und zu Woche 192 (und zusätzlich zu einem Zeitpunkt nach Behandlungsende). mittels MRT gemessen. Als Baseline-Wert der LIC und MIC war jeweils der letzte verfügbare Wert vor Therapiebeginn definiert. Die betrachteten post-Baseline-Zeitpunkte entsprechen den Behandlungsvisiten, bei denen die MIC und die LIC erhoben wurden. Die Analysen basieren auf der ITT-Population. **Darstellung der Ergebnisse:** • **Analysen**: o Mittlere Änderung des sFerritin-Spiegels in den 24 Wochen des Behandlungszeitraums vor Woche 48, 96, 144 und 192 im Vergleich zu Baseline o Line-Plot der mittleren sFerritin-Werte zu Baseline und jeweils in den 24 Wochen des Behandlungszeitraums vor Woche 48, 96, 144 und 192 • **Weitere Analysen in Anhang 4-G:** o Mittlere Änderung der täglichen Eisenchelator-Dosis in den 24 Wochen des Behandlungszeitraums vor Woche 48, 96, 144 und 192 im Vergleich zu Baseline o Mittlere Änderung der LIC zu Woche 48, 96, 144 und 192 des Behandlungszeitraums im Vergleich zu Baseline o Mittlere Änderung des MIC zu Woche 48, 96, 144 und 192 des Behandlungszeitraums im Vergleich zu Baseline

Studie	Operationalisierung
ANCOVA: *Analysis of Covariance*; ITT: *Intention to Treat*; LIC: *Liver Iron Concentration* (Lebereisenkonzentration); MIC: *Myocardial Iron Concentration* (myokardiales Eisen); MRT: Magnetresonanztomographie; 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 4-30: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Morbidität – Kontrolle der Eisenüberladung“ in der Studie BELIEVE (ergänzend dargestellt)

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
BELIEVE	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 zu einer Verzerrung führen 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

Änderung des sFerritin-Spiegels gegenüber Baseline

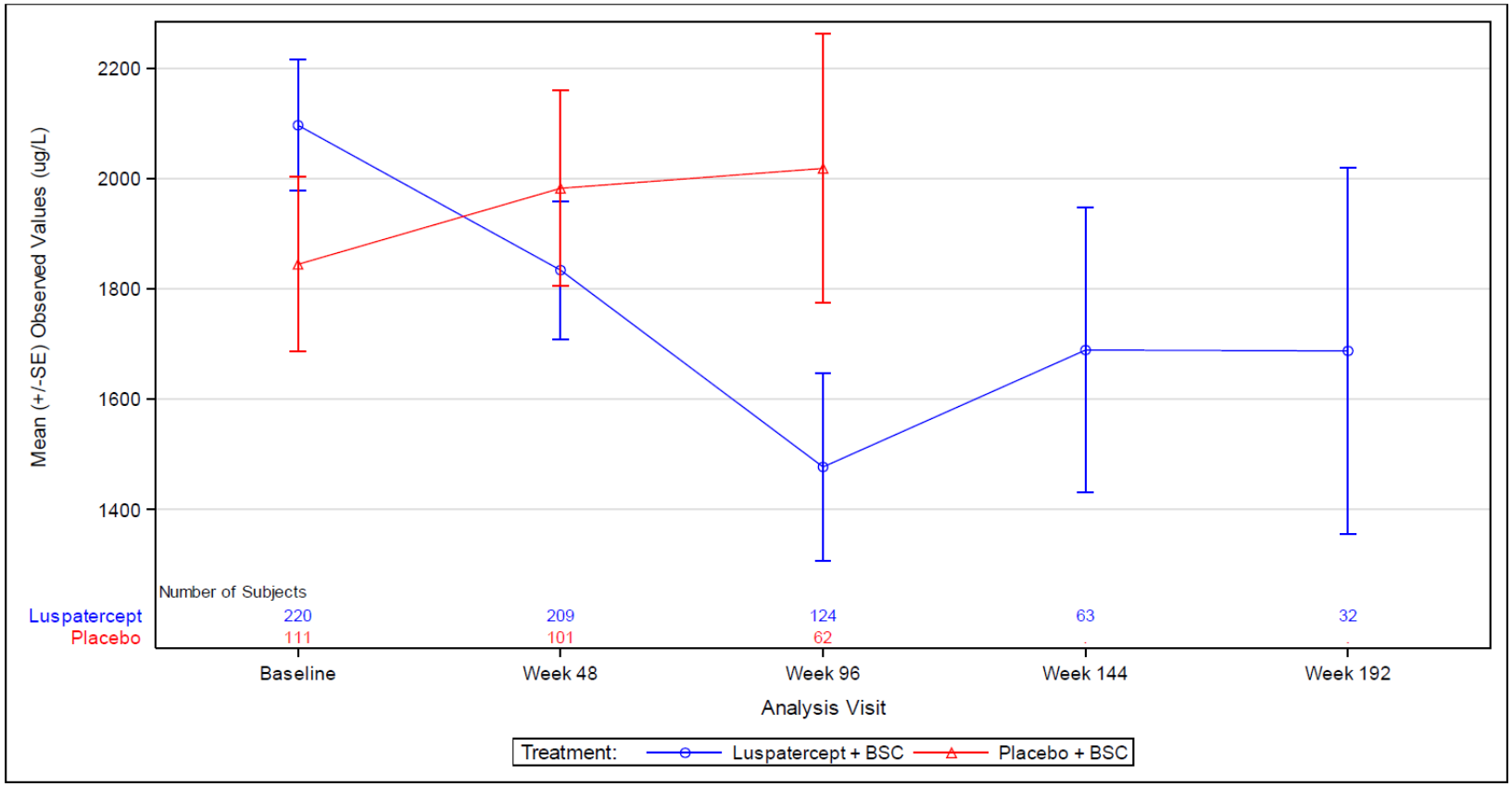
Tabelle 4-31: Ergebnisse für den Endpunkt „Morbidität – Kontrolle der Eisenüberladung“ – Mittlere Änderung des s-Ferritin-Spiegels in den 24 Wochen vor Woche 48, 96, 144 und 192 im Vergleich zur Baseline aus der Studie BELIEVE (ergänzend dargestellt)

Studie BELIEVE	**Luspatercept + BSC[(1)] (N=224)**			**Placebo + BSC[(1)] (N=112)**			**Luspatercept + BSC[(1)] vs. Placebo + BSC[(1)]**	
	N[(2)]	Baseline Mittel (SD)[(3)]	Änderung gegenüber Baseline Mittel (SE)[(4)]	N[(2)]	Baseline Mittel (SD)[(3)]	Änderung gegenüber Baseline Mittel (SE)[(4)]	Mittlere Differenz [95-%-KI]; p-Wert[(4)]	Hedges' g [95-%-KI][(5)]
Änderung des sFerritin-Spiegels [µg/l]								
Woche 48[(6)]	207	2092,51 (1730,78)	-235,6 (46,17)	101	1882,31 (1722,79)	107,03 (65,49)	-342,6 [-498,30; -186,90] **< 0,001**	-0,52 [-0,76; -0,28]
Woche 96[(6)]	124	1847,87 (1651,58)	-308,9 (95,52)	62	1923,49 (1792,44)	135,10 (129,55)	-444,0 [-753,70; -134,30] **0,005**	-0,44 [-0,74; -0,13]
Woche 144[(6)]	63	2091,59 (1782,91)	-344,6 (148,71)	0	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.
Woche 192[(6)]	32	1944,47 (1961,73)	-17,61 (220,09)	0	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.

Finaler Datenschnitt vom 05. Januar 2021; ITT-Population.

[(1)] BSC umfasste insbesondere die regelmäßige, bedarfsgerechte Transfusionstherapie mit Erythrozytenkonzentraten in Kombination mit einer Eisenchelattherapie.
[(2)] Anzahl Patient:innen mit nicht fehlenden Werten zu Baseline und mit mindestens einem Wert im jeweils betrachteten Analysezeitraum.
[(3)] Deskriptives Mittel (wobei der Durchschnitt der sFerritin-Messungen vor Therapiebeginn als Baseline-Wert betrachtet wurde).
[(4)] ANCOVA basierend auf der Änderung gegenüber Baseline, adjustiert für den Baseline-Wert und die geografische Region.
[(5)] Hedges' g abgeleitet aus dem Modellschätzer der mittleren Differenz.
[(6)] Bezogen auf die 24 Wochen des Behandlungszeitraums vor Woche 48, 96, 144 bzw. 192.

ANCOVA: *Analysis of Covariance*; BSC: *Best Supportive Care*; ITT: *Intention to Treat*; KI: Konfidenzintervall; N.A.: nicht angegeben, nicht erreicht oder nicht berechnet; sFerritin: Serum-Ferritin



SE: *Standard Error (Standardfehler)*

Abbildung 4-5: Line-Plot der mittleren sFerritin-Spiegel zu Baseline und jeweils in den 24 Wochen des Behandlungszeitraums vor Woche 48, 96, 144 und 192

Bezogen auf die 24 Wochen im Behandlungszeitraum vor Woche 48 zeigte sich unter Luspatercept hinsichtlich der Änderung des sFerritin-Spiegels ein statistisch signifikanter Vorteil gegenüber Placebo (siehe Tabelle 4-31). Während der sFerritin-Spiegel in diesem Zeitraum bei

den Patient:innen im Luspatercept-Arm im Mittel um 235,6 µg/l abnahm, wurde bei den Patient:innen im Placebo-Arm ein mittlerer Anstieg von 107,03 µg/l verzeichnet (mittlere Differenz [95-%-KI]: -342,6 [-498,3; -186,9]; $p < 0,001$). Eine Änderung dieser Größenordnung ist als klinisch relevant einzustufen. Die Ergebnisse im Line-Plot zeigen, dass der Vorteil unter Luspatercept auch im weiteren Behandlungsverlauf erhalten blieb.

In den ergänzenden Analysen zur LIC und MIC sowie zum Eisenchelatorbedarf zeigten sich keine Unterschiede (siehe Anhang 4-G).

Zusammenfassung der Ergebnisse zum Endpunkt „Morbidität – 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 weisen auf einen einsetzenden positiven Effekt der reduzierten Transfusionslast auf die Eisenüberladung der Patient:innen hin, die wiederum mit einer langfristigen Reduktion des Risikos von Siderose-bedingten Organschäden einhergeht. In Bezug auf den Bedarf an Eisenchelatoren sowie die Parameter LIC und MIC waren im Behandlungszeitraum der Studie keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen zu beobachten.

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 „Morbidität – 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 Lebensqualität gemäß SF-36

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

Tabelle 4-32: Operationalisierung des Endpunkts „Lebensqualität gemäß SF-36“

Studie	Operationalisierung
BELIEVE	Der SF-36-Fragebogen wurde im Screening zu einem Zeitpunkt innerhalb der 4 Wochen vor Therapiebeginn und während des gesamten doppelblinden Studienverlaufs im 12-Wochen-Rhythmus bewertet (in Einzelfällen wurde der Fragebogen ungeplant auch während der offenen Extensionsphase ausgefüllt). Für die Auswertung wurden die Summenscores zum körperlichen Wohlbefinden (*Physical Component Summary* [PCS]) und zum psychischen Wohlbefinden (*Mental Component Summary*; [MCS]) berechnet. Höhere Werte in Summenscores des SF-36 entsprechen einer höheren Lebensqualität. Die Auswertung erfolgte als Responderanalyse hinsichtlich der Patient:innen, die zu Woche 48 eine bewertungsrelevante Verbesserung zeigten, sowie hinsichtlich der Patient:innen, die zu Woche 48 eine bewertungsrelevante Verschlechterung zeigten. Patient:innen ohne Angabe zu Woche 48 wurden von der Analyse ausgeschlossen (ergänzend erfolgte als Sensitivitätsanalyse zur Verbesserung eine Imputation, bei der zu Woche 48 fehlende Patient:innen als nicht verbessert gezählt wurden, und eine Sensitivitätsanalyse zur Verschlechterung, bei der zu Woche 48 fehlende Patient:innen als verschlechtert gezählt wurden). Als Baseline-Wert wurde der letzte verfügbare Wert vor Therapiebeginn (= Bewertung aus dem Screening) definiert. Als Schwellenwert für eine bewertungsrelevante Verbesserung oder Verschlechterung werden für den PCS 9,4 Punkte und für den MCS 9,6 Punkte betrachtet. Dies entspricht der gemäß Modulvorlage geforderten Responseschwelle von 15 % der Skalenspannweite. Als Behandlungseffekt wird das unter Berücksichtigung des für die Randomisierung verwendeten Stratifizierungsfaktors mittels Mantel-Haenszel-Methode geschätzte relative Risiko betrachtet. Das zugehörige Konfidenzintervall und der p-Wert wurden mittels Normalapproximation berechnet. Ergänzend werden Auswertungen zur mittleren Änderung basierend auf einem MMRM sowie zur mittleren Änderung im zeitlichen Verlauf anhand eines Line-Plots dargestellt. Die MMRM-Analyse beruht auf der Veränderung gegenüber dem Ausgangswert über alle Visiten bis Woche 48. In dem Modell wurden zusätzlich zur Behandlungsgruppe, der jeweilige Baseline-Wert, die Visite (als stetige Variable), die Interaktion Behandlungsgruppe*Visite, die Interaktion Baseline-Score*Visite sowie der für die Randomisierung verwendete Stratifizierungsfaktor als feste Effekte berücksichtigt. Der Achsenschnittpunkt (*Intercept*) und die Visite wurden zudem als zufällige Effekte definiert. Zur Quantifizierung des Behandlungseffekts wird der adjustierte Modellschätzer der Mittelwertdifferenz zu Woche 48 (und insgesamt über den gesamten Behandlungszeitraum bis Woche 48) 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 SF-36-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). Für den SF-36 gilt ein Fragebogen dann als ausgefüllt, wenn mindestens die Hälfte aller Fragen beantwortet wurden, d. h. mindestens 18 der 36 Items. **Darstellung der Ergebnisse:** • **Hauptanalyse**: Anteil der Patient:innen mit einer bewertungsrelevanten Verbesserung bzw. Verschlechterung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemäß SF-36 zu Woche 48

Studie	Operationalisierung
	• **Zusatzanalysen:** o Line Plot zum Verlauf der mittleren Änderung der Lebensqualität gemäß SF-36 bis Studienende • **Zusatzanalysen in Anhang 4-G:** o Rücklaufquoten zum SF-36 o Mittlere Änderung der Lebensqualität gemäß SF-36 (MMRM-Analyse) o Sensitivitätsanalyse zum Anteil der Patient:innen mit einer bewertungsrelevanten Verbesserung bzw. Verschlechterung der Lebensqualität gemäß SF-36 zu Woche 48 mit Imputation fehlender Werte

HRQoL: *Health-Related Quality of Life* (gesundheitsbezogene Lebensqualität); MCS: *Mental Component Summary* (psychische Gesundheit); MMRM: *Mixed Model for Repeated Measures* (gemischtes Modell für wiederholte Messungen); PCS: *Physical Component Summary* (körperliche Gesundheit); SF-36: *Short Form (36) Health Survey*; 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 4-33: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Lebensqualität gemäß SF-36“ in der Studie BELIEVE

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

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Der Endpunkt „Lebensqualität gemäß SF-36“ wurde verblindet erhoben. Bei den Responderanalysen zur Verbesserung und Verschlechterung wurden alle randomisierten Patient:innen mit hinreichenden Daten zu Woche 48 berücksichtigt. Die Rücklaufquoten bezogen auf die ITT-Population liegen bis Woche 48 mit geringen Gruppenunterschieden über den vom G-BA geforderten 70 % und sind damit ausreichend hoch, um eine valide Bewertung der Ergebnisse des Fragebogens zu ermöglichen (siehe Anhang 4-G). Anhaltspunkte für eine ergebnisabhängige Berichterstattung oder sonstige Aspekte, die zu einer Verzerrung führen 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 gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemäß SF-36

Tabelle 4-34: Ergebnisse für den Endpunkt „Lebensqualität gemäß SF-36“ – Anteil der Patient:innen mit einer bewertungsrelevanten Verbesserung oder Verschlechterung zu Woche 48 aus der Studie BELIEVE (Hauptanalyse)

Studie BELIEVE	**Luspatercept + BSC[(1)] (N=211)**		**Placebo + BSC[(1)] (N=104)**		**Luspatercept + BSC[(1)] vs. Placebo + BSC[(1)]**		
	N[(2)]	Patient:innen mit Ereignis n (%)	N[(2)]	Patient:innen mit Ereignis 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 48							
PCS	183	12 (6,6)	91	5 (5,5)	1,1 [-4,7; 7,0]	1,22 [0,42; 3,60]	1,21 [0,44; 3,34]; 0,714
MCS	183	17 (9,3)	91	7 (7,7)	1,5 [-5,4; 8,5]	1,22 [0,49; 3,05]	1,20 [0,52; 2,77]; 0,674
Anteil der Patient:innen mit einer Verschlechterung um 15 % der Skalenspannweite zu Woche 48							
PCS	183	20 (10,9)	91	5 (5,5)	5,5 [-1,0; 12,0]	2,13 [0,77; 5,87]	2,00 [0,78; 5,18]; 0,151
MCS	183	23 (12,6)	91	12 (13,2)	-0,9 [-9,3; 7,5]	0,92 [0,44; 1,96]	0,93 [0,49; 1,80]; 0,839

Finaler Datenschnitt vom 05. Januar 2021; HRQoL-Population (bezogen auf den SF-36).

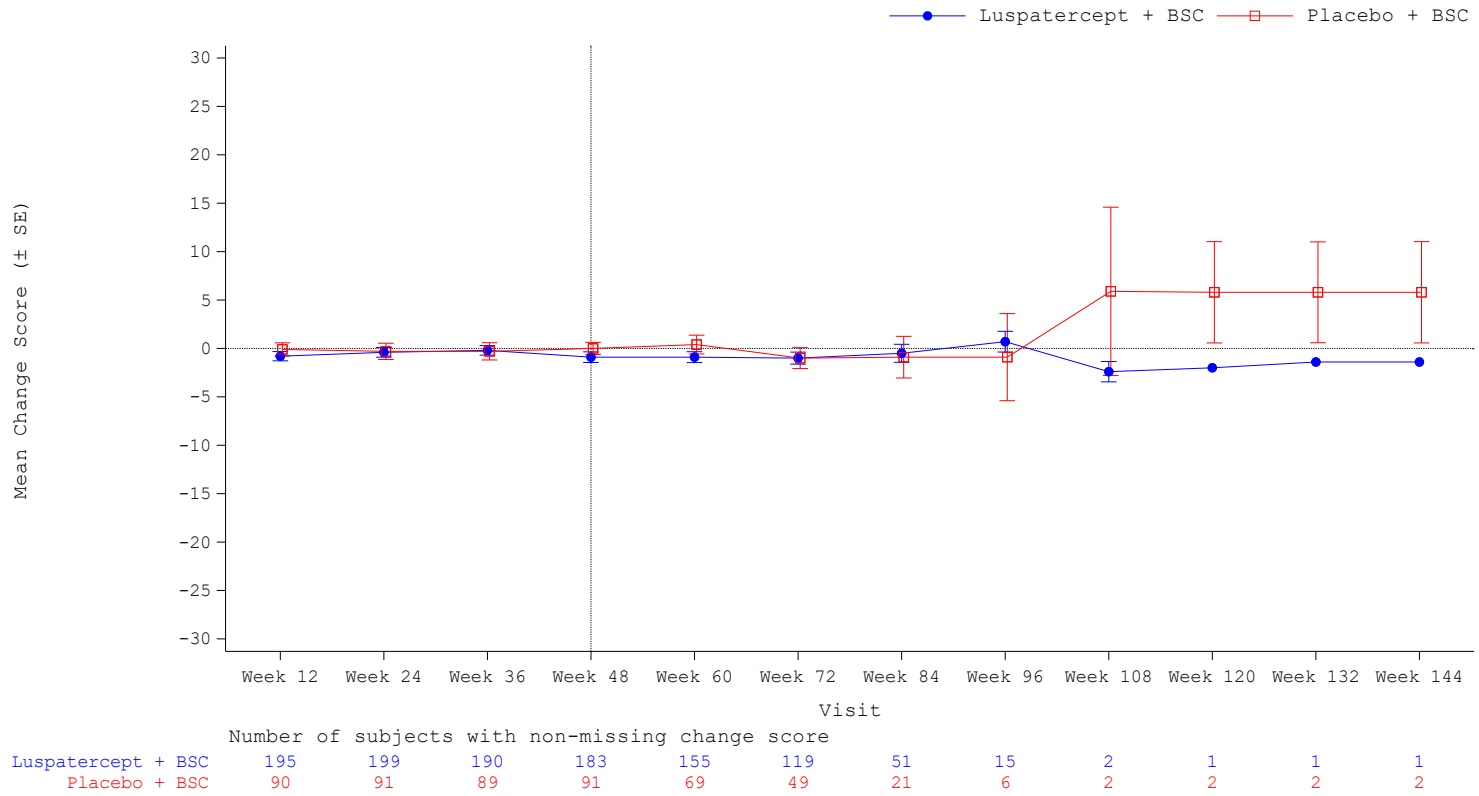
[(1)] BSC umfasste insbesondere die regelmäßige, bedarfsgerechte Transfusionstherapie mit Erythrozytenkonzentraten in Kombination mit einer Eisenchelattherapie.
[(2)] Patient:innen mit einer Bewertung zu Baseline und zu Woche 48.
[(3)] RD, OR und RR mittels Mantel-Haenszel-Methode adjustiert für geografische Region.
[(4)] KIs und p-Wert wurden mittels Normalapproximation berechnet.

BSC: *Best Supportive Care*; HRQoL: *Health-Related Quality of Life* (gesundheitsbezogene Lebensqualität); KI: Konfidenzintervall; MCS: *Mental Component Summary* (psychische Gesundheit); OR: *Odds Ratio*; PCS: *Physical Component Summary* (körperliche Gesundheit); RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SF-36: *Short Form (36) Health Survey*

In Bezug auf den Anteil der Patient:innen mit einer bewertungsrelevanten Verbesserung oder Verschlechterung zu Woche 48 zeigten sich weder beim PCS noch beim MCS Unterschiede zwischen den Studienarmen (siehe Tabelle 4-34). Auch bei den Sensitivitätsanalysen mit Imputation fehlender Werte zu Woche 48 wurden keine Unterschiede festgestellt (siehe Anhang 4-G).

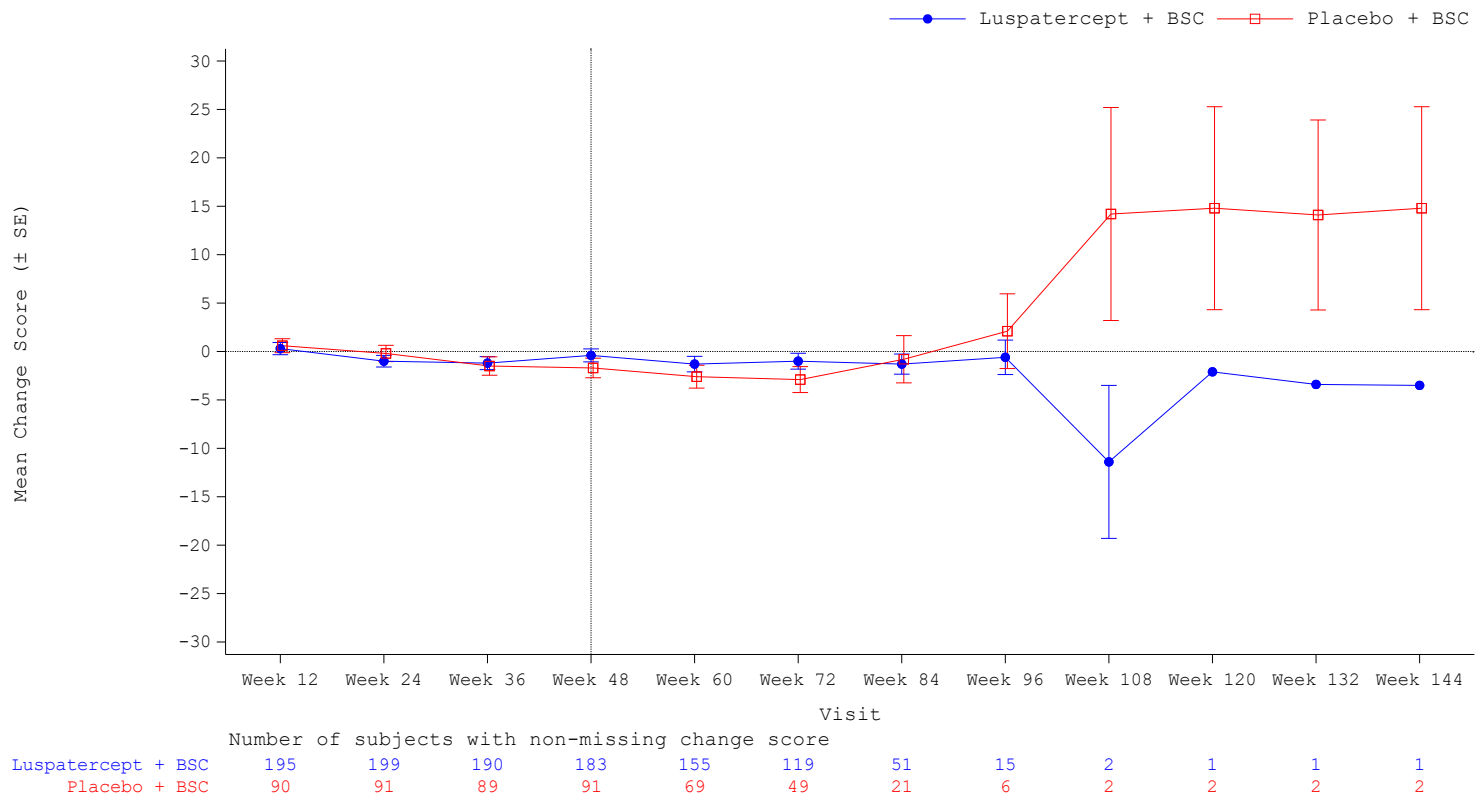
Zusatzanalysen

Mittlere Änderung der Lebensqualität gemäß SF-36



SE: *Standard Error* (Standardfehler)

Abbildung 4-6: Line-Plot der mittleren Änderung der SF-36 PCS gegenüber Baseline



SE: *Standard Error* (Standardfehler)

Abbildung 4-7: Line-Plot der mittleren Änderung der SF-36 MCS gegenüber Baseline

In den Verlaufskurven zum PCS und MCS sind jeweils weder im Luspatercept-Arm noch im Placebo-Arm nennenswerte Veränderungen erkennbar, wobei zu berücksichtigen ist, dass den Abweichungen am Ende der Kurven aufgrund der geringen Patientenzahl keine Bedeutung beizumessen ist (siehe Abbildung 4-6, Abbildung 4-7). Auch im Rahmen der MMRM-Analysen zeigten sich beim PCS und MCS keine Unterschiede zwischen den Studienarmen (siehe Anhang 4-G).

Zusammenfassung der Ergebnisse zum Endpunkt „Lebensqualität gemäß SF-36“

Zusammenfassend wurde die Lebensqualität in beiden Behandlungsarmen und über den gesamten Studienverlauf hinweg konstant erhalten. Relevante Unterschiede zwischen den beiden Behandlungsarmen liegen nicht vor.

Die Aufrechterhaltung oder Verbesserung der Lebensqualität ist im vorliegenden Anwendungsgebiet ein relevantes Therapieziel. Dieses Therapieziel wurde unter Luspatercept erreicht.

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 SF-36“ 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 TranQoL

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

Tabelle 4-35: Operationalisierung des Endpunkts „Lebensqualität gemäß TranQoL“

Studie	Operationalisierung
BELIEVE	Der TranQoL-Fragebogen wurde im Screening zu einem Zeitpunkt innerhalb der 4 Wochen vor Therapiebeginn und während des gesamten doppelblinden Studienverlaufs im 12-Wochen-Rhythmus bewertet (in Einzelfällen wurde der Fragebogen ungeplant auch während der offenen Extensionsphase ausgefüllt). Für die Auswertung wurden die Scores für die einzelnen Domänen des TranQoL (körperliche Gesundheit, emotionale Gesundheit, sexuelle Aktivität, familiäre Situation und Schule/Arbeit) und der TranQoL-Gesamtscore berechnet. Höhere Werte entsprechen einer höheren Lebensqualität. Die Auswertung erfolgte als Responderanalyse hinsichtlich der Patient:innen, die zu Woche 48 eine bewertungsrelevante Verbesserung zeigten, sowie hinsichtlich der Patient:innen, die zu Woche 48 eine bewertungsrelevante Verschlechterung zeigten. Patient:innen ohne Angabe zu Woche 48 wurden von der Analyse ausgeschlossen (ergänzend erfolgte als Sensitivitätsanalyse zur Verbesserung eine Imputation, bei der zu Woche 48 fehlende Patient:innen als nicht

Studie	Operationalisierung
	verbessert gezählt wurden, und eine Sensitivitätsanalyse zur Verschlechterung, bei der zu Woche 48 fehlende Patient:innen als verschlechtert gezählt wurden). Als Baseline-Wert wurde der letzte verfügbare Wert vor Therapiebeginn (= Bewertung aus dem Screening) definiert. Als Schwellenwert für eine bewertungsrelevante Verbesserung oder Verschlechterung werden dabei 15 Punkte betrachtet. Dies entspricht der gemäß Modulvorlage geforderten Response-schwelle von 15 % der Skalenspannweite. Als Behandlungseffekt wird das unter Berücksichtigung des für die Randomisierung verwendeten Stratifizierungsfaktors mittels Mantel-Haenszel-Methode geschätzte relative Risiko betrachtet. Das zugehörige Konfidenzintervall und der p-Wert wurden mittels Normalapproximation berechnet. Ergänzend werden Auswertungen zur mittleren Änderung basierend auf einem MMRM sowie zur mittleren Änderung im zeitlichen Verlauf anhand eines Line-Plots dargestellt. Die MMRM-Analyse beruht auf der Veränderung gegenüber dem Ausgangswert über alle Visiten bis Woche 48. In dem Modell wurden zusätzlich zur Behandlungsgruppe, der jeweilige Baseline-Wert, die Visite (als stetige Variable), die Interaktion Behandlungsgruppe*Visite, die Interaktion Baseline-Score*Visite sowie der für die Randomisierung verwendete Stratifizierungsfaktor als feste Effekte berücksichtigt. Der Achsenschnittpunkt (*Intercept*) und die Visite wurden zudem als zufällige Effekte definiert. Zur Quantifizierung des Behandlungseffekts wird der adjustierte Modellschätzer der Mittelwertdifferenz zu Woche 48 (und insgesamt über den gesamten Be-handlungszeitraum bis Woche 48) sowie die hieraus abgeleitete standardisierte Mittelwert-differenz (SMD) in Form von Hedges' g dargestellt. Die Analysen basieren auf der HRQoL-Population, d. h. auf allen Patient:innen mit mindestens einem ausgefüllten TranQoL-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). Für den TranQoL wird ein Bewertungsbogen als ausgefüllt angesehen, wenn mindestens 27 der 36 Items beantwortet wurden. **Darstellung der Ergebnisse:** • **Hauptanalyse**: Anteil der Patient:innen mit einer bewertungsrelevanten Verbesserung bzw. Verschlechterung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemäß TranQoL zu Woche 48 (TranQoL-Gesamtscore) • **Zusatzanalysen**: o Line Plot zum Verlauf der mittleren Änderung der Lebensqualität gemäß TranQoL bis Studienende (TranQoL-Gesamtscore) • **Zusatzanalysen in Anhang 4-G:** o Rücklaufquoten zum TranQoL o Anteil der Patient:innen mit einer bewertungsrelevanten Verbesserung bzw. Verschlechterung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemäß TranQoL zu Woche 48 (einzelne Domänen). o Mittlere Änderung der Lebensqualität gemäß TranQoL (MMRM-Analyse; TranQoL-Gesamtsore und einzelne Domänen) o Sensitivitätsanalyse zum Anteil der Patient:innen mit einer bewertungsrelevanten Verbesserung bzw. Verschlechterung der Lebensqualität gemäß TranQoL zu Woche 48 mit Imputation fehlender Werte (TranQoL-Gesamtscore und einzelne Domänen).

HRQoL: *Health-Related Quality of Life* (gesundheitsbezogene Lebensqualität); MMRM: *Mixed Model for Repeated Measures* (gemischtes Modell für wiederholte Messungen); SMD: standardisierte Mittelwertdifferenz; TranQoL: *Transfusion-dependent Quality of Life*

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 4-36: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Lebensqualität gemäß TranQoL“ in der Studie BELIEVE

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

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Der Endpunkt „Lebensqualität gemäß TranQoL“ wurde verblindet erhoben. Bei den Responderanalysen zur Verbesserung und Verschlechterung wurden alle randomisierten Patient:innen mit hinreichenden Daten berücksichtigt. Die Rücklaufquoten bezogen auf die ITT-Population liegen bis Woche 48 mit geringen Gruppenunterschieden über den vom G-BA geforderten 70 % und sind damit ausreichend hoch, um eine valide Bewertung der Ergebnisse des Fragebogens zu ermöglichen (siehe Anhang 4-G). Anhaltspunkte für eine ergebnisabhängige Berichterstattung oder sonstige Aspekte, die zu einer Verzerrung führen könnten, liegen nicht vor.

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

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „Lebensqualität gemäß TranQoL“ 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 TranQoL

Tabelle 4-37: Ergebnisse für den Endpunkt „Lebensqualität gemäß TranQoL“ – Anteil der Patient:innen mit einer bewertungsrelevanten Verbesserung oder Verschlechterung zu Woche 48 aus der Studie BELIEVE (Hauptanalyse)

Studie BELIEVE	**Luspatercept + BSC[(1)] (N=212)**		**Placebo + BSC[(1)] (N=104)**		**Luspatercept + BSC[(1)] vs. Placebo + BSC[(1)]**		
	N[(2)]	Patient:innen mit Ereignis n (%)	N[(2)]	Patient:innen mit Ereignis 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 bzw. Verschlechterung um 15 % der Skalenspannweite zu Woche 48							
Verbesserung des TranQoL-Gesamtscores	186	20 (10,8)	91	7 (7,7)	3,0 [-4,1; 10,1]	1,43 [0,58; 3,50]	1,38 [0,61; 3,13]; 0,436
Verschlechterung des TranQoL-Gesamtscores	186	20 (10,8)	91	12 (13,2)	-2,7 [-10,9; 5,5]	0,77 [0,36; 1,66]	0,79 [0,40; 1,56]; 0,504

Finaler Datenschnitt vom 05. Januar 2021; HRQoL-Population (bezogen auf den TranQoL)

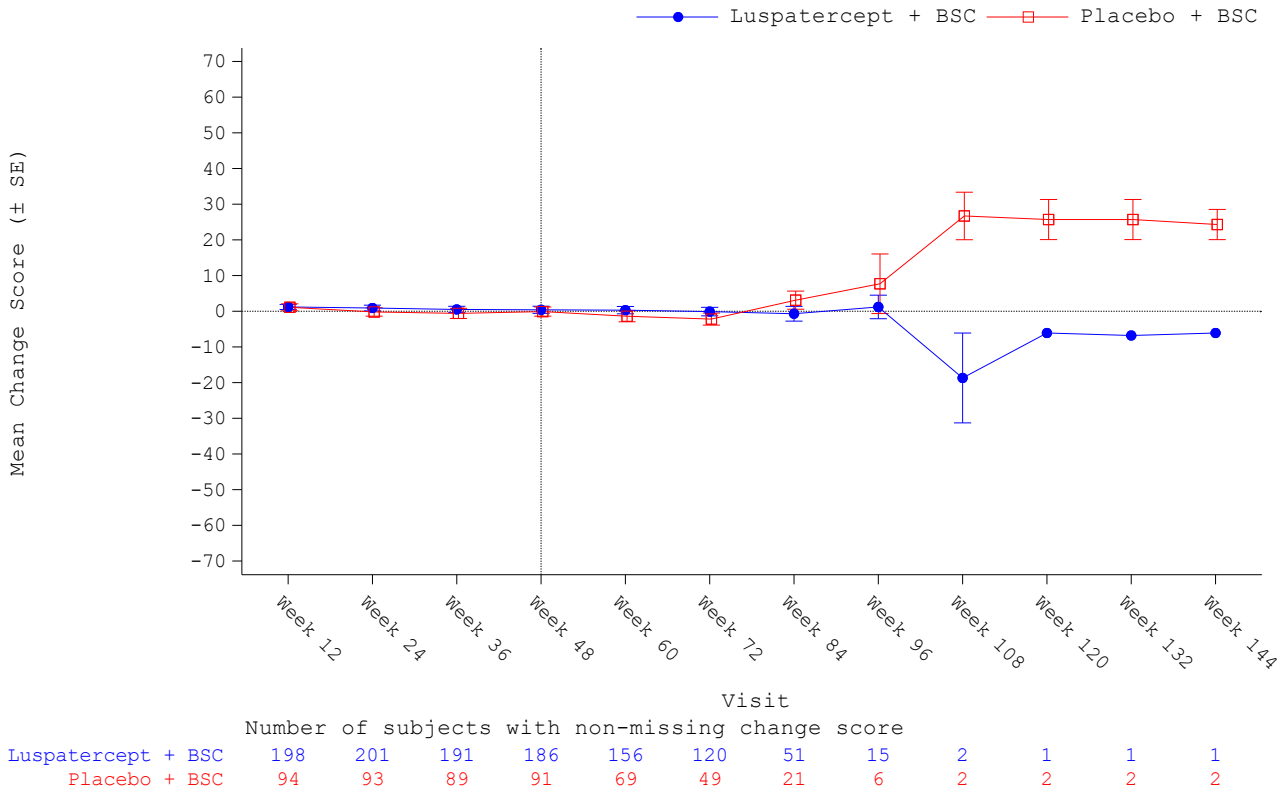
[(1)] BSC umfasste insbesondere die regelmäßige, bedarfsgerechte Transfusionstherapie mit Erythrozytenkonzentraten in Kombination mit einer Eisenchelattherapie.
[(2)] Patient:innen mit einer Bewertung zu Baseline und zu Woche 48.
[(3)] RD, OR und RR mittels Mantel-Haenszel-Methode adjustiert für geografische Region.
[(4)] KIs und p-Wert wurden mittels Normalapproximation berechnet.

BSC: *Best Supportive Care*; HRQoL: *Health-Related Quality of Life* (gesundheitsbezogene Lebensqualität); KI: Konfidenzintervall; OR: *Odds Ratio*; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; TranQoL: *Transfusion-dependent Quality of Life*

In Bezug auf den Anteil der Patient:innen mit einer bewertungsrelevanten Verbesserung oder Verschlechterung des TranQoL-Gesamtscores zu Woche 48 zeigten sich keine Unterschiede zwischen den Studienarmen (siehe Tabelle 4-37). Auch bei den Sensitivitätsanalysen mit Imputation fehlender Werte zu Woche 48 wurden keine Unterschiede festgestellt (siehe Anhang 4-G).

Zusatzanalysen

Mittlere Änderung der krankheitsspezifischen Lebensqualität gemäß TranQoL



SE: *Standard Error* (Standardfehler)

Abbildung 4-8: Line-Plot der mittleren Änderung des TranQoL-Gesamtscores gegenüber Baseline

In den Verlaufskurven zum TranQoL-Gesamtscore sind weder im Luspatercept-Arm noch im Placebo-Arm nennenswerte Veränderungen erkennbar, wobei zu berücksichtigen ist, dass den Abweichungen am Ende der Kurven aufgrund der geringen Patientenzahl keine Bedeutung

beizumessen ist (siehe Abbildung 4-8). Auch im Rahmen der MMRM-Analyse zeigte sich beim TranQoL-Gesamtscore kein Unterschied zwischen den Studienarmen (siehe Anhang 4-G).

Zusammenfassung der Ergebnisse zum Endpunkt „Lebensqualität gemäß TranQoL“

Zusammenfassend wurde die krankheitsspezifische Lebensqualität in beiden Behandlungsarmen und über den gesamten Studienverlauf hinweg konstant erhalten. Relevante Unterschiede zwischen den beiden Behandlungsarmen lagen nicht vor.

Die Aufrechterhaltung oder Verbesserung der Lebensqualität ist im vorliegenden Anwendungsgebiet ein relevantes Therapieziel. Dieses Therapieziel wurde unter Luspatercept erreicht.

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 TranQoL“ 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 4-38: Operationalisierung des Endpunkts „Sicherheit“

Studie	Operationalisierung
BELIEVE	Die Sicherheit wurde anhand des Auftretens von UE ausgewertet, die ab Therapiebeginn (= Tag der ersten Dosis Studienmedikation) bis 63 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 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,

Studie	Operationalisierung
	- 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. Präspezifizierte UE von besonderem Interesse und weitere spezifische UE werden anhand folgender Kategorien dargestellt: • UE von besonderem Interesse o Malignitäten o Prämaligne Erkrankungen • Weitere spezifische UE o Embolie- und Thromboseereignisse o Knochenschmerzen Im Rahmen der Auswertung werden im Dossier folgende UE-Kategorien betrachtet („UE-Hauptkategorien“): o Jegliche UE (ergänzend dargestellt) o SUE o Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) o Therapieabbrüche aufgrund von UE Die Auswertung erfolgte auf Basis des Anteils der Patient:innen mit einem Ereignis innerhalb der 48 Wochen nach Therapiebeginn. Als Behandlungseffekt wird das unter Berücksichtigung des für die Randomisierung verwendeten Stratifizierungsfaktors mittels Mantel-Haenszel-Methode geschätzte relative Risiko betrachtet. Ergänzend wurde eine Auswertung der Zeit bis zum ersten Ereignis anhand einer Ereigniszeitanalyse auf Basis des Behandlungszeitraums bis zur Entblindung der Studie und des gesamten Behandlungszeitraums bis zum Studienende vorgenommen. Patient:innen, bei denen bis Entblindung bzw. Studienende kein UE der betrachteten Kategorie auftrat, wurden für alle UE-Kategorien einheitlich 63 Tage nach der letzten Dosis der Studienmedikation bzw. bei Studienabbruch oder Tod zensiert. Darüber hinaus wurden Patient:innen, die ursprünglich dem Placebo-Arm zugeteilt waren und nach Entblindung zu Luspatercept wechselten, zum Zeitpunkt des Therapiewechsels zensiert. Zur Quantifizierung des Behandlungseffekts wurden 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 und die weiteren spezifischen UE (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. **Darstellung der Ergebnisse:** • **Hauptanalyse:** o Anteil der Patient:innen mit UE im Zeitraum bis einschließlich Woche 48 (UE-Hauptkategorien): ▪ Jegliche UE (ergänzend dargestellt) ▪ SUE

Studie	Operationalisierung
	▪ schwere UE (CTCAE ≥ 3) ▪ Zum Therapieabbruch führende UE • **Zusatzanalysen:** o Anteil der Patient:innen mit UE von besonderem Interesse im Zeitraum bis einschließlich Woche 48 (einschließlich Unterteilung hinsichtlich schwerwiegender und schwerer Ereignisse) o Anteil der Patient:innen mit weiteren spezifischen UE im Zeitraum bis einschließlich Woche 48 (einschließlich Unterteilung hinsichtlich schwerwiegender und schwerer Ereignisse) o Anteil der Patient:innen mit UE im Zeitraum bis einschließlich Woche 48 auf Ebene der SOC und PT, bei denen sich ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen ergab (einschließlich Unterteilung hinsichtlich schwerwiegender und schwerer Ereignisse) o Anteil der Patient:innen mit einer Hospitalisierung im Zeitraum bis einschließlich Woche 48 (unabhängig von der Ursache und ohne Berücksichtigung von Hospitalisierungen aufgrund von UE) o Deskriptive Zusammenfassung der Gründe für Hospitalisierungen m Zeitraum bis einschließlich Woche 48 • **Zusatzanalysen in Anhang 4-G:** o Anteil der Patient:innen mit UE auf Ebene der SOC und PT im Zeitraum bis einschließlich Woche 48 ▪ Jegliche UE ▪ SUE ▪ Schwere UE (CTCAE ≥ 3) ▪ Zum Therapieabbruch führende UE (deskriptiv) o Weitere Auswertungen auf Basis des Behandlungszeitraums bis zur Entblindung der Studie und des gesamten Behandlungszeitraums bis zum 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 weiteren spezifischen UE (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

NCI: *National Cancer Institute*; CTCAE: *Common Terminology Criteria for Adverse Events*; HR: *Hazard Ratio*; ITT: *Intention to Treat*; MedDRA: *Medical Dictionary for Regulatory Activities*; 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 4-39: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Sicherheit“ in der Studie BELIEVE

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

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Der Endpunkt „Sicherheit“ wurde verblindet anhand von UE erhoben. In die Analyse der UE gingen nur solche Patient:innen ein, die mindestens eine Dosis Studienmedikation erhalten haben (Safety-Population). Mit Ausnahme von einer Patientin bzw. einem Patienten im Luspatercept-Arm und drei Patient:innen im Placebo-Arm, die keine Studientherapie erhalten hatten, umfasst die Safety-Population in der Studie BELIEVE alle randomisierten Patient:innen, sodass von einer adäquaten Umsetzung des ITT-Prinzips ausgegangen wird. 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 „Sicherheit“ 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 1–48

Tabelle 4-40: Ergebnisse für den Endpunkt „Sicherheit“ – Gesamtraten UE in Woche 1–48 aus der Studie BELIEVE (Hauptanalyse)

Studie BELIEVE	**Luspatercept + BSC[(1)] (N=223)**		**Placebo + BSC[(1)] (N=109)**		**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 1–48							
Jegliche UE	223	208 (93,3)	109	98 (89,9)	3,38 [-3,15; 9,90]	1,56 [0,69; 3,54]	1,04 [0,97; 1,11]; 0,315
SUE	223	24 (10,8)	109	5 (4,6)	6,17 [0,50; 11,84]	2,49 [0,93; 6,70]	2,35 [0,92; 6,00]; 0,075
Schwere UE (CTCAE ≥ 3)	223	53 (23,8)	109	15 (13,8)	9,97 [1,49; 18,45]	1,97 [1,05; 3,70]	1,72 [1,02; 2,91]; **0,041**
Zum Therapieabbruch führende UE	223	9 (4,0)	109	1 (0,9)	3,12 [-0,03; 6,28]	4,49 [0,57; 35,68]	4,40 [0,56; 34,31]; 0,158

Finaler Datenschnitt vom 05. Januar 2021; Safety-Population.

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

BSC: *Best Supportive Care*; CTCAE: *Common Terminology Criteria for Adverse Events*; KI: Konfidenzintervall; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SUE: Schwerwiegendes UE; UE: Unerwünschtes Ereignis

Für die UE-Kategorien jegliche UE, SUE und zum Therapieabbruch führende UE zeigte sich im Zeitraum bis einschließlich Woche 48 jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Behandlungsarmen (siehe Tabelle 4-40).

Bei 93,3 % der Patient:innen im Luspatercept-Arm und 89,9 % der Patient:innen im Placebo-Arm trat im betrachteten Zeitraum mindestens ein UE auf. Sowohl unter Luspatercept als auch unter Placebo traten jeweils nur bei einem geringen Anteil der Patient:innen SUE (10,8 % bzw. 4,6 %) oder zum Therapieabbruch führende UE (4,0 % bzw. 0,9 %) auf.

Ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Luspatercept ergab sich bei den schweren UE (RR [95-%-KI]: 1,72 [1,02; 2,91] p = 0,041). Entsprechende Ereignisse traten unter Luspatercept bei 23,8 % der Patient:innen und unter Placebo bei 13,8 % der Patient:innen auf.

Die ergänzenden Auswertungen bis Studienende zeigen darüber hinaus, dass sich unter Luspatercept im Vergleich zu Placebo auch in Bezug auf die Zeit bis zum ersten UE und die Zeit bis zum ersten SUE ein nachteiliger Effekt ergab. Vor dem Hintergrund, dass es sich bei Luspatercept um eine aktive und wirksame Substanz handelt, die in der vorliegenden Studie, zusätzlich zur Gabe von BSC in beiden Armen, im Vergleich zu Placebo untersucht wurde, war dies langfristig jedoch zu erwarten.

Zusatzanalysen

UE von besonderem Interesse und weitere spezifische UE

Tabelle 4-41: Ergebnisse für den Endpunkt „Sicherheit“ – Anteil der Patient:innen mit UE von besonderem Interesse in Woche 1–48 aus der Studie BELIEVE (Zusatzanalyse)

Studie BELIEVE	**Luspatercept + BSC[(1)] (N=223)**		**Placebo + BSC[(1)] (N=109)**		**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)]
Malignitäten[(4)]							
Es traten keine Ereignisse in dieser Kategorie auf.							
Prämaligne Erkrankungen[(4)]							
Es traten keine Ereignisse in dieser Kategorie auf.							

Finaler Datenschnitt vom 05. Januar 2021; Safety-Population.

[(1)] BSC umfasste insbesondere die regelmäßige, bedarfsgerechte Transfusionstherapie mit Erythrozytenkonzentraten in Kombination mit einer Eisenchelattherapie.
[(2)] RD, OR und RR wurden mittels Mantel-Haenszel-Methode adjustiert für geografische Region berechnet.
[(3)] KIs und p-Wert wurden mittels Normalapproximation berechnet.
[(4)] Definiert anhand der SMQ „Malignitäten“ bzw. der SMQ „Prämaligne Erkrankungen“.

BSC: *Best Supportive Care*; KI: Konfidenzintervall; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SMQ: *Standardised MedDRA Query*; UE: Unerwünschtes Ereignis

Im Zeitraum bis einschließlich Woche 48 traten keine Malignitäten oder prämaligne Erkrankungen auf (siehe Tabelle 4-41).

Bei den Auswertungen bis Studienende ergaben sich ebenfalls keine prämalignen Erkrankungen (siehe Anhang 4-G). Eine Malignität wurde im weiteren Studienverlauf bei zwei Patient:innen festgestellt, beide im Luspatercept-Arm (vgl. Anhang 4-G; eine der beiden Malignitäten trat mehr als 63 Tage nach der letzten Dosis der Studienmedikation auf, weshalb in der Ereigniszeitanalyse eine Zensierung vorgenommen wurde).

Tabelle 4-42: Ergebnisse für den Endpunkt „Sicherheit“ – Anteil der Patient:innen mit weiteren spezifischen UE in Woche 1–48 aus der Studie BELIEVE (Zusatzanalyse)

Studie BELIEVE	**Luspatercept + BSC[(1)] (N=223)**		**Placebo + BSC[(1)] (N=109)**		**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)]
Embolie- und Thromboseereignisse[(4)]							
Jegliche UE	223	3 (1,3)	109	1 (0,9)	0,43 [-1,92; 2,77]	1,47 [0,15; 14,33]	1,46 [0,16; 13,69]; 0,740
SUE	223	2 (0,9)	109	0	0,9 [-0,34; 2,15]	4,01 [0,11; 151,65][(5)]	3,98 [0,11; 148,14] 0,454[(5)]
Schwere UE (CTCAE ≥ 3)	223	1 (0,4)	109	0	0,45 [-0,43; 1,33]	2,50 [0,06; 106,14][(5)]	2,49 [0,06; 104,20] 0,632[(5)]
Knochenschmerzen[(4)]							
Jegliche UE	223	43 (19,3)	109	8 (7,3)	11,96 [4,98; 18,95]	3,16 [1,41; 7,10]	2,63 [1,29; 5,35]; **0,008**
SUE	223	0	109	0	N.A.	N.A.	N.A.
Schwere UE (CTCAE ≥ 3)	223	3 (1,3)	109	0	1,36 [-0,16; 2,87]	5,54 [0,15; 198,29][(5)]	5,47 [0,16; 192,78] 0,350[(5)]

Finaler Datenschnitt vom 05. Januar 2021; Safety-Population.

[(1)] BSC umfasste insbesondere die regelmäßige, bedarfsgerechte Transfusionstherapie mit Erythrozytenkonzentraten in Kombination mit einer Eisenchelattherapie.

Studie BELIEVE	**Luspatercept + BSC[(1)] (N=223)**		**Placebo + BSC[(1)] (N=109)**		**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)]
[(2)] RD, OR und RR wurden mittels Mantel-Haenszel-Methode adjustiert für geografische Region berechnet. [(3)] KIs und p-Wert wurden mittels Normalapproximation berechnet. [(4)] Definiert anhand der SMQ „Embolie- und Thromboseereignisse“ bzw. anhand des PT „Knochenschmerzen“. [(5)] OR und RR aufgrund von Nullzellen nicht berechenbar. Die Schätzer wurden behelfsweise mit einer Behandlungsarm-spezifischen Nullzellkorrektur ohne Berücksichtigung des Stratifizierungsfaktors bestimmt [3, 4]. BSC: *Best Supportive Care*; CTCAE: *Common Terminology Criteria for Adverse Events*; KI: Konfidenzintervall; N.A.: nicht erreicht oder nicht berechnet; OR: Odds Ratio; PT: *Preferred Term* (Bevorzugter Term); RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SMQ: *Standardised MedDRA Query*; SUE: Schwerwiegendes UE; UE: Unerwünschtes Ereignis							

In der primären Behandlungsphase bis Woche 48 zeigten sich bei den Embolie- und Thromboseereignissen keine Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen. Entsprechende Ereignisse traten bei 1,3 % der Patient:innen im Luspatercept-Arm und bei 0,9 % der Patient:innen im Placebo-Arm auf. Schwerwiegende Embolie- und Thromboseereignisse zeigten 0,9 % der Patient:innen im Luspatercept-Arm und keine Patient:innen im Placebo-Arm. Nur ein bzw. eine Patient:in (im Luspatercept-Arm) wies ein schweres UE in dieser Kategorie auf (siehe Tabelle 4-41). Bei der Ereigniszeitanalyse bis Studienende zeigten sich hinsichtlich der Embolie- und Thromboseereignisse ebenfalls keine Unterschiede (siehe Anhang 4-G).

Das Risiko für Knochenschmerzen war unter Luspatercept signifikant höher als unter Placebo (RR [95-%-KI]: 2,63 [1,29; 5,35] p = 0,008). Ein entsprechendes Ereignis trat insgesamt bei 19,3 % der Patient:innen im Luspatercept-Arm und bei 7,3 % der Patient:innen im Placebo-Arm auf. Nur bei einem geringen Teil der Patient:innen handelte es sich bei dem PT Knochenschmerzen um ein schweres UE (1,3 % der Patient:innen im Luspatercept-Arm; kein Ereignis im Placebo-Arm). Schwerwiegende UE des PT Knochenschmerzen traten nicht auf. Bei den Auswertungen bis zum Studienende ergaben sich konsistente Ergebnisse zum Zeitraum bis einschließlich Woche 24 (siehe Anhang 4-G).

Das höhere Risiko für Knochenschmerzen unter Luspatercept war in der Studie BELIEVE auf die ersten 3 Monate der Behandlung begrenzt [1]. In der klinischen Praxis sind die anfänglichen Knochenschmerzen, sofern erforderlich, mit Analgetika gut therapierbar. Das zeitlich begrenzte Auftreten von Knochenschmerzen deutet auf eine verstärkte Knochenmarksaktivität (Stimulation der Erythropoese), d. h. auf die gewünschte Wirkung von Luspatercept, hin.

UE auf Ebene der SOC und PT

Tabelle 4-43: Ergebnisse für den Endpunkt „Sicherheit“ – UE auf Ebene der SOC und PT in Woche 1–48, 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 BELIEVE (Zusatzanalyse)

Studie BELIEVE	**Luspatercept + BSC[(1)] (N=223)**		**Placebo + BSC[(1)] (N=109)**		**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 Untersuchungen	223	44 (19,7)	109	10 (9,2)	10,55 [3,01; 18,09]	2,42 [1,17; 5,02]	2,15 [1,12; 4,12] **0,021**
SOC Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	223	132 (59,2)	109	57 (52,3)	6,93 [-4,43; 18,29]	1,33 [0,84; 2,11]	1,13 [0,92; 1,40] 0,244
PT Knochenschmerzen	223	43 (19,3)	109	8 (7,3)	11,96 [4,98; 18,95]	3,16 [1,41; 7,10]	2,63 [1,29; 5,35] **0,008**
SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymph-systems	223	31 (13,9)	109	6 (5,5)	8,40 [2,13; 14,67]	2,75 [1,12; 6,78]	2,53 [1,08; 5,89] **0,032**
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 schere 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 05. Januar 2021; Safety-Population.

(1) BSC umfasste insbesondere die regelmäßige, bedarfsgerechte Transfusionstherapie mit Erythrozytenkonzentraten in Kombination mit einer Eisenchelattherapie.
(2) RD, OR und RR wurden mittels Mantel-Haenszel-Methode adjustiert für geografische Region berechnet.

Studie BELIEVE	**Luspatercept + BSC[(1)] (N=223)**		**Placebo + BSC[(1)] (N=109)**		**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)]
[(3)] KIs und p-Wert wurden mittels Normalapproximation berechnet. BSC: *Best Supportive Care*; CTCAE: *Common Terminology Criteria for Adverse Events*; 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 ergaben sich Unterschiede zwischen den Studienarmen bei der SOC „Untersuchungen“, dem PT „Knochenschmerzen“ und der SOC „Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems“. Hier ergab sich jeweils ein Nachteil für Luspatercept gegenüber Placebo (siehe Tabelle 4-43). Für die beiden SOC „Untersuchungen“ und „Erkrankungen des Blutes und der Lymphsysteme“ besteht der Unterschied ausschließlich auf Ebene der SOC; statistisch signifikante Unterschiede für spezifische UE auf Ebene der PT, die der SOC „Untersuchungen“ bzw. „Erkrankungen des Blutes und der Lymphsysteme“ zugerechnet werden, liegen nicht vor.

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

Zum Therapieabbruch führende Ereignisse traten in beiden Behandlungsarmen nur sehr selten auf. Mit insgesamt 5 resultierenden Therapieabbrüchen führten Ereignisse aus der SOC „Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen“ unter Luspatercept am häufigsten zum Therapieabbruch (siehe Anhang 4-G).

Neben den Nachteilen bei den genannten SOC und PT wurden auf Basis der Ereigniszeitanalysen bis Studienende weitere Effekte zuungunsten von Luspatercept in Bezug auf die SOC „Erkrankungen des Nervensystems“ und den PT „Schwindelgefühl“, in Bezug auf die SOC „Gefäßerkrankungen“ und den PT „Hypertonie“ sowie in Bezug auf den PT „Dyspepsie“ festgestellt (siehe Anhang 4-G). Vor dem Hintergrund, dass es sich bei Luspatercept um eine aktive und wirksame Substanz handelt, die in der vorliegenden Studie, zusätzlich zur Gabe von BSC in beiden Armen, im Vergleich zu Placebo untersucht wurde, war dies langfristig jedoch zu erwarten.

Hospitalisierungen

Tabelle 4-44: Ergebnisse für den Endpunkt „Sicherheit“ – Anteil der Patient:innen mit Hospitalisierungen in Woche 1–48 aus der Studie BELIEVE (Zusatzanalyse)

Studie BELIEVE	**Luspatercept + BSC[(1)] (N=224)**		**Placebo + BSC[(1)] (N=112)**		**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 1–48 (unabhängig von der Ursache)							
Jegliche Hospitalisierungen	224	28 (12,5)	112	4 (3,6)	8,86 [3,34; 14,38]	3,84 [1,31; 11,22]	3,48 [1,25; 9,68]; **0,017**
Hospitalisierungen in Woche 1–48, ohne Berücksichtigung von Hospitalisierungen aufgrund von UE							
Nicht durch UE bedingte Hospitalisierungen	224	6 (2,7)	112	2 (1,8)	0,89 [-2,36; 4,13]	1,51 [0,30; 7,58]	1,50 [0,30; 7,37]; 0,620

Finaler Datenschnitt vom 05. Januar 2021; ITT-Population.

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

BSC: *Best Supportive Care*; ITT: *Intention to Treat*; KI: Konfidenzintervall; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; UE: Unerwünschtes Ereignis

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

Studie BELIEVE **Gründe für eine Hospitalisierung**	**Luspatercept + BSC[(1)]** **(N=224)**	**Placebo + BSC[(1)]** **(N=112)**
	n (%)	n (%)
Gründe für eine Hospitalisierung in Woche 1–48		
UE	22 (9,8)	3 (2,7)
Elektive Behandlung einer vorbestehenden Erkrankung	4 (1,8)	2 (1,8)
Nicht Protokoll-bedingte Untersuchung	6 (2,7)	0
Transfusion	6 (2,7)	0
Soziale, technische oder praktische Gründe in Abwesenheit eines UE	2 (0,9)	0
Behandlung, die vor Unterzeichnung der Einverständniserklärung geplant war	1 (0,4)	0

Finaler Datenschnitt vom 05. Januar 2021; ITT-Population.

(1) BSC umfasste insbesondere die regelmäßige, bedarfsgerechte Transfusionstherapie mit Erythrozytenkonzentraten in Kombination mit einer Eisenchelattherapie.

BSC: *Best Supportive Care*; ITT: *Intention to Treat*; UE: Unerwünschtes Ereignis

Während der ersten 48 Wochen der Behandlungsphase in der Studie BELIEVE zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Luspatercept (RR [95-%-KI]: 3,48 [1,25; 9,68] p = 0,017) (siehe Tabelle 4-44). Insgesamt wiesen in diesem Zeitraum 12,5 % der Patient:innen im Luspatercept-Arm und 3,6 % der Patient:innen im Placebo-Arm eine Hospitalisierung auf.

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). Entsprechend bestätigte sich der Nachteil für Luspatercept bei Nichtberücksichtigung von Hospitalisierungen aufgrund von UE nicht (siehe Tabelle 4-44). Darüber hinaus ist die Relevanz verschiedener Gründe der Hospitalisierungen 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“

Insgesamt weisen die Ergebnisse zum Endpunkt „Sicherheit“ auf ein akzeptables Sicherheits- und Verträglichkeitsprofil von Luspatercept hin. Klinisch relevante Unterschiede zuungunsten von Luspatercept gegenüber Placebo lagen nur vereinzelt vor. So ergab sich unter Luspatercept insgesamt ein höheres Risiko für schwere UE und spezifische UE – insbesondere für Knochenschmerzen. Hierbei handelt es sich um eine für Luspatercept bekannte unerwünschte Arzneimittelwirkung, die entsprechend in der Fachinformation von Reblozyl® aufgeführt ist [1]. Das höhere Risiko für Knochenschmerzen unter Luspatercept ist auf die ersten 3 Monate der Behandlung begrenzt. In der klinischen Praxis sind die anfänglichen Knochenschmerzen, sofern erforderlich, mit Analgetika gut therapierbar. Das zeitlich begrenzte Auftreten von Knochenschmerzen deutet auf eine verstärkte Knochenmarksaktivität (Stimulation der Erythropoese), d. h. auf die gewünschte Wirkung von Luspatercept, hin. Da in der Studie BELIEVE mit Luspatercept eine aktiv wirksame Substanz im Vergleich zu Placebo, zusätzlich zu BSC in beiden Armen, untersucht wurde, war unter Luspatercept mit einer höheren Inzidenz von UE zu rechnen. Das Ausmaß des Unterschieds bei den schweren UE ist als gering einzustufen. Insgesamt führten die unerwünschten Ereignisse weder zu einer relevanten Einschränkung der Therapie mit Luspatercept noch zu einer erkennbaren Beeinträchtigung der Lebensqualität der Patient:innen. Zusammenfassend ergibt sich für Luspatercept ein annehmbares Sicherheits- und Verträglichkeitsprofil mit erwartbaren Unterschieden im Vergleich zu Placebo.

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 Subgruppenanalysen zur geographischen Region („Nordamerika und Europa“ vs. „Mittlerer Osten und Nordafrika“ vs. „Asien-Pazifik“) durchgeführt. Die in die Studie BELIEVE eingeschlossenen Patient:innen waren weitgehend gleichmäßig auf über 60 Studienzentren in 15 Ländern verteilt, sodass nicht von einem Ungleichgewicht aufgrund von einzelnen, sehr großen Zentren oder Ländern auszugehen ist.

Eine Übersicht der durchgeführten Subgruppenanalysen auf Endpunktebene findet sich in Tabelle 4-46.

Tabelle 4-46: Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen

Studie BELIEVE **Endpunkt**	**Alter**	**Geschlecht**	**Region**	**Beta-Thalassämie-Genotyp**	**Transfusionslast zu Baseline**[(1)]	**Prätransfusions-Hb zu Baseline**	**LIC zu Baseline**	**Vorhergehende Splenektomie**
Mortalität								
Todesfälle[(2)]	n. d.	n. d	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.
Morbidität								
Reduktion der Transfusionslast[(3)]	●	●	●	●	●	●	●	●
Lebensqualität								
SF-36	○	○	○	○	○	○	○	○
TranQoL	○	○	○	○	○	○	○	○
Sicherheit								
UE	○	○	○	○	○	○	○	○

●: *A priori* geplante Subgruppenanalyse. ○: *Post-hoc* durchgeführte Subgruppenanalyse. n. d.: Subgruppenanalyse nicht durchgeführt.

[(1)] Das Subgruppenmerkmal Transfusionslast zu Baseline war im SAP in Abhängigkeit von der betrachteten Analyse definiert: Während für die Analysen der Transfusionslast basierend auf einem 12-Wochen-Intervall (im Dossier nicht dargestellt) und die Analysen der Transfusionslast basierend auf einem 24-Wochen-Intervall eine Unterteilung mit drei Subgruppen bezogen auf die letzten 12 Wochen bzw. die letzten 24 Wochen vor Therapiebeginn festgelegt war, wurde für alle anderen Analysen eine Unterteilung mit zwei Subgruppen bezogen auf die 12 Wochen vor Therapiebeginn vorgegeben.

[(2)] Subgruppenanalysen zur Mortalität wurden nicht durchgeführt, da insgesamt weniger als 10 Ereignisse vorliegen.

[(3)] *A priori* geplant für den primären Endpunkt der Studie BELIEVE (Reduktion der Transfusionslast um mindestens 33 % in Woche 13-24).

Hb: Hämoglobin; LIC: *Liver Iron Concentration* (Lebereisenkonzentration); n. d.: nicht durchgeführt; SAP: statistischer Analyseplan; SF-36: *Short Form (36) Health Survey*; SUE: schwerwiegendes UE; TranQoL: *Transfusion-dependent Quality of Life*; UE: Unerwünschtes Ereignis

Stellen Sie anschließend in Tabelle 4-47 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 BELIEVE **Endpunkt**	**Alter (≤ 32 Jahre vs. > 32 Jahre)**	**Geschlecht (männlich vs. weiblich)**	**Region (Nordamerika und Europa vs. Asien-Pazifik vs. Mittlerer Osten und Nordafrika)**	**Beta-Thalassämie-Genotyp (β^0/β^0 vs. Nicht β^0/β^0)**	**Transfusionslast zu Baseline (Kategorisierung abhängig vom Endpunkt)[1]**	**Prätransfusions-Hb zu Baseline (< 9 g/dl vs. ≥ 9 g/dl)**	**LIC zu Baseline (≤ 3 vs. > 3–≤ 7 vs. 7–≤ 15 vs. > 15 mg/g d. w.)**	**Vorhergehende Splenektomie (ja vs. nein)**
Morbidität – Reduktion der Transfusionslast								
≥ 33 %/24 Wochen	0,466	0,828	0,830	0,915	0,248	0,537	0,930	0,269
≥ 50 %/24 Wochen	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.
Gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß SF-36								
PCS – Verbesserung	0,447	0,754	0,827	n. d.	0,345	0,627	0,735	0,561
PCS – Verschlechterung	0,068	0,624	0,863	0,756	0,712	0,985	0,295	n. d.
MCS – Verbesserung	0,291	0,682	0,752	n. d.	**0,049**	0,315	0,774	0,717
MCS – Verschlechterung	0,197	0,753	0,313	0,759	0,283	0,315	0,908	0,497
Krankheitsspezifische Lebensqualität gemäß TranQoL								
TranQoL-Gesamtscore Verbesserung	0,244	0,411	0,308	0,260	0,621	0,145	0,953	0,681
TranQoL-Gesamtscore Verschlechterung	0,681	0,985	0,233	0,236	**0,048**	0,783	0,373	0,550
Sicherheit								
Jegliche UE	0,176	0,506	0,577	0,659	0,245	0,238	**0,008**	0,243
SUE	0,295	0,469	0,509	n. d.	0,794	0,567	0,717	0,273
Schwere UE	0,145	0,773	0,696	0,563	0,786	0,880	0,504	0,674

Studie BELIEVE **Endpunkt**	**Alter (≤ 32 Jahre vs. > 32 Jahre)**	**Geschlecht (männlich vs. weiblich)**	**Region (Nordamerika und Europa vs. Asien-Pazifik vs. Mittlerer Osten und Nordafrika)**	**Beta-Thalassämie-Genotyp (β^0/β^0 vs. Nicht β^0/β^0)**	**Transfusionslast zu Baseline (Kategorisierung abhängig vom Endpunkt)[1]**	**Prätransfusions-Hb zu Baseline (< 9 g/dl vs. ≥ 9 g/dl)**	**LIC zu Baseline (≤ 3 vs. > 3–≤ 7 vs. 7–≤ 15 vs. > 15 mg/g d. w.)**	**Vorhergehende Splenektomie (ja vs. nein)**
Zum Therapieabbruch führende UE	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.
Prämaligne Erkrankungen	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.
Embolie- und Thromboseereignisse	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.
Knochenschmerzen	0,851	0,875	0,861	0,388	0,661	0,195	0,799	0,374
Untersuchungen (SOC)	n. d.	0,950	0,536	0,562	0,286	0,598	0,825	0,164
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (SOC)	0,915	0,937	0,439	**0,030**	0,374	0,451	0,643	0,273
Knochenschmerzen (PT)	0,851	0,875	0,861	0,388	0,661	0,195	0,799	0,374

Finaler Datenschnitt vom 05. Januar 2021.

P-Werte < 0,05 durch **Fettdruck** markiert.

[1] Gemäß SAP erfolgte die Subgruppenanalyse nach „Transfusionslast zu Baseline“ für den Endpunkt „Reduktion der Transfusionslast“ anhand von drei Subgruppen (≤ 10 vs. > 10–≤ 15 vs. > 15 EK-Einheiten/24 Wochen; basierend auf den letzten 24 Wochen vor Therapiebeginn) und für alle anderen Endpunkte anhand von zwei Subgruppen (≤ 6 vs. > 6 EK-Einheiten/12 Wochen; basierend auf den letzten 12 Wochen vor Therapiebeginn).

EK: Erythrozytenkonzentrat; Hb: Hämoglobin; ITT: *Intention to Treat*; LIC: *Liver Iron Concentration* (Lebereisenkonzentration); MCS: *Mental Component Summary* (psychische Gesundheit); n. d.: Nicht durchgeführt / nicht berechenbar (zu geringe Zahl an Ereignissen); PCS: *Physical Component Summary* (körperliche Gesundheit); PT: *Preferred Term* (Bevorzugter Begriff); SAP: statistischer Analyseplan; SF-36: *Short Form (36) Health Survey*; SMQ: *Standardised MedDRA Query*; SOC: *System Organ Class* (Systemorganklasse); SUE: Schwerwiegendes UE; TranQoL: *Transfusion-dependent Quality of Life*; UE: Unerwünschtes Ereignis

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 (siehe 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 einhundert durchgeführten Interaktionstests lediglich vier signifikante Interaktions-p-Werte auf, verteilt auf die Subgruppen „Beta-Thalassämie-Genotyp", „Transfusionslast zu Baseline" und „LIC zu Baseline" auf. Es liegen dabei keine sich häufiger wiederholenden (endpunktübergreifenden) Interaktionen vor. Demensprechend 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 „Lebensqualität gemäß SF-36“ aus der Studie BELIEVE – Anteil der Patient:innen mit einer bewertungsrelevanten Verbesserung der MCS zu Woche 48

Studie BELIEVE	**Luspatercept + BSC[1] (N=211)**		**Placebo + BSC[1] (N=104)**		**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 MCS					
Transfusionslast zu Baseline: p-Wert des Heterogenitätstests = 0,049					
≤ 6 EK-Einheiten/12 Wochen	95	11 (11,6)	45	1 (2,2)	5,21 [0,69; 39,13]; 0,109
> 6 EK-Einheiten/12 Wochen	88	6 (6,8)	46	6 (13,0)	0,52 [0,18; 1,53]; 0,237

Finaler Datenschnitt vom 05. Januar 2021; HRQoL-Population (bezogen auf den SF-36).

[1] BSC umfasste insbesondere die regelmäßige, bedarfsgerechte Transfusionstherapie mit Erythrozytenkonzentraten in Kombination mit einer Eisenchelattherapie.
[2] Patient:innen mit einer Bewertung zu Baseline und zu Woche 48.
[3] RR ohne Adjustierung.

BSC: *Best Supportive Care*; EK: Erythrozytenkonzentrat; HRQoL: *Health-Related Quality of Life* (gesundheitsbezogene Lebensqualität); KI: Konfidenzintervall; MCS: *Mental Component Summary* (psychische Gesundheit); RR: Relatives Risiko; SF-36: *Short Form (36) Health Survey*

Für den Endpunkt „Lebensqualität gemäß SF-36“ wurde bei der Auswertung des Anteils der Patient:innen mit einer bewertungsrelevanten Verbesserung der MCS zu Woche 48 eine potenzielle Effektmodifikation durch die Transfusionslast zu Baseline (≤ 6 EK-Einheiten/ 12 Wochen vs. > 6 EK-Einheiten/12 Wochen) festgestellt. Jedoch ergab sich konsistent mit dem Ergebnis in der Gesamtpopulation in keiner der beiden Subgruppen ein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen (siehe Tabelle 4-48).

Tabelle 4-49: Subgruppenanalysen für den Endpunkt „Lebensqualität gemäß TranQoL“ aus der Studie BELIEVE – Anteil der Patient:innen mit einer bewertungsrelevanten Verschlechterung des TranQoL-Gesamtscores zu Woche 48

Studie BELIEVE	**Luspatercept + BSC[1] (N=212)**		**Placebo + BSC[1] (N=104)**		**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
Verschlechterung TranQoL Gesamtscore					
Transfusionslast zu Baseline: p-Wert des Heterogenitätstests = 0,048					
≤ 6 EK-Einheiten/12 Wochen	98	7 (7,1)	45	8 (17,8)	0,40 [0,16; 1,04]; 0,060
> 6 EK-Einheiten/12 Wochen	88	13 (14,8)	46	4 (8,7)	1,70 [0,59; 4,92]; 0,328

Finaler Datenschnitt vom 05. Januar 2021; HRQoL-Population (bezogen auf den TranQoL).

[1] BSC umfasste insbesondere die regelmäßige, bedarfsgerechte Transfusionstherapie mit Erythrozytenkonzentraten in Kombination mit einer Eisenchelattherapie.
[2] Patient:innen mit einer Bewertung zu Baseline und zu Woche 48.
[3] RR ohne Adjustierung.

BSC: *Best Supportive Care*; EK: Erythrozytenkonzentrat; HRQoL: *Health-Related Quality of Life* (gesundheitsbezogene Lebensqualität); KI: Konfidenzintervall; RR: Relatives Risiko; TranQoL: *Transfusion-dependent Quality of Life*

Für den Endpunkt „Lebensqualität gemäß TranQoL“ wurde bei der Auswertung des Anteils der Patient:innen mit einer bewertungsrelevanten Verschlechterung des TranQoL-Gesamtscores zu Woche 48 eine potenzielle Effektmodifikation durch die Transfusionslast zu Baseline (≤ 6 EK-Einheiten/12 Wochen vs. > 6 EK-Einheiten/12 Wochen) festgestellt. Jedoch ergab sich konsistent mit dem Ergebnis in der Gesamtpopulation in keiner der beiden Subgruppen ein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen (siehe Tabelle 4-49).

Tabelle 4-50: Subgruppenanalysen für den Endpunkt „Sicherheit“ aus der Studie BELIEVE – Anteil der Patient:innen mit jeglichen UE und jeglichen UE auf Ebene von SOC und PT in Woche 1–48

Studie BELIEVE	**Luspatercept + BSC[(1)] (N=223)**		**Placebo + BSC[(1)] (N=109)**		**Luspatercept + BSC[(1)] vs. Placebo + BSC[(1)]**
	N	Patient:innen mit Ereignis n (%)	N	Patient:innen mit Ereignis n (%)	RR[(2)] [95-%-KI]; p-Wert
Jegliche UE					
LIC zu Baseline: p-Wert des Heterogenitätstests = 0,008					
≤ 3 mg/g d. w.	69	68 (98,6)	35	31 (88,6)	1,11 [0,98; 1,26]; 0,087
> 3–≤ 7 mg/g d. w.	51	44 (86,3)	29	29 (100,0)	0,86 [0,77; 0,96]; **0,008**
> 7–≤ 15 mg/g d. w.	38	35 (92,1)	19	16 (84,2)	1,09 [0,88; 1,36]; 0,416
> 15 mg/g d. w.	65	61 (93,8)	26	22 (84,6)	1,11 [0,93; 1,32]; 0,247
SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems					
Beta-Thalassämie-Genotyp: p-Wert des Heterogenitätstests = 0,030					
β^0/β^0	68	6 (8,8)	35	4 (11,4)	0,77 [0,23; 2,56]; 0,672
Nicht β^0/β^0	154	25 (16,2)	74	2 (2,7)	6,01 [1,46; 24,68]; **0,013**

Finaler Datenschnitt vom 05. Januar 2021; Safety-Population.

(1) BSC umfasste insbesondere die regelmäßige, bedarfsgerechte Transfusionstherapie mit Erythrozytenkonzentraten in Kombination mit einer Eisenchelattherapie.
(2) RR ohne Adjustierung.

BSC: *Best Supportive Care*; d. w.: *Dry weight* (Trockengewicht); KI: Konfidenzintervall; LIC: *Liver Iron Concentration* (Lebereisenkonzentration); PT: *Preferred Term* (Bevorzugter Begriff); RR: Relatives Risiko; SOC: *System Organ Class* (Systemorganklasse); UE: unerwünschtes Ereignis

Für den Endpunkt „Sicherheit“ ergab sich bei der Auswertung des Anteils der Patient:innen mit jeglichen UE eine potenzielle Effektmodifikation durch die LIC zu Baseline (≤ 3 vs. > 3–≤ 7 vs. 7–≤ 15 vs. > 15 mg/g d. w.) und bei der Auswertung des Anteils der Patient:innen mit UE der SOC „Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems“ eine potenzielle Effektmodifikation durch den Beta-Thalassämie-Genotyp (β^0/β^0 vs. Nicht β^0/β^0).

Hinsichtlich der potenziellen Effektmodifikation durch die LIC zu Baseline bei jeglichen UE zeigte sich in der Subgruppe der Patient:innen mit einer LIC von > 3–≤ 7 mg/g d. w. ein signifikanter Effekt zugunsten von Luspatercept, während sich in den übrigen Subgruppen konsistent mit dem Ergebnis in der Gesamtpopulation kein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen ergab (siehe Tabelle 4-50).

Hinsichtlich der potenziellen Effektmodifikation durch den Beta-Thalassämie-Genotyp bei den UE der SOC „Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems“ zeigte sich in der Subgruppe der Patient:innen ohne β^0/β^0-Genotyp konsistent mit dem Ergebnis in der Gesamtpopulation ein statistisch signifikanter Effekt zuungunsten von Luspatercept, während sich in der Subgruppe der Patient:innen mit β^0/β^0-Genotyp kein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen ergab (siehe Tabelle 4-50).

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 BELIEVE

- Publikation [47]
- Studienbericht [48]
- Studienregistereinträge [44-46]
- *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-560) [43]

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 4-51: 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 4-52: 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 4-53: 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 4-54: 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 4-55: 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 4-56: 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 4-57: 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 4-58: 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 4-59: 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 4-60: 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 4-61: 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 bei Erwachsenen für die Behandlung von Anämie, die mit transfusionsabhängiger Beta-Thalassämie verbunden ist, wurde im vorliegenden Dossier die Zulassungsstudie BELIEVE herangezogen.

Die Studie BELIEVE 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 [60]. Die Studie BELIEVE 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 BELIEVE 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 BELIEVE, 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 BELIEVE. 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 1–48 herangezogen, die gemäß Protokoll von allen Patient:innen durchlaufen werden sollte (ergänzende Auswertungen einschließlich der optionalen Langzeit-Behandlungsphase sowie der offenen Extensionsphase sind im Ergebnisteil bzw. in Anhang 4-G berichtet). Tabelle 4-62 fasst die Ergebnisse der patientenrelevanten Endpunkte aus der Studie BELIEVE zusammen (Hauptanalysen).

Tabelle 4-62: Zusammenfassung der Therapieeffekte von Luspatercept

Studie BELIEVE **Endpunkt**	**Luspatercept + BSC vs. Placebo + BSC[(1)]**			**Ausmaß des Zusatznutzens**
	Effektschätzer [95-%-KI]		**p-Wert**	
Mortalität				
Todesfälle (Woche 1–48)	RR = 0,25 [0,01; 4,69][(2)]	↔	0,354[(2)]	Nicht belegt
Morbidität				
Reduktion der Transfusionslast				**Nicht quantifizierbar**
Reduktion um ≥ 33 % in einem beliebigen 24-Wochen-Intervall (Woche 1–48)	RR = 14,01 [4,53; 43,30]	↑	**< 0,001**	
Reduktion um ≥ 50 % in einem beliebigen 24-Wochen-Intervall (Woche 1–48)	RR = 16,98 [2,34; 123,10]	↑	**0,005**	
Transfusionsfreiheit (ergänzend dargestellt)				
Transfusionsfreiheit ≥ 8 Wochen (Woche 1–48)	RR = 5,03 [1,20; 21,13]	↑	**0,027**	
Transfusionsfreiheit ≥ 24 Wochen (Woche 1–48)	RR = 7,00 [0,21; 233,34][(2)]	↔	0,277[(2)]	
Regulation der Erythropoese (ergänzend dargestellt)				
Änderung der Hb-Werte (g/dl) bis Woche 48	MWD = 0,19 [0,01; 0,36]	↑	**0,041**	
Kontrolle der Eisenüberladung (ergänzend dargestellt)				
Änderung des sFerritin-Spiegels (µg/l) zu Woche 48	MWD = -342,6 [-498,3; -186,9]	↑	**< 0,001**	
Gesundheitsbezogene Lebensqualität[(3)]				
SF-36				Nicht belegt
Körperliches Wohlbefinden (PCS)				
Bewertungsrelevante Verbesserung zu Woche 48[(4)]	RR = 1,21 [0,44; 3,34]	↔	0,714	
Bewertungsrelevante Verschlechterung zu Woche 48[(4)]	RR = 2,00 [0,78; 5,18]	↔	0,151	
Psychisches Wohlbefinden (MCS)				
Bewertungsrelevante Verbesserung zu Woche 48[(4)]	RR = 1,20 [0,52; 2,77]	↔	0,674	
Bewertungsrelevante Verschlechterung zu Woche 48[(4)]	RR = 0,93 [0,49; 1,80]	↔	0,839	
TranQoL				
Gesamtscore				
Bewertungsrelevante Verbesserung zu Woche 48[(4)]	RR = 1,38 [0,61; 3,13]	↔	0,436	
Bewertungsrelevante Verschlechterung zu Woche 48[(4)]	RR = 0,79 [0,40; 1,56]	↔	0,504	

Studie BELIEVE **Endpunkt**	**Luspatercept + BSC vs. Placebo + BSC[(1)]**			**Ausmaß des Zusatznutzens**
	Effektschätzer [95-%-KI]		**p-Wert**	
Sicherheit[(5)]				
UE-Hauptkategorien (Woche 1–48)				Nicht belegt
Schwerwiegende UE (SUE)	RR = 2,35 [0,92; 6,00]	↔	0,075	
Schwere UE (CTCAE ≥ 3)	RR = 1,72 [1,02; 2,91]	↓	**0,041**	
Zum Therapieabbruch führende UE	RR = 4,40 [0,56; 34,31]	↔	0,185	
Präspezifizierte UE von besonderem Interesse und weitere spezifische UE (Woche 1–48)				
Prämaligne Erkrankungen	Keine Ereignisse	↔	N.A.	
Malignitäten	Keine Ereignisse	↔	N.A.	
Embolie- und Thromboseereignisse	RR = 1,46 [0,16; 13,69]	↔	0,740	
Knochenschmerzen	RR = 2,63 [1,29; 5,35]	↓	**0,008**	

Finaler Datenschnitt vom 05. Januar 2021.

↑ Signifikanter Effekt zugunsten von Luspatercept;
↔ Kein signifikanter Effekt;
↓ Signifikanter Effekt zuungunsten von Luspatercept

[(1)] BSC umfasste insbesondere die regelmäßige, bedarfsgerechte Transfusionstherapie mit Erythrozytenkonzentraten in Kombination mit einer Eisenchelattherapie.
[(2)] RR aufgrund von Nullzellen nicht berechenbar. Der Schätzer wurde behelfsweise mit einer Behandlungsarm-spezifischen Nullzellkorrektur ohne Berücksichtigung des Stratifizierungsfaktors bestimmt [3, 4].
[(3)] Lebensqualität wurde auf Basis der HRQoL-Population analysiert, welche alle Studienteilnehmer:innen umfasst, die zu Baseline und zu mindestens einem Zeitpunkt im Studienverlauf eine Erhebung aufwiesen.
[(4)] Eine bewertungsrelevante Verbesserung/Verschlechterung entspricht einer Responseschwelle von 15 % der Skalenspannweite.
[(5)] 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.

BSC: *Best Supportive Care*; CTCAE: *Common Terminology Criteria for Adverse Events*; EK: Erythrozytenkonzentrat; Hb: Hämoglobin; HRQoL: *Health-Related Quality of Life* (gesundheitsbezogene Lebensqualität); KI: Konfidenzintervall; MCS: *Mental Component Summary* (psychische Gesundheit); MWD: Mittelwertdifferenz; N.A.: nicht angegeben, nicht erreicht oder nicht berechnet; PCS: *Physical Component Summary* (körperliche Gesundheit); RR: Relatives Risiko; SF-36: *Short Form (36) Health Survey*; sFerritin: Serum-Ferritin; SUE: Schwerwiegendes UE; TranQoL: *Transfusion-dependent Quality of Life*; UE: Unerwünschtes Ereignis

Bezogen auf die einzelnen Endpunktkategorien ist das Ausmaß des Zusatznutzens für Luspatercept zur Behandlung von erwachsenen Patient:innen mit Anämie, die mit transfusionsabhängiger Beta-Thalassämie verbunden ist, maßgeblich wie folgt begründet:

Mortalität

In der primären Studienphase bis Woche 48 verstarb nur ein Patient bzw. eine Patientin (im Placebo-Arm). Ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Behandlungsarmen lag somit nicht vor. Eine Analyse des Gesamtüberlebens unter Berücksichtigung des gesamten Studienverlaufs bestätigt dieses Ergebnis.

Für die Endpunktkategorie Mortalität ist ein Zusatznutzen von Luspatercept gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT) somit nicht belegt.

Morbidität

In der Endpunktkategorie Morbidität wird der Zusatznutzen anhand des patientenrelevanten Endpunkts *Reduktion der Transfusionslast* bewertet. Das Erreichen einer Transfusionsfreiheit sowie klinisch relevante Parameter der Anämie (Hb-Werte) und Eisenüberladung (sFerritin), die im vorliegenden Anwendungsgebiet einen besonderen Stellenwert haben, werden ebenfalls ergänzend berichtet.

Reduktion der Transfusionslast, Erreichen einer Transfusionsfreiheit und Stabilisierung der Hb-Werte

In der Studie BELIEVE waren für die Reduktion der Transfusionslast mit den Schwellenwerten 33 % und 50 % zwei verschiedene Responsekriterien präspezifiziert. Für die vorliegende Bewertung werden sowohl die Reduktion der Transfusionslast um 33 % als auch die Reduktion um 50 % als spürbare patientenrelevante Verbesserung betrachtet. Für beide Responsekriterien zeigte sich während der primären Behandlungsphase bis Woche 48 jeweils ein eindeutiger und statistisch signifikanter Vorteil:

- Eine um ≥ 33 % reduzierte Transfusionslast über 24 Wochen in der primären Behandlungsphase gegenüber den 24 Wochen vor Therapiebeginn erreichten 37,5 % der Patient:innen im Luspatercept-Arm und 2,7 % der Patient:innen im Placebo-Arm (RR [95-%-KI]: 14,01 [4,53; 43,30]; < 0,001).

- Eine um ≥ 50 % reduzierte Transfusionslast über 24 Wochen in der primären Behandlungsphase gegenüber den 24 Wochen vor Therapiebeginn erreichten 15,2 % der Patient:innen im Luspatercept-Arm und 0,9 % der Patient:innen im Placebo-Arm (RR [95-%-KI]: 16,98 [2,34; 123,10]; p = 0,005).

Zusätzliche Analysen zur kumulierten Dauer des Ansprechens über den gesamten Behandlungszeitraum bis Studienende zeigen zudem die Langfristigkeit der Reduktion der Transfusionslast durch eine Luspatercept-Therapie.

Die Vorteile in Bezug auf die Reduktion der Transfusionslast gingen unter Luspatercept mit einer Stabilisierung der Hb-Werte gegenüber dem Ausgangswert einher. Im Behandlungszeitraum bis Woche 48 ergab sich im Mittel unter Luspatercept gegenüber Placebo eine signifikante Verbesserung der durchschnittlichen Hb-Werte (Mittlere Differenz [95-%-KI]: 0,19 [0,01; 0,36] g/dl; p = 0,041). Im langfristigen Behandlungsverlauf lagen die mittleren Hb-Werte im Luspatercept-Arm durchgängig mindestens auf dem Niveau des Ausgangswerts.

Die Reduktion der Transfusionslast und Stabilisierung der Hb-Werte 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 Reduktion der Transfusionslast für die Patient:innen nicht nur eine Reduktion des Risikos von teils schwerwiegenden transfusionsbedingten Nebenwirkungen, sondern führt darüber hinaus auch zu einer Verminderung von Belastungen und potenziellen Folgekomplikationen infolge einer weiteren Eisenüberladung (Vermeidung einer sekundären Hämosiderose).

- Zweitens werden bei gleichzeitiger Reduktion der Transfusionslast die Hb-Werte der Patient:innen aufgrund der verbesserten Erythropoese stabilisiert. Durch diese verbesserte Kontrolle der Anämie können entsprechende Symptome verhindert und eine Erhaltung der Lebensqualität der Patient:innen ermöglicht werden.

- Drittens gehen die Reduktion der Transfusionslast und die verbesserte Kontrolle der Anämie für die Patient:innen auch mit einer psychosozialen Entlastung sowie einem spürbaren Zeitgewinn einher: Die Patient:innen können ihren Alltag wieder selbstbestimmter und flexibler gestalten und gewinnen an Autonomie.

Zusätzlich zur Reduktion der Transfusionslast konnte ein signifikant höherer Anteil der Patient:innen unter der Therapie mit Luspatercept (8,9 %) verglichen mit Placebo (1,8 %) auch eine vorübergehende Transfusionsfreiheit über mindestens 8 Wochen aufrechterhalten. Eine Transfusionsfreiheit über mindestens 24 Wochen konnte dagegen nur in Ausnahmefällen erreicht werden. Im primären Behandlungszeitraum bis Woche 48 blieben 1,8 % der Patient:innen im Luspatercept-Arm über eine Phase von mindestens 24 Wochen transfusionsfrei, während dies im Placebo-Arm bei keiner Patientin bzw. keinem Patienten der Fall war. TDT-Patient:innen sind ein Leben lang auf regelmäßige Bluttransfusionen angewiesen. Das Erreichen einer langfristigen Transfusionsfreiheit ist im Kontext dieser genetisch bedingten Erkrankung überwiegend nicht realistisch.

Für die Beta-Thalassämie-Patient:innen im vorliegenden Anwendungsgebiet ist daher die Reduktion der Transfusionslast als entscheidendes Therapieziel zu betrachten und stellt eine spürbare und patientenrelevante Verbesserung dar. Signifikante Effekte bei diesem Endpunkt sind deshalb geeignet, um im vorliegenden Anwendungsgebiet einen Zusatznutzen zu begründen. Die Relevanz einer langfristigen bzw. 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 [5-7].

Neben den patientenrelevanten Vorteilen, die sich aus einer Reduktion der Transfusionslast ergeben, ist außerdem ein restriktiver Einsatz von Blutprodukten entsprechend den Empfehlungen der Bundesärztekammer (BÄK) gefordert. Sowohl in deren Querschnitts-Leit-

linie zur Therapie mit Blutkomponenten und Plasmaderivaten als auch in der Richtlinie Hämotherapie wird die besondere Relevanz der Vermeidung und Reduzierung von EK-Transfusionen betont [8, 9]. 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 eine spürbare und langfristige Reduktion der Transfusionslast bis hin zu einer vorübergehenden Transfusionsfreiheit bei gleichzeitiger Stabilisierung der Hb-Werte, wodurch sich wichtige klinisch relevante und für die Patient:innen bedeutende und spürbare Verbesserungen ihres Zustands ergeben.

Kontrolle der Eisenüberladung (ergänzend dargestellt)

Unter Luspatercept zeigte sich zu Woche 48 bezogen auf die vorhergehenden 24 Wochen der Behandlungsphase eine klinisch relevante und im Vergleich zu Placebo statistisch signifikante Reduktion des sFerritin-Spiegels (mittlere Differenz [95-%-KI]: -342,6 [-498,3; -186,9] µg/l; $p < 0,001$). In Bezug auf den Bedarf an Eisenchelatoren ergaben sich keine Unterschiede zwischen den Studienarmen (vgl. Anhang 4-G).

Die Eisenüberladung stellt eine relevante Komplikation bei Patient:innen mit Beta-Thalassämie dar, die einerseits durch die Pathophysiologie der Erkrankung begünstigt wird und andererseits durch die lebenslange Transfusionstherapie mit EK und des darin enthaltenen Eisens maßgeblich bedingt ist. Die zunehmende Eisenüberladung des Organismus führt schließlich zur toxischen Ablagerung von überschüssigem Eisen in verschiedenen Organen, insbesondere in Herz, Leber und endokrinen Organen, und den damit verbundenen, teils schwerwiegenden Komplikationen. Eine Reduktion der Eisenüberladung kann sowohl durch die Reduktion der Transfusionslast als auch durch die Korrektur des Erythrozyten-Reifungs-Defekts, der eine Verbesserung des Eisenstoffwechsels bedingt, erreicht werden. Der sFerritin-Spiegel der Patient:innen ermöglicht eine Abschätzung ihres Eisenhaushalts und wird zur Therapiesteuerung der Eisenchelatoren herangezogen.

Die vorliegenden Ergebnisse zum sFerritin-Spiegel weisen auf einen einsetzenden positiven Effekt der reduzierten Transfusionslast auf die Eisenüberladung der Patient:innen hin, wodurch wiederum eine langfristige Reduktion des Risikos von Siderose-bedingten Organschäden zu erwarten ist.

Fazit Morbidität

Zusammengenommen führt die Behandlung mit Luspatercept im Vergleich zur zVT zu bedeutenden Vorteilen in Bezug auf die Reduktion der Transfusionslast, bis hin zu einer vorübergehenden Transfusionsfreiheit, in Verbindung mit einer anhaltenden Stabilisierung der Hb-Werte sowie einer klinisch relevanten Reduktion und Kontrolle der Eisenüberladung. Trotz dieser deutlichen Vorteile wird der **Zusatznutzen von Luspatercept in der Endpunktkategorie Morbidität** gegenüber der zVT in Anbetracht des Umstands, dass eine langfristige Transfusionsfreiheit im Sinne des G-BA (d. h. über mindestens 24 Wochen) im vorliegenden Anwendungsgebiet auch mit Luspatercept nur in Ausnahmefällen erreicht werden konnte, als **nicht quantifizierbar** eingestuft.

Lebensqualität

Die Lebensqualität wurde in der Studie BELIEVE anhand eines generischen Fragebogens (SF-36) und eines krankheitsspezifischen Fragebogens (TranQoL) erhoben.

Insgesamt ergaben sich bei den Ergebnissen für beide Fragebögen jeweils keine Unterschiede zwischen den Studienarmen. Auch zeigten sich in beiden Armen keine erkennbaren Veränderungen im mittleren Verlauf der Lebensqualität.

Die durch die ineffektive Erythropoese bedingte Anämie kann die Lebensqualität von Beta-Thalassämie-Patient:innen maßgeblich beeinträchtigen [10-13]. Die Aufrechterhaltung oder Verbesserung der Lebensqualität ist im vorliegenden Anwendungsgebiet daher ein wichtiges Therapieziel. Unter Luspatercept wurde das Therapieziel, die Lebensqualität aufrecht zu erhalten, bei gleichzeitiger Reduktion der Transfusionslast, erreicht.

Für die Endpunktkategorie Lebensqualität ist ein Zusatznutzen von Luspatercept gegenüber der zVT nicht belegt.

Sicherheit

Bei der Gesamtrate der UE, der schwerwiegenden UE (SUE) und zum Therapieabbruch führenden UE zeigten sich jeweils keine Unterschiede zwischen den Studienarmen. Allerdings ergab sich unter der Therapie mit Luspatercept im Vergleich zu Placebo ein signifikant höheres Risiko für schwere UE (RR [95-%-KI]: 1,72 [1,02; 2,91]; p = 0,041). Im Luspatercept-Arm wiesen 23,8 % der Patient:innen ein schweres UE auf, während es im Placebo-Arm 13,8 % der Patient:innen waren.

Als präspezifizierte UE-Kategorien wurden in der Studie BELIEVE prämaligne Erkrankungen und Malignitäten (UE von besonderem Interesse) sowie Embolie- und Thromboseereignisse und Knochenschmerzen betrachtet. Mit Ausnahme der Knochenschmerzen ergaben sich bei diesen UE keine Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen. Das Risiko für Knochenschmerzen (definiert durch den PT Knochenschmerzen) war unter Luspatercept im Vergleich zu Placebo signifikant höher (RR [95-%-KI]: 2,63 [1,29; 5,35]; p = 0,008). Im Luspatercept-Arm wiesen 19,3 % der Patient:innen Knochenschmerzen auf, während es im Placebo-Arm 7,3 % der Patient:innen waren.

Knochenschmerzen sind für Luspatercept bekannte unerwünschte Arzneimittelwirkungen und entsprechend in der Fachinformation von Reblozyl® aufgeführt [1]. Das höhere Risiko für Knochenschmerzen unter Luspatercept ist auf die ersten 3 Monate begrenzt. In der klinischen Praxis sind die anfänglichen Knochenschmerzen, sofern erforderlich, mit Analgetika gut therapierbar. Das zeitlich begrenzte Auftreten von Knochenschmerzen deutet auf eine verstärkte Knochenmarksaktivität (Stimulation der Erythropoese), d. h. auf die gewünschte Wirkung von Luspatercept, hin.

Auf Ebene der SOC und PT zeigten sich Unterschiede zwischen Luspatercept und Placebo darüber hinaus ausschließlich für UE der SOC „Untersuchungen“ und UE der SOC „Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems“ (jeweils zuungunsten von Luspatercept). Bei schweren und schwerwiegenden UE ergaben sich auf Ebene der SOC und PT keine Unterschiede zwischen den Studienarmen.

Fazit Sicherheit

In der vorliegenden Studie ergaben sich in Bezug auf unerwünschte Ereignisse unter der Therapie mit Luspatercept Nachteile bei spezifischen UE, insbesondere Knochenschmerzen, sowie bei der Gesamtrate der schweren UE. Da in der Studie mit Luspatercept eine aktiv wirksame Substanz im Vergleich zu Placebo, zusätzlich zu BSC in beiden Armen, untersucht wurde, war unter Luspatercept mit einer höheren Inzidenz von UE zu rechnen. Das Ausmaß des Unterschieds bei den schweren UE ist als gering einzustufen. Insgesamt führten die unerwünschten Ereignisse weder zu einer relevanten Einschränkung der Therapie mit Luspatercept noch zu einer erkennbaren Beeinträchtigung der Lebensqualität der Patient:innen.

Zusammenfassend ergibt sich für Luspatercept ein annehmbares Sicherheits- und Verträglichkeitsprofil mit erwartbaren Unterschieden im Vergleich zu Placebo. Ein Zusatznutzen in der Endpunktkategorie Sicherheit ist somit nicht belegt; auch die Ableitung eines geringeren Nutzens wird nicht als gerechtfertigt betrachtet.

Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen

Die Beta-Thalassämie ist eine seltene, erblich bedingte, hämatologische Erkrankung 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 der Komplikationen steht die chronische Anämie, die wiederum mit klinischer Morbidität, Eisenüberladung und vielfältigen Organschäden für TDT-Patient:innen verbunden ist. Unbehandelt kommt es bei diesen Patient:innen, deren Erkrankung sich bereits im Kindesalter manifestiert, zu langfristigen klinischen Komplikationen, welche letztendlich zum frühzeitigen Tod führen können.

Vor der Markteinführung von Luspatercept stand Beta-Thalassämie-Patient:innen als einzige zugelassene Therapieoption die supportive Transfusionstherapie mit EK in Kombination mit Eisenchelatoren zur Verfügung. Diese kann den Mangel an körpereigenen reifen Erythrozyten allerdings nur temporär kompensieren, den Hb-Wert transient erhöhen und die Symptomatik

der Anämie vorübergehend mildern, jedoch den Erythrozyten-Reifungs-Defekt sowie die ineffektive Erythropoese nicht korrigieren, was sich negativ auf das Befinden der Patient:innen auswirken kann. Darüber hinaus kann eine dauerhafte Transfusionstherapie mit EK mit akuten Nebenwirkungen und insbesondere mit langfristigen Folgekomplikationen für die Patient:innen einhergehen, insbesondere der sekundären Eisenüberladung, die trotz Eisenchelattherapie oftmals nur unzureichend kontrolliert werden kann und maßgeblich zur Morbidität und Mortalität beiträgt.

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 [8, 9].

Die Therapie mit Luspatercept, als erster Vertreter der neuen Wirkstoffklasse der **Erythrozyten-Reifungs-Aktivatoren** (ERA), stellt damit die erste aktive, medikamentöse Therapie zur Behandlung der Anämie bei Erwachsenen mit transfusionsabhängiger Beta-Thalassämie dar. Luspatercept adressiert gezielt den der Anämie zugrundeliegenden Erythrozyten-Reifungs-Defekt und führt somit zu einer langfristigen Stabilisierung der Hb-Werte und Kontrolle der Anämie, wodurch insbesondere Transfusionen eingespart 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 transfusionsabhängiger Beta-Thalassämie-Patient:innen spiegelt sich zudem in der Empfehlung aktueller Leitlinien im Anwendungsgebiet wider [14].

Die Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und Zusatznutzen von Luspatercept beruhen auf der doppelblinden randomisiert kontrollierten Zulassungsstudie BELIEVE. Gemäß § 5 Absatz 6 des 5. Kapitels der VerfO entspricht die Studie BELIEVE 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 transfusionsabhängiger Beta-Thalassämie relevant:

- Signifikante Vorteile in Hinblick auf eine spürbare und langfristige **Reduktion des Bedarfs an EK-Transfusionen** bis hin zu einer vorübergehenden Transfusionsfreiheit.

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

- Eine Verbesserung und Regulierung der Erythropoese, einhergehend mit einer **langfristigen Stabilisierung der Hb-Werte** sowie einer stabilen **Aufrechterhaltung der Lebensqualität** bei gleichzeitiger Reduktion der Transfusionslast.

- Ein annehmbares Sicherheits- und Verträglichkeitsprofil.

In der Gesamtschau zeigt sich durch Luspatercept eine deutliche Verbesserung des therapierelevanten Nutzens, begründet in signifikanten und spürbaren Behandlungsunterschieden, insbesondere im Erreichen einer Reduktion der Transfusionslast über klinisch- und patientenrelevante Zeiträume bis hin zu einer vorübergehenden Transfusionsfreiheit unter einer stabilen Aufrechterhaltung der Lebensqualität.

Insgesamt ergibt sich für die Behandlung von erwachsenen Patient:innen mit Anämie, die mit einer transfusionsabhängigen Beta-Thalassämie verbunden ist, auf Basis der Ergebnisse der Studie BELIEVE ein **Hinweis auf einen nicht quantifizierbaren 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 4-63: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens

Bezeichnung der Patientengruppen	Ausmaß des Zusatznutzens
Erwachsene Patienten mit Anämie, die mit transfusionsabhängiger Beta-Thalassämie verbunden ist	Nicht quantifizierbarer Zusatznutzen

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[17], Molenberghs 2010[18]). 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[19]) 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[20]) 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.

[17] Burzykowski T (Ed.): The evaluation of surrogate endpoints. New York: Springer; 2005.
[18] 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.
[19] Burzykowski T, Buyse M. Surrogate threshold effect: an alternative measure for meta-analytic surrogate endpoint validation. Pharm Stat 2006; 5(3): 173-186.
[20] 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. Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG (2020): Reblozyl® 25 mg / 75 mg Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung; Fachinformation. Stand: Februar 2023 [Zugriff: 19.03.2023]. URL: http://www.fachinfo.de.
2. European Medicines Agency - Committee for Orphan Medicinal Products (2023): Orphan Maintenance Assessment Report of an orphan medicinal product submitted for type II variation application - Reblozyl (luspatercept) - Treatment of beta-thalassaemia intermedia and major EU/3/14/1300. [Zugriff: 26.04.2023]. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/orphan-maintenance-report-post/reblozyl-orphan-maintenance-assessment-report-post-authorisation_en.pdf.
3. 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.
4. 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.
5. 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.
6. 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.
7. 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.
8. 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.

9. 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.
10. Shah FT, Sayani F, Trompeter S, Drasar E, Piga A (2019): Challenges of blood transfusions in beta-thalassemia. Blood Rev; 37:100588.
11. Cappellini MD, Farmakis D, Porter J, Taher A (2021): 2021 Guidelines for the management of transfusion dependent thalassaemia (TDT). 4rd Edition - Version 2.0. [Zugriff: 20.04.2023]. URL: https://thalassaemia.org.cy/publications/tif-publications/guidelines-for-the-management-of-transfusion-dependent-thalassaemia-4th-edition-2021-v2/.
12. Centers for Disease Control and Prevention (CDC) (2023): Real stories from people living with thalassemia. [Zugriff: 20.04.2023]. URL: https://www.cdc.gov/ncbddd/thalassemia/stories.html.
13. Thalassaemia International Federation (TIF) (2020): A Normal Life by Miriam Lauria. [Zugriff: 20.04.2023]. URL: https://thalassaemia.org.cy/de/patients-stories/a-normal-life-by-miriam-lauria/.
14. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e. V. (DGHO) (2022): Beta Thalassämie Leitlinie. [Zugriff: 20.04.2023]. URL: https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/beta-thalassaemie/@@guideline/html/index.html.
15. 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.
16. Vitrano A, Calvaruso G, Lai E, Colletta G, Quota A, Gerardi C, et al. (2017): The era of comparable life expectancy between thalassaemia major and intermedia: Is it time to revisit the major-intermedia dichotomy? Br J Haematol; 176(1):124-30.
17. Taher AT, Weatherall DJ, Cappellini MD (2018): Thalassaemia. Lancet (London, England); 391(10116):155-67.
18. Bayanzay K, Alzoebie L (2016): Reducing the iron burden and improving survival in transfusion-dependent thalassemia patients: current perspectives. J Blood Med; 7:159-69.
19. Borgna-Pignatti C (2010): The life of patients with thalassemia major. Haematologica; 95(3):345-8.
20. Cario H, Grüneberg I (2018): Beta (β) –Thalassämie. [Zugriff: 16.04.2023]. URL: https://www.kinderblutkrankheiten.de/sites/gpoh/kinderkrebsinfo/kinderblutkrankheiten/content/e97222/e96941/e96942/e104986/e106654/-Thalassmien_2020.pdf.
21. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2019): Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV Beratungsanforderung 2019-B-053 Luspatercept zur Behandlung der β-Thalassämie-assoziierten Anämie.
22. Vichinsky E, Neumayr L, Trimble S, Giardina PJ, Cohen AR, Coates T, et al. (2014): Transfusion complications in thalassemia patients: a report from the Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Transfusion; 54(4):972-81.
23. Thompson AA, Cunningham MJ, Singer ST, Neufeld EJ, Vichinsky E, Yamashita R, et al. (2011): Red cell alloimmunization in a diverse population of transfused patients with thalassaemia. Br J Haematol; 153(1):121-8.

24. 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.
25. Novartis Pharma GmbH (2006): EXJADE® Filmtabletten; Fachinformation. Stand: August 2022 [Zugriff: 19.03.2023]. URL: http://www.fachinfo.de.
26. Chiesi (1999): Ferriprox 500 mg/1000 mg Filmtabletten; Fachinformation. Stand: 09/2022 [Zugriff: 24.04.2023]. URL: http://www.fachinfo.de.
27. Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie (GPOH) (2023): S1-Leitlinie Thalassämien. [Zugriff: 12.03.2023]. URL: https://register.awmf.org/assets/guidelines/025-017l_S1_Thalassaemien_2023-02_1.pdf.
28. Taher AT, Cappellini MD (2018): How I manage medical complications of beta-thalassemia in adults. Blood; 132(17):1781-91.
29. Borgna-Pignatti C, Rugolotto S, De Stefano P, Zhao H, Cappellini MD, Del Vecchio GC, et al. (2004): Survival and complications in patients with thalassemia major treated with transfusion and deferoxamine. Haematologica; 89(10):1187-93.
30. Davis BA, O'Sullivan C, Jarritt PH, Porter JB (2004): Value of sequential monitoring of left ventricular ejection fraction in the management of thalassemia major. Blood; 104(1):263-9.
31. Musallam KM, Cappellini MD, Wood JC, Motta I, Graziadei G, Tamim H, et al. (2011): Elevated liver iron concentration is a marker of increased morbidity in patients with beta thalassemia intermedia. Haematologica; 96(11):1605-12.
32. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2019): 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 - Inotersen. Vom 22. März 2019. [Zugriff: 05.06.2019]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-3717/2019-03-22_AM-RL-XII_Inotersen_D-381_BAnz.pdf.
33. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2019): 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 - Inotersen. Vom 22. März 2019. [Zugriff: 05.06.2019]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-5646/2019-03-22_AM-RL-XII_Inotersen_D-381_TrG.pdf.
34. McHorney CA, Ware JE, Jr., Raczek AE (1993): The MOS 36-Item Short-Form Health Survey (SF-36): II. Psychometric and clinical tests of validity in measuring physical and mental health constructs. Med Care; 31(3):247-63.
35. Ware JE, Jr., Sherbourne CD (1992): The MOS 36-item short-form health survey (SF-36). I. Conceptual framework and item selection. Med Care; 30(6):473-83.
36. Sobota A, Yamashita R, Xu Y, Trachtenberg F, Kohlbry P, Kleinert DA, et al. (2011): Quality of life in thalassemia: a comparison of SF-36 results from the thalassemia longitudinal cohort to reported literature and the US norms. Am J Hematol; 86(1):92-5.
37. Haghpanah S, Nasirabadi S, Ghaffarpasand F, Karami R, Mahmoodi M, Parand S, et al. (2013): Quality of life among Iranian patients with beta-thalassemia major using the SF-36 questionnaire. Sao Paulo Medical Journal; 131:166-72.
38. Porter J, Bowden DK, Economou M, Troncy J, Ganser A, Habr D, et al. (2012): Health-Related Quality of Life, Treatment Satisfaction, Adherence and Persistence in beta-

Thalassemia and Myelodysplastic Syndrome Patients with Iron Overload Receiving Deferasirox: Results from the EPIC Clinical Trial. Anemia; 2012:297641.
39. Javanbakht M, Keshtkaran A, Shabaninejad H, Karami H, Zakerinia M, Delavari S (2015): Comparison of Blood Transfusion Plus Chelation Therapy and Bone Marrow Transplantation in Patients with beta-Thalassemia: Application of SF-36, EQ-5D, and Visual Analogue Scale Measures. Int J Health Policy Manag; 4(11):733-40.
40. J Klaassen R (2013): Introducing the Tran Qol: A New Disease-Specific Quality of Life Measure for Children and Adults with Thalassemia Major. Journal of Blood Disorders & Transfusion; 04(04):1000150.
41. Klaassen RJ, Barrowman N, Merelles-Pulcini M, Vichinsky EP, Sweeters N, Kirby-Allen M, et al. (2014): Validation and reliability of a disease-specific quality of life measure (the TranQol) in adults and children with thalassaemia major. Br J Haematol; 164(3):431-7.
42. Klonizakis P, Klaassen R, Sousos N, Liakos A, Tsapas A, Vlachaki E (2017): Evaluation of the Greek TranQol: a novel questionnaire for measuring quality of life in transfusion-dependent thalassemia patients. Ann Hematol; 96(11):1937-44.
43. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2020): Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Luspatercept (β-Thalassämie). [Zugriff: 12.12.2022]. URL: https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/574/#beschluesse.
44. Celgene (2015): ACE-536-B-THAL-001 - An Efficacy and Safety Study of Luspatercept (ACE-536) Versus Placebo in Adults Who Require Regular Red Blood Cell Transfusions Due to Beta (β) Thalassemia (BELIEVE) (NCT02604433). Stand des Eintrags: 18.04.2023. [Zugriff: 24.04.2023]. URL: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02604433?term=luspatercept+OR+ace536+OR+ace-536+OR+%22ace+536%22+OR+reblozyl&draw=1&rank=6
45. Celgene (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 (2015-003224-31). [Zugriff: 07.04.2023]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-003224-31
46. Celgene (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 Eintrags: 09.11.2020. [Zugriff: 07.04.2023]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-003224-31-GB
47. Cappellini MD, Viprakasit V, Taher AT, Georgiev P, Kuo KHM, Coates T, et al. (2020): A Phase 3 Trial of Luspatercept in Patients with Transfusion-Dependent beta-Thalassemia. N Engl J Med; 382(13):1219-31.
48. Celgene (2021): Luspatercept (ACE-536) Clinical Study Report: 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).
49. Kohne E (2011): Hemoglobinopathies: clinical manifestations, diagnosis, and treatment. Dtsch Arztebl Int; 108(31-32):532-40.

50. Taher A, Musallam K, Cappellini MD (2017): Guidelines for the Management of Non Transfusion Dependent Thalassaemia (NTDT). 2nd Edition. [Zugriff: 20.04.2023]. URL: https://thalassaemia.org.cy/publications/tif-publications/guidelines-for-the-clinical-management-of-non-transfusion-dependent-thalassaemias-updated-version/.
51. Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie (GPOH) (2020): AWMF-S2k-Leitlinie 025/016 „Sichelzellkrankheit“. 2. Auflage vom 2. Juli 2020. [Zugriff: 16.04.2023]. URL: https://register.awmf.org/assets/guidelines/025-016l_S2k_Sichelzellkrankheit_2020-12.pdf.
52. Celgene (2021): Luspatercept (ACE-536). Statistical Analysis Plan. Protocol ACE-536-B-THAL-001. Summit, NJ.
53. 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
54. Cario H, Stahnke K, Kohne E (1999): [Beta-thalassemia in Germany. Results of cooperative beta-thalassemia study]. (beta-Thalassamie in Deutschland. Ergebnisse der kooperativen beta-Thalassamie-Studie.).Klin Padiatr; 211(6):431-7.
55. Cario H, Stahnke K, Sander S, Kohne E (2000): Epidemiological situation and treatment of patients with thalassemia major in Germany: results of the German multicenter beta-thalassemia study. Ann Hematol; 79(1):7-12.
56. Vetter B, Schwarz C, Kohne E, Kulozik AE (1997): Beta-thalassaemia in the immigrant and non-immigrant German populations. Br J Haematol; 97(2):266-72.
57. Kohne E, Kleihauer E (2010): Hemoglobinopathies: a longitudinal study over four decades. Dtsch Arztebl Int; 107(5):65-71.
58. Institut für angewandte Gesundheitsforschung Berlin (InGef) (2022): Studienbericht Epidemiologie und Charakteristika von Patienten mit Beta-Thalassämie in Deutschland.
59. Cappellini MD, Porter JB, Viprakasit V, Taher AT (2018): A paradigm shift on beta-thalassaemia treatment: How will we manage this old disease with new therapies? Blood Rev; 32(4):300-11.
60. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2023): Vorläufige Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV Beratungsanforderung 2022-B-339 β-Thalassämie. VERTRAULICH.
61. 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[21]] – 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

[21] 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 [61]	
#	**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 Thalassemia/ OR exp beta-Thalassemia/ OR thalass*.mp.	33466
6	#4 AND #5	52
7	randomized controlled trial.pt. OR randomized.mp. OR placebo.mp.	1078779
8	#6 AND #7	9

[(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 [61]	
#	**Suchbegriffe**	**Ergebnis**
1	exp luspatercept/ OR luspatercept*.mp.	588
2	reblozyl*.mp.	26
3	(ACE-536 OR ACE536).mp.	122
4	#1 OR #2 OR #3	612
5	exp thalassemia/ or thalassemia.mp. or exp beta thalassemia/	41154
6	#4 AND #5	207
7	Random*.tw. OR Placebo*.mp. OR Double-blind*.tw.	2222559
8	#6 AND #7	53

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 thalassemia [condition/disease]
Treffer	11

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

Nummer	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	Cappellini MD, Taher AT (2021): The use of luspatercept for thalassemia in adults. Blood Advances; 5(1):326-33.	A7
Die Publikationen enthalten Ergebnisse der relevanten Studie (BELIEVE). Es handelt sich jedoch nicht um die Primärpublikation der Daten, 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	NCT01749540	Acceleron Pharma Inc (2013): A536-04|2012-002499-15 - Study to Evaluate the Effects of ACE-536 in Patients With Beta-thalassemia (NCT01749540). URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01749540	A5
2	NCT02268409	Acceleron Pharma Inc (2014): A536-06 - ACE-536 Extension Study - Beta Thalassemia (NCT02268409). URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02268409	A5
3	NCT05567458	Bristol-Myers Squibb (2022): CA056-001 - A Study to Evaluate Luspatercept (ACE-536) in Chinese Participants Who Require Regular Red Blood Cell Transfusions Due to Beta (β)-Thalassemia (NCT05567458). URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05567458	A7
4	NCT05664737	Bristol-Myers Squibb (2022): CA056-015|2021-004928-15 - A Study to Determine the Efficacy and Safety of Luspatercept in Adult Participants With Alpha (α)-Thalassemia (NCT05664737). URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05664737	A1
5	NCT02626689	Celgene (2016): ACE-536-B-THAL-003 - To Document the Burden of Illness on the Quality of Life and the Impact on Healthcare Utilization in (Beta) β-thalassemia Subjects Who Are Transfusion Dependent (TD) and Non-transfusion Dependent (NTD) Receiving Standard of Care (NCT02626689). URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02626689	A5
6	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
7	NCT04973280	Celgene (2021): ACE-536-MDS-005 - Study to Evaluate Additional Risk Minimisation Measures (aRMMs) for	A5

		REBLOZYL Among Healthcare Professionals (HCPs) (NCT04973280). URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04973280	
8	NCT03342404	Celgene|Acceleron Pharma Inc (2018): ACE-536-B-THAL-002|U1111-1202-7068|2015-003225-33 - A Study to Determine the Efficacy and Safety of Luspatercept in Adults With Non Transfusion Dependent Beta (β)-Thalassemia (NCT03342404). URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03342404	A1
9	NCT04143724	Celgene|Acceleron Pharma Inc (2019): ACE-536-B-THAL-004|U1111-1241-4168|2019-000208-13 - Study of Safety & PK of Luspatercept (ACE-536) in Pediatric Participants Who Require Regular RBC Transfusions Due to Beta (β)-Thalassemia (NCT04143724). URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04143724	A1
10	NCT05462548	Sun Yat-sen University (2022): SYSKY-2022-088-02 - The Safety and Efficiency of Luspatercept in Chinese Adults With Transfusion Dependent β-thalassemia: a Real-world Study (NCT05462548). URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05462548	A5

EU Clinical Trials Register

Nr.	Studie	Titel	Ein-/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	A1
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	A1
5	2015-003454-41	Celgene Corporation (2016): ACE-536-MDS-001 - A Phase 3, Double-Blind, Randomized Study To Compare The	A1

		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). URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-003454-41	
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 Luspatercept (ACE-536) clinical trials (2018-002915-93). URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-002915-93	A5
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	A2

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	A1

ICTRP

Nr.	Studie	Titel	Ein-/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	A1
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	A1
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	A5
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	A5

		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	
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	A5
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	A1
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	A1
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	A1
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	A1

		Eintrags: 27 March 2023. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT05664737	
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	A7
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	2015-003454-41	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-DE). Stand des Eintrags: 5 January 2021. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-003454-41	A1
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	A1

		(EUCTR2017-003190-34-GB). Stand des Eintrags: 5 January 2021. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-003190-34	
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 (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	A5
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	A2
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	A2

		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	
25	NCT02631070	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). Stand des Eintrags: 12 December 2020. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02631070	A1
26	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	A5
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-Transfusion Dependent Beta (ß)-Thalassemia (The BEYOND™ Study) (NCT03342404). Stand des Eintrags: 9 January 2023. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03342404	A1
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	A5
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/>	A1

		(NCT03900715). Stand des Eintrags: 13 March 2023. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03900715	
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	A1
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 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	A1
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	A1
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	A1
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	A1
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).	A1

		Stand des Eintrags: 27 February 2023. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT05732961	
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	A1
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/> (NCT05005182). Stand des Eintrags: 16 January 2023. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT05005182	A1
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	A1
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 4.3.1.1 genannten Studie. Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-64 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 4-64 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Tabelle 4-64 (Anhang): Studiendesign und -methodik für die Studie BELIEVE

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Zielsetzung und Fragestellung: • Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von Luspatercept + BSC im Vergleich zu Placebo + BSC hinsichtlich des Erreichens einer Reduktion der Transfusionslast um ≥ 33 % bei der Behandlung von erwachsenen Patient:innen mit Beta-Thalassämie-assoziierter Anämie, die auf Transfusionen mit Erythrozytenkonzentraten (EK) angewiesen sind Hypothesen: • Nullhypothese: Die Wahrscheinlichkeit, eine Reduktion der Transfusionslast um ≥ 33 % zu erreichen, ist bei Behandlung mit Luspatercept + BSC und Placebo +BSC gleich. • Alternativhypothese: Die Behandlung mit Luspatercept + BSC führt im Vergleich zu Placebo +BSC zu einer erhöhten Wahrscheinlichkeit, ein erythroides Ansprechen, definiert als eine Reduktion der Transfusionslast um ≥ 33 % zu erreichen.
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	**Design**: zweiarmig, parallel, Placebo-kontrolliert **Zuteilung der Studienteilnehmer:innen**: randomisiert im Verhältnis 2:1 (Luspatercept + BSC : Placebo + BSC) **Verblindung**: doppelblind **Studiendauer**: mindestens 48 Wochen **Studienorganisation**: multizentrisch **Phase**: III
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	**Amendment 1** (21.04.2017): • Hinzufügung weiterer explorativer Untersuchungen (z.B. weitere Biomarker neben GDF11) • Überarbeitung des Studiendesigns, um aktive Behandlungen während der offenen Studienphase unabhängig von der initialen Behandlungszuweisung zu erlauben und diesen offenen Studienteil in die Studie mit einzugliedern,

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		sowie die Länge des Post-Treatment-Follow-ups von neun auf 156 Wochen zu verlängern • Hinzufügung von Auflagen zum Berichten von Malignitäten und prämalignen Erkrankungen, die in der Post-Treatment-Phase auftreten • Einführung eines Patiententagebuchs zur Erfassung von Transfusionen, die außerhalb des gewöhnlichen Transfusionszentrums durchgeführt wurden • Konkretisierung des Behandlungszeitpunkts mit Dosis eins an Tag eins mit Luspatercept hinsichtlich Transfusionen, die am selben Tag verabreicht wurden: ein Abstand von mindestens 1 Stunde vor bzw. 2 Stunden nach der EK-Transfusion mit der Behandlung mit Luspatercept soll eingehalten werden • Ein- und Ausschlusskriterien wurden hinsichtlich der folgenden Kriterien angepasst: o Einschluss von Beta-Thalassämie-Patienten mit Mutation und/oder Multiplikation des Alpha-Globins o Spezifikation der Liste der anerkannten kontrazeptiven Methoden für Frauen im gebärfähigen Alter o Überarbeitung des Ausschlusskriteriums von Patient:innen mit aktiver HCV- oder HBV-Infektion, Diabetes mellitus, Lungenerkrankungen und pulmonaler Fibrose sowie Nebenniereninsuffizienz o Konkretisierung des Ausschlusskriteriums hinsichtlich der Behandlung mit Antikoagulantien; niedrigmolekulares Heparin und chronisches Aspirin wurden erlaubt o Einschluss von Patient:innen mit geringer Leberzirrhose o Ausschluss von Malignitäten aufgrund von nichtklinischen jugendlichen Daten • Konkretisierung der ECOG-Messung und der Bestimmung der Retikulozyten und Erythroblasten durch das lokale Labor • Hinzufügung des MRT als optionale Methode zur Bestimmung der linksventrikularen Ejektionsfraktion • Überarbeitung der Beobachtungszeiträume für MRT- und DXA-Messungen sowie Aufnahme von Ultraschall als Messinstrument für Milzuntersuchungen • Löschung der Knochendichtemessung zu Woche 24 • Erhebung der Eisenchelattherapie, Folgetherapien, Transfusionen, Nutzung von Gesundheitseinrichtungen und unerwünschte Ereignisse wurde auf einen Zeitraum von neun Wochen nach letzter Dosis Studienmedikation geändert • Konkretisierungen zur Behandlung mit der Studienmedikation (Rekonstitution von Luspatercept, gesamte Maxi-

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		maldosis von 120 mg, maximales Injektionsvolumen von 1,2 ml, Dosistitration/-reduktion, Verfügbarkeit des Placebos, etc.) • Konkretisierung der Kriterien für Dosisverzögerungen, Therapieabbruch und verbotenen Begleitmedikationen • Überarbeitung der statistischen Methoden • Entfernung der ursprünglich geplanten Interim-Analyse und Konkretisierung der Zielsetzung des CSR • Ergänzung weiterer Informationen zu potentiellen Risiken basierend auf neuen Erkenntnissen aus klinischen und nicht-klinischen Studien. **Amendment 2** (11.12.2018): • Ergänzung zusätzlicher Kriterien für die Dosisanpassung: o Dosisverzögerung bei einer Verschlechterung der Anämie, Leukopenie (Grad ≥ 3) Neutropenie und /oder Thrombozytopenie o Abbruch der Behandlung bei bestätigter Diagnose eines hämatologischen Malignoms) • Folgende Konkretisierungen und Korrekturen wurden ergänzt: o Der Nachbeobachtungszeitraum wurde für alle Patient:innen von 96 Wochen auf 156 Wochen verlängert o Klarstellung, dass das Data Cut-off Datum für den CSR der Zeitpunkt ist, zu dem alle Patient:innen die 48 Wochen doppel-blinde Studienphase beendet hatten oder davor abgebrochen hatten o Änderung im Wortlaut zur Beschreibung der doppelblinden Langzeit-Behandlungsphase o Konkretisierung, dass chemische Serumanalysen. Urinanalysen und Serum Ferritin Werte in einem lokalen Labor während der Open-label Phase evaluiert werden
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	**Einschlusskriterien:** • Alter ≥ 18 Jahre bei Gabe der Einverständniserklärung • Verständnis und freiwillige Gabe der Einverständnis-erklärung vor jeglichen studienbezogenen Untersuchun-gen/Prozeduren • Fähigkeit und Willen zur Einhaltung der Studienzeitpläne und anderen Anforderungen des Protokolls • dokumentierte Diagnose einer Beta-Thalassämie oder HbE/Beta-Thalassämie (Beta-Thalassämie mit Mutation und/oder Multiplikation des Alpha-Globins war erlaubt) • Transfusionsabhängigkeit mit EK, definiert als o Transfusionsbedarf von 6 – 20 EK-Einheiten in den 24 Wochen vor Randomisierung und

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		○ keiner transfusionsfreien Periode von > 35 Tagen; • ECOG-Status von 0 oder 1 • Frauen im gebärfähigen Alter waren definiert als Frauen, die (1) ihre erste Menstruation bereits hatten, (2) keine Hysterektomie oder bilaterale Oophorektomie hatten oder (3) 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 ○ 2 negative, ärztlich bestätigte Schwangerschaftstests vor Beginn der Studienmedikation vorliegen haben und Einverständnis geben, während der Studie und nach Behandlungsende weitere Schwangerschaftstest durchzuführen (auch wenn Patient:innen von heterosexuellem Kontakt abstinent waren) ○ entweder wahre Abstinenz von heterosexuellem Kontakt haben (monatlich zu überprüfen und dokumentieren; periodische Abstinenz, z.B. kalendarisch gesteuert, war nicht zulässig) oder, falls sexuell aktiv, welche zu einer Schwangerschaft führen könnte, zustimmen und in der Lage sein, hoch wirksame Methoden der Kontrazeption (definiert als Methode mit einem Pearl Index <1 %/Jahr: (1) orale, intravaginale und transdermale kombinierte (Estrogen und Progesteron) hormonelle Kontrazeption, (2) orale, injizierbare oder implantierbare alleinige hormonelle Kontrazeption mit Progesteron und damit verbundener Ovulationsinhibierung, (3) Intrauterinpessar, (4) intrauterines Hormon-abgebendes System, (5) bilaterale Tubenligatur, (6) ein vasektomierter Partner und (7) sexuelle Abstinenz) ohne Unterbrechung 28 Tage 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 zu verwenden – selbst bei erfolgreich durchgeführter Vasektomie. **Ausschlusskriterien:** • jeglicher bedeutende medizinische Zustand, Laborwertanomalie oder psychiatrische Erkrankung, die die Teilnahme in der Studie verhindern würde • jegliche Kondition, einschließlich des Vorliegens von Laborwertanomalien, welche Patient:innen einem nicht akzeptablen Risiko aussetzen würde, sollten sie in der Studie teilnehmen

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation

		• jegliche Kondition oder begleitende Medikation, die in der Lage war, die Interpretierbarkeit der Studiendaten zunichte zu machen
		• Diagnose einer HbS/Beta-Thalassämie oder Alpha-Thalassämie (z.B. HbH)
		• aktive Hepatitis C-Virus (HCV)- Infektion, nachgewiesen durch positiven HCV-RNA-Test mit ausreichender Sensitivität, oder aktive infektiöse HBV-Infektion, nachgewiesen durch HBV-Oberflächenantigene (HBsAg) und/oder positive HBV-DNA, oder bekannte positive HIV-Infektion (Patient:innen, die antiviral behandelt werden, sollten zwei negative HCV-RNA-Tests mit 3 Monaten Abstand voneinander aufweisen)
		• Tiefe Venenthrombose oder Schlaganfall mit erforderlicher medizinischer Intervention innerhalb der 24 Wochen vor Randomisierung
		• chronische Behandlung mit Antikoagulantien (außer die Behandlung wurde mindestens 28 Tage vor Randomisierung beendet oder die Antikoagulantien wurden prophylaktisch vor Operationen oder Hochrisikoeingriffen gegeben oder waren niedrig molekulares Heparin zur Behandlung von oberflächlichen Venenthrombosen oder chronisches Aspirin)
		• Thrombozytenzahl > 1.000 × 10^9/l
		• schlecht kontrollierter Diabetes mellitus innerhalb der 24 Wochen vor Randomisierung, definiert als kurzfristige (z. B. hyperosmolare oder ketoazidotische Krise) und/oder Vorgeschichte einer diabetischen kardiovaskulären Komplikation (z. B. Schlaganfall oder Herzinfarkt)
		• Behandlung mit anderer Prüfsubstanz oder -gerät ≤ 28 Tage vor Randomisierung
		• Vorherige Behandlung mit Luspatercept (ACE-536) oder Sotatercept (ACE-011)
		• Behandlung mit ESA und/oder Hydroxyurea ≤ 24 Wochen vor Randomisierung
		• Eisenchelattherapie, sofern innerhalb der 24 Wochen vor Randomisierung begonnen (erlaubt, wenn > 24 Wochen vor Randomisierung oder während der Studienbehandlung begonnen)
		• Schwangere oder stillende Frauen
		• Unkontrollierte Hypertonie; kontrollierte Hypertonie war definiert als ≤ Grad 1 gemäß NCI CTCAE Version 4.0
		• bedeutende Organschädigung, darunter
		  ○ Lebererkrankung mit Alaninaminotransferase (ALT) > 3 × dem oberen Normalwert (*upper limit of normal*, ULN) oder Vorgeschichte einer nachgewiesenen Zirrhose
		  ○ Herzerkrankung, Herzinsuffizienz gemäß New York Heart Association Klassifizierung 3 oder höher oder bedeutende, behandlungsbedürftige Arrhythmie oder

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		kürzlicher Herzinfarkt innerhalb der 6 Monate vor Randomisierung ○ Lungenerkrankung, inklusive pulmonaler Fibrose oder pulmonaler Hypertonie, die klinisch bedeutsam, d.h. NCI CTCAE Version 4.0 ≥ 3 waren ○ Kreatinin Clearance < 60 ml/min (mittels Cockcroft-Gault-Formel berechnet) • Proteinurie Grad ≥ 3 gemäß NCI CTCAE Version 4.0 • chronische Behandlung mit systemischen Glucocorticoiden innerhalb der 12 Wochen vor Randomisierung (physiologische Ersatztherapie für Nebenniereninsuffizienz sowie einzelne Tage Glucocorticoid-Gabe (z. B. zur Prävention von Transfusionsreaktionen) war erlaubt) • Große Operation innerhalb der 12 Wochen vor Randomisierung; Patient:innen müssen sich vollständig von jeglichen vorangegangenen Operationen vor Randomisierung erholt haben • Vorgeschichte einer schweren allergischen oder anaphylaktischen Reaktion oder Hypersensitivität gegenüber rekombinanten Proteinen oder Inhaltsstoffen der Prüfsubstanz • zytotoxische Mittel, Immunsuppressiva innerhalb der 28 Tage vor Randomisierung (d. h. Anti-Thymozyten Globulin (ATG) oder Cyclosporin) • Vorgeschichte von malignen Erkrankungen, mit Ausnahme von ○ kurativ resezierten, nicht-melanose Hauttumoren, ○ kurativ behandelten Zervixkarzinomen in situ, ○ andere solide Tumore ohne aktive Erkrankung nach ärztlicher Maßgabe.
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	**Orte der Studiendurchführung:** 65 Zentren in 15 Ländern (Australien, Malaysia, Taiwan, Thailand, Israel, Libanon, Tunesien, Türkei, Bulgarien, Kanada, Frankreich, Griechenland, Italien, Großbritannien, Vereinigte Staaten von Amerika).
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	**Luspatercept:** Initialdosis: 1 mg/kg Körpergewicht s. c. q3w (Verabreichung an Tag eins jedes 21-Tage-Behandlungszyklus) Maximale Gesamtdosis/Gabe: 120 mg Maximaldosis: 1,25 mg/kg Körpergewicht Dosisreduktion: um ~25%/Verabreichung. **Placebo:** Volumenäquivalent zu Luspatercept s. c. q3w (Verabreichung an Tag 1 jedes 21-Tage-Behandlungszyklus). **in beiden Armen:**

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		+ BSC (darunter EK-Transfusionen, Eisenchelattherapie, Antibiotika, Virostatika, Antimykotika und/oder Ernährungsergänzung), sofern klinisch angezeigt.
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:** • Reduktion der transfundierten EK-Einheiten um ≥ 33 % über 12 Wochen (Woche 13-24) und um ≥ 2 EK-Einheiten im Vergleich zu Baseline (12 Wochen vor Randomisierung) **Sekundäre Endpunkte:** • Reduktion der transfundierten EK-Einheiten um ≥ 33 % über 12 Wochen (Woche 37-48) im Vergleich zu Baseline (12 Wochen vor Randomisierung) • Reduktion der transfundierten EK-Einheiten um ≥ 50 % über 12 Wochen (Woche 13-24) im Vergleich zu Baseline (12 Wochen vor Randomisierung) • Reduktion der transfundierten EK-Einheiten um ≥ 50 % über 12 Wochen (Woche 37-48) im Vergleich zu Baseline (12 Wochen vor Randomisierung) • Durchschnittliche Änderung der Anzahl an transfundierten EK-Einheiten in den Wochen 13-24 im Vergleich zu Baseline (12 Wochen vor Randomisierung) • Durchschnittliche Änderung der Lebereisenkonzentration zur letzten Messung mittels MRT im Vergleich zu Baseline (Screening-Messung) • Durchschnittliche Änderung der täglichen Dosis Eisenchelattherapie in den letzten 12 Wochen der primären 48-Wochen-Behandlungsphase im Vergleich zu Baseline (12 Wochen vor Randomisierung) • Durchschnittliche Änderung des sFerritins in den letzten 12 Wochen der primären 48-Wochen-Behandlungsphase im Vergleich zu Baseline (vier Wochen vor Randomisierung) • Auswirkung von Luspatercept vs. Placebo auf Osteoporose/Osteopenie, Hüfte und Lendenwirbelsäule gemessen anhand der Konchenmineraldichte (Screening bis zum letzten DXA-Scan) • Durchschnittliche Änderung des myokardialen Eisens zur letzten MRT-Messung im Vergleich zu Baseline (Screening) • Durchschnittliche Änderung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität bis zur letzten Erhebung im Vergleich zu Baseline (Screening) gemessen mittels TranQoL und SF-36 • Auswirkung von Luspatercept vs. Placebo auf Nutzung von Gesundheitseinrichtungen (Screening bis End of Study) • EK-Transfusionsfreiheit für mindestens acht Wochen (Dosis eins Tag eins bis drei Wochen nach letzter Dosis)

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		• Dauer der reduzierten Transfusionslast (Dosis eins Tag eins bis letzte Visite oder Therapieabbruch) • Dauer der Transfusionsfreiheit ((Dosis eins Tag eins bis letzte Visite oder Therapieabbruch) • Zeit bis zur Reduktion der Transfusionslast (Dosis eins Tag eins bis letzte Visite der 48-Wochen-Behandlungs-phase) • Post-Baseline Transfusionsfrequenz (Dosis eins Tag eins bis drei Wochen nach letzter Dosis) • Populations-PK-Modell von Luspatercept in Patienten mit Beta-Thalassämie (Dosis 1 Tag 1 bis Entblindung) • Sicherheit und Immunogenität von Luspatercept vs. Placebo gemäß NCI CTCAE Version 4.0 (alle uner-wünschten Ereignisse von Dosis eins Tag eins bis neun Wochen nach letzter Dosis; Anti-Drug-Antibodies und Haupt-UEs bis zwei Jahre nach Dosis eins Tag eins) **Explorative Endpunkte:** • Zusammenhang zwischen Baseline und Änderung des Serum-GDF11 und anderen verwandten Biomarkern mit Ansprechen auf eine Luspatercept-Behandlung (Dosis eins Tag eins bis letzte Biomarkermessung) • Auswirkung von Luspatercept auf die Änderung von HbF (Screening bis letzte HbF-Messung).
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Nicht zutreffend.
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Basierend auf den Ergebnissen der Phase 2-Studien (A536-04/A536-06) liegt die erwartete Ansprechrate für den primären Endpunkt bei 40 % im Luspatercept-Arm und 20 % im Placebo-Arm. Bei einer Fallzahl von 300 Patient:innen (200 im Luspatercept-Arm und 100 im Placebo-Arm) beträgt die Power, um einen Unterschied hinsichtlich der Ansprechrate (Reduktion der EK-Transfusionslast um ≥ 33 %) aufzudecken 90 % (Zweiseitiges Signifikanzniveau: Alpha = 0,05; angenommene 10 % Dropout-Rate).
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Es waren keine Interimsanalysen geplant.
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: • Geografische Region ○ Nordamerika und Europa

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		o Mittlerer Osten und Nordafrika o Asien-Pazifik
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 Passwortgeschützte, 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 Probanden/Patienten den Gruppen zu?	Die Randomisierung erfolgte durch das IRT-System, welches Patient:innen fortlaufend entsprechend der präspezifizierten Kriterien in ein geeignetes Stratum einsortierte.
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. den Apotheker:innen und dem bioanalytischen Labor) aufrecht erhalten bis alle Patient:innen die 48 Wochen doppel-blinde Studienphase beendet hatten oder davor abgebrochen 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. den Apotheker:innen) aufgezogen, um ein passendes Placebo herzustellen. Die Abgabe von Luspatercept und Placebo an prüfärztliches Personal und dessen Angestellte erfolgte verblindet.
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	**Populationen für die Wirksamkeitsendpunkte:** • Intention-to-treat (ITT)-Population: alle randomisierten Patient:innen, unabhängig davon, ob die Studien-

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		medikation erhalten wurde; Analysen basieren auf der Gruppenzuordnung laut Randomisierung. **Populationen für die Sicherheitsendpunkte:** • Safety Population: alle randomisierten Patient:innen, die mindestens 1 Dosis der Studienmedikation erhalten haben; Patient:innen werden den Behandlungsarmen zugeordnet, dessen Medikation sie tatsächlich erhalten haben. **Populationen für die Endpunkte der Lebensqualität:** • Auswertbare Population gesundheitsbezogener Lebensqualität (HRQoL-evaluable population): alle Patient:innen der ITT-Population, die Lebensqualitäts-fragebogen zur Baseline (d.h. Screening Visite) und mindestens 1 postbaseline Untersuchung vollständig (definiert als mindestens 50 % bzw. 75 % beantworteter Fragen für SF-36 bzw. TranQoL) ausgefüllt haben. **Populationen für die Pharmakokinetik-Endpunkte:** • Pharmakokinetik-Population: alle Patient:innen, die mindestens 1 Dosis Luspatercept erhalten haben und messbare Luspatercept-Serumkonzentrationen aufwiesen. **Multiplizität:** Ein sequentieller Gatekeeping-Ansatz wurde für die Hypothesentestung multipler Endpunkte (primärer Endpunkt (Reduktion der Transfusionslast um ≥ 33 % in Woche 13-24 im Vergleich zu Baseline) und sekundärer Hauptendpunkt (Reduktion der Transfusionslast um ≥ 33 % bzw. 50 % in Woche 13-24 oder 37-48 im Vergleich zu Baseline) verwendet, um den gesamten Fehler 1. Art zu kontrollieren. Der primäre Endpunkt und die sekundäre Hauptendpunkte wurden sequentiell, in einer präspezifizierten Reihenfolge (zuerst Testung des primären Endpunkts zum zweiseitigen Signifikanzniveau von 0,05, danach Testung des 1. sekundären Endpunktes, sofern primäre Endpunkt statistisch signifikant war, etc.) durchgeführt. Um das zweiseitige Signifikanzniveau von 0,05 für alle Endpunkte der EK-Transfusionslast zu erhalten, kann ein Rückschluss bezogen auf die sekundären Hauptendpunkte nur erfolgen, sofern die Überlegenheit von Luspatercept für den primären 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:** Ansprechrate einer Reduktion der transfundierten EK-Einheiten von ≥ 33 % über einen Zeitraum von 12 Wochen im Studienzeitraum von Woche 13-24 im Vergleich zur Baseline. Cochran-Mantel-Haenszel (CMH)-Test mit zweiseitigem Signifikanzniveau von 0,05, stratifiziert nach geografischer Region zur Baseline.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Analyse der sekundären Hauptendpunkte: Ansprechrate einer Reduktion der transfundierten EK-Einheiten von ≥ 33 % bzw. 50 % über einen Zeitraum von 12 Wochen im Studienzeitraum von Woche 13-24 und 37-48 im Vergleich zur Baseline. CMH-Test mit zweiseitigem Signifikanzniveau von 0,05, stratifiziert nach geografischer Region zur Baseline (sequentielle Testung nach primärem Endpunkt). **Analyse weiterer sekundärer Endpunkte:** Deskriptive Analyse weiterer sekundärer Endpunkte. Für Ereigniszeitanalysen wurde die Kaplan-Meier-Methode verwendet. Kategorische Endpunkte wurden als Anzahl und Prozent dargestellt. Statistische Analysen wurden mittels ANCOVA berechnet.
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	Durchführung von Subgruppenanalysen für primäre Analyse und sekundären Hauptendpunkte nach folgenden Merkmalen: • geografische Region • Altersklasse • Splenektomie • Geschlecht • Beta-Thalassämie Genmutation • Durchschnittlicher EK-Transfusionsbedarf zu Baseline • Durchschnittlicher Prätransfusions-Hb-Wert zu Baseline • Baseline Lebereisenkonzentration • Durchschnittlicher EK-Transfusionsbedarf zu Baseline pro 24 Wochen (für Endpunkte, die sich auf jegliches 24-Wochen-Intervall beziehen) • Durchschnittlicher EK-Transfusionsbedarf zu Baseline pro 12 Wochen (für Endpunkte, die sich auf jegliches 12-Wochen-Intervall beziehen)
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) 224 vs. 112 (total: 336) b) 223 vs. 109 (total: 332) c) 224 vs. 112 (total: 336)
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen	**Luspatercept + BSC:** • Widerruf der Patient:innen (5,8 %)

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
	Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	• UE (1,8 %) • Tod (0,4 %) • Sonstige (0,9 %) **Placebo + BSC:** • Widerruf der Patient:innen (5,4 %) • Tod (0,9 %) • Sonstige (0,9 %)
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	First subject first visit: 02.05.2016 Last subject last visit: 05.01.2021 Data cut-off date: 11.05.2018 Final data cut-off date: 05.01.2021
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Die Studie endete am 05.01.2021 (last subject last visit).
a: nach CONSORT 2010.		

Stellen Sie für jede Studie den Patientenfluss in einem Flow-Chart gemäß CONSORT dar.

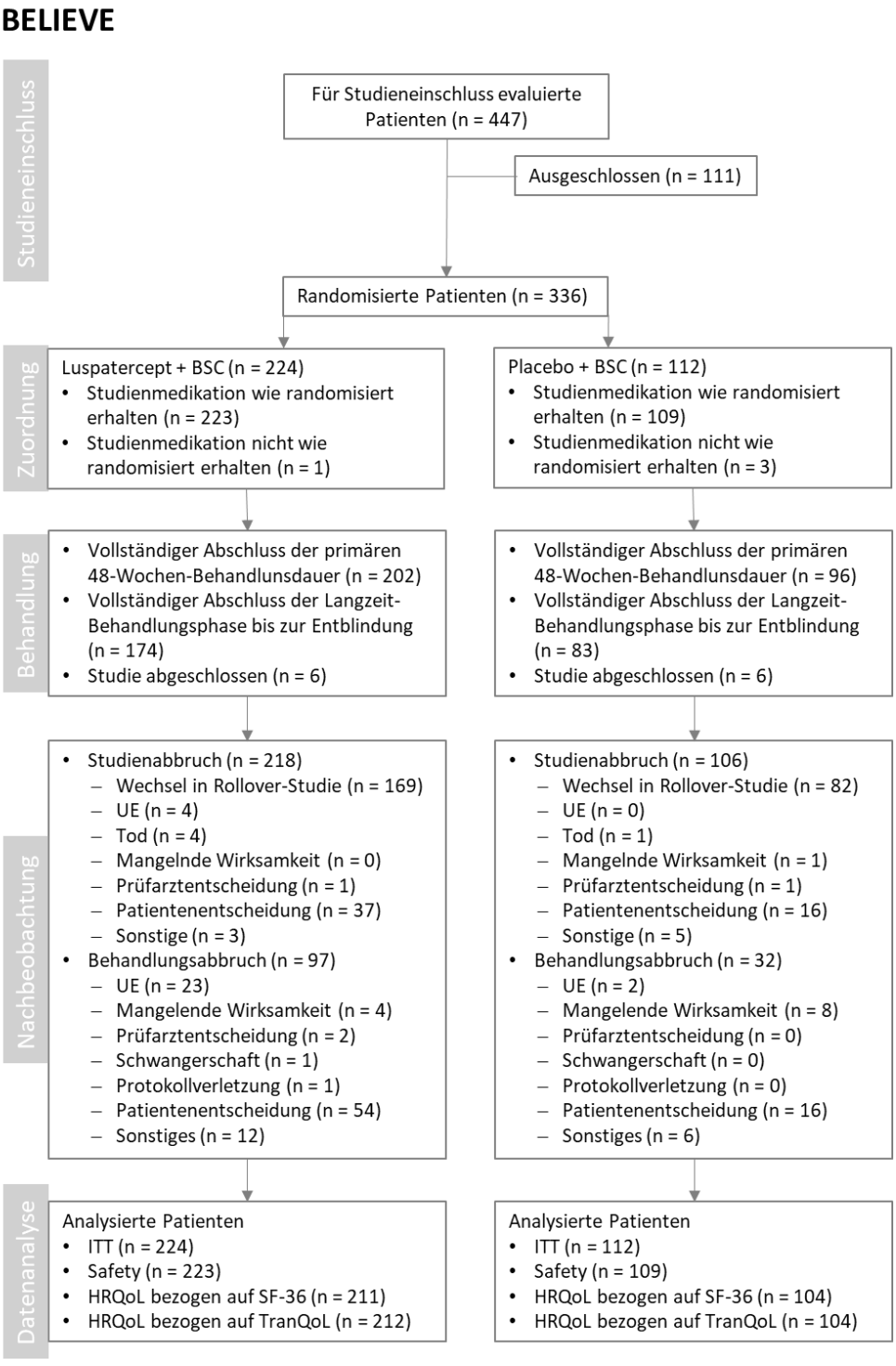


Abbildung 4-9: Patientenfluss in der Studie BELIEVE

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 4-65 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für die Studie BELIEVE

Studie: BELIEVE

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 geografischer Region 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 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

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 BELIEVE 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 zu einer Verzerrung führen können, liegen nicht vor.
In der Gesamtschau wird das Verzerrungspotential für den Endpunkt „Mortalität“ als niedrig eingestuft.

Endpunkt: Morbidität – Reduktion der Transfusionslast

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

In der Studie BELIEVE 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 „Reduktion der Transfusionslast“ 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 „Reduktion der Transfusionslast“ 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 BELIEVE 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: Lebensqualität gemäß SF-36

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

In der Studie BELIEVE 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 ein, deren Lebensqualität gemäß SF-36 zur Baseline und mindestens einem Post-Baseline-Zeitpunkt erhoben worden war (HRQoL-Population bezogen auf den SF-36). Zwischen der HRQoL- und der ITT-Population liegen keine wesentlichen Unterschiede hinsichtlich der Baseline-Charakteristika vor. Darüber hinaus sind nur wenige Patient:innen (13 im Luspatercept-Arm und 8 im Placebo-Arm) in der HRQoL-Population nicht enthalten, sodass von einer guten Vergleichbarkeit der HRQoL- und ITT-Population auszugehen ist. Die Rücklaufquoten bezogen auf die ITT-Population liegen bis Woche 48 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 „Lebensqualität gemäß SF-36“ wurde verblindet erhoben. Bei den Responderanalysen zur Verbesserung und Verschlechterung wurden alle randomisierten Patient:innen mit hinreichenden Daten zu Woche 48 berücksichtigt. Die Rücklaufquoten bezogen auf die ITT-Population liegen bis Woche 48 mit geringen Gruppenunterschieden über den vom G-BA geforderten 70 % und sind damit ausreichend hoch, 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 SF-36“ als niedrig eingestuft.

Endpunkt: Lebensqualität gemäß TranQoL

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

In der Studie BELIEVE 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 ein, deren Lebensqualität gemäß TranQoL zur Baseline und mindestens einem Post-Baseline-Zeitpunkt erhoben worden war (HRQoL-Population bezogen auf den TranQoL). Zwischen der HRQoL- und der ITT-Population liegen keine wesentlichen Unterschiede hinsichtlich der Baseline-Charakteristika vor. Darüber hinaus sind nur wenige Patient:innen (12 im Luspatercept-Arm und 8 im Placebo-Arm) in der HRQoL-Population nicht

enthalten, sodass von einer guten Vergleichbarkeit der HRQoL- und ITT-Population auszugehen ist. Die Rücklaufquoten bezogen auf die ITT-Population liegen bis Woche 48 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 „Lebensqualität gemäß TranQoL“ wurde verblindet erhoben. Bei den Responderanalysen zur Verbesserung und Verschlechterung wurden alle randomisierten Patient:innen mit hinreichenden Daten berücksichtigt. Die Rücklaufquoten bezogen auf die ITT-Population liegen bis Woche 48 mit geringen Gruppenunterschieden über den vom G-BA geforderten 70 % und sind damit ausreichend hoch, 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 TranQoL“ als niedrig eingestuft.

Endpunkt: Sicherheit

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

In der Studie BELIEVE 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 Studien-

zentrums). 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 der UE gingen nur solche Patient:innen ein, die mindestens eine Dosis Studienmedikation erhalten hatten (Safety-Population). Patient:innen werden in dem Behandlungsarm berücksichtigt, dessen Behandlung sie tatsächlich erhalten haben. Mit Ausnahme von 1 Patinet:in im Luspatercept-Arm und 3 Patient:innen im Placebo-Arm, die keine Studientherapie erhalten hatten, umfasst die Safety-Population in der Studie BELIEVE jedoch alle randomisierten Patient:innen, sodass von einer adäquaten Umsetzung des ITT-Prinzips ausgegangen wird.
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:

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. Auch unter Berücksichtigung der herangezogenen Studienpopulation (Safety-Population) wurde das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt. Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung 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 Patienten und behandelnden Personen

Patient:

☐ **ja:** Die Patienten waren verblindet.

☐ **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

☐ **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass die Patienten 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“ 226
Analysen zum Endpunkt „Morbidität – Reduktion der Transfusionslast“ 231
Analysen zum Endpunkt „Morbidität – Kontrolle der Eisenüberladung“ 262
Analysen zum Endpunkt „Lebensqualität gemäß SF-36“ 266
Analysen zum Endpunkt „Lebensqualität gemäß TranQoL“ 382
Analysen zum Endpunkt „Sicherheit“ 456

Celgene Corporation
Study ACE-536-B-THAL-001 - (Database Cutoff Date: 05JAN2021)
Proportion of deaths during week 1-48
ITT Population

	Luspatercept + BSC (N=224)	Placebo + BSC (N=112)
Number of subjects with events, n (%)	0 (0.0)	1 (0.9)
Stratified analysis		
Relative Risk (95% CI)	NE	
p-value		
Odds Ratio (95% CI)	NE	
Risk Difference (95% CI)	-0.90 (-2.65, 0.85)	
Unstratified analysis		
Relative Risk (95% CI)	NE	
p-value		
Odds Ratio (95% CI)	NE	
Risk Difference (95% CI)	-0.89 (-2.63, 0.85)	

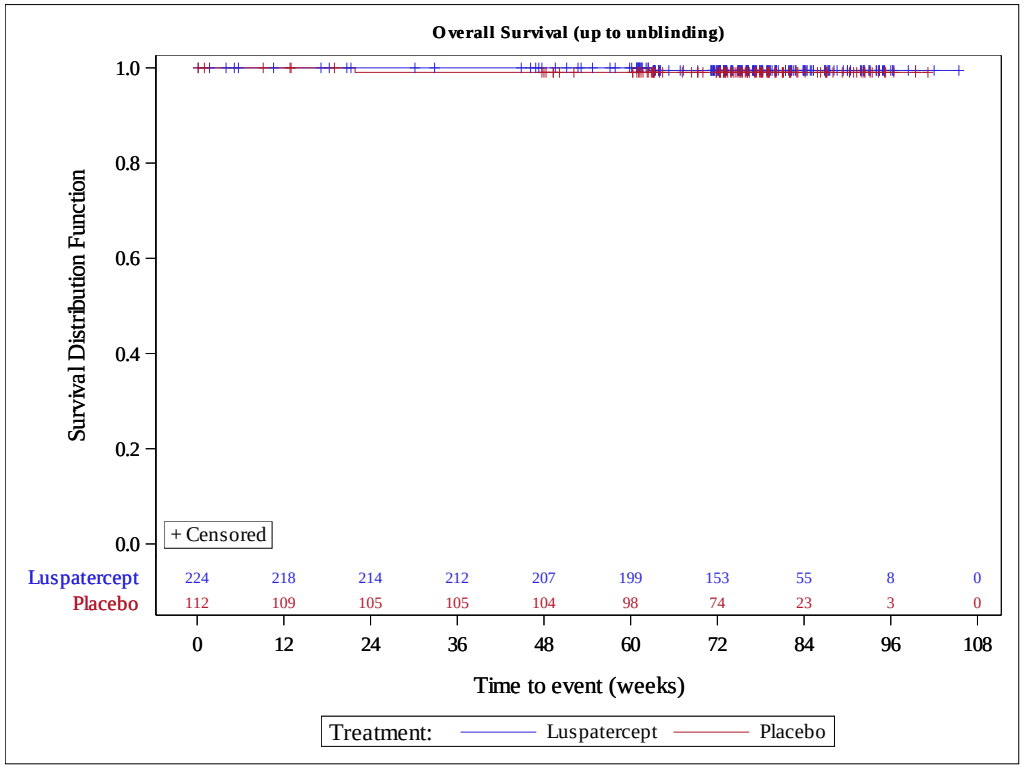
Stratification factor: Geographical regions defined at randomization.
CI and p-value for Relative risk, Odds ratio and risk difference are estimated using normal approximation.

Celgene Corporation
Study ACE-536-B-THAL-001 - (Database Cutoff Date: 05JAN2021)
Overall Survival up to unblinding
ITT Population

	Luspatercept + BSC (N=224)	Placebo + BSC (N=112)
Number of subjects with events, n (%)	1 (0.4)	1 (0.9)
Number of censored subjects, n (%)	223 (99.6)	111 (99.1)
Kaplan-Meier estimates of Time to Event (weeks)		
25%-ile (95% CI)	NE (NE , 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)	0.48 (0.03, 7.71)	
p-value	0.598	
Unstratified analysis		
Hazard Ratio (95% CI)	0.49 (0.03, 7.85)	
p-value	0.607	

Confidence intervals (CI) for Kaplan-Meier estimates derived using the log-log transformation
Stratification factor: Geographical regions defined at randomization.
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
Study ACE-536-B-THAL-001 - (Database Cutoff Date: 05JAN2021)
Kaplan Meier Plot of Overall Survival up to unblinding
ITT Population



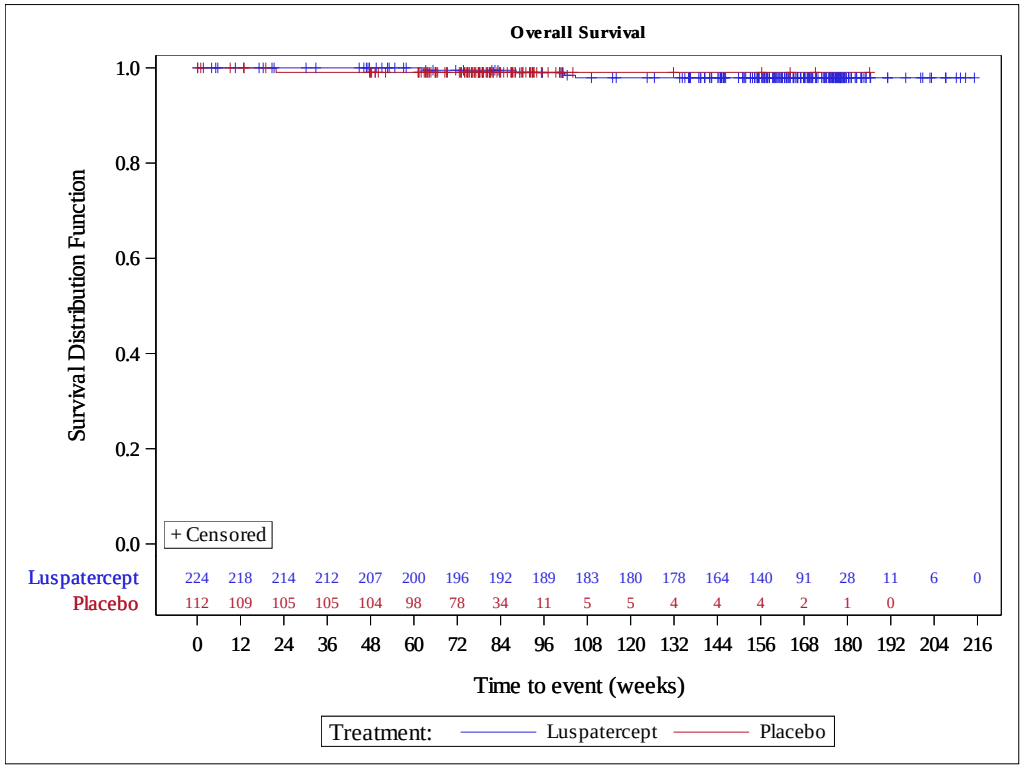
Placebo patients are assessed up to crossing over to Luspatercept. Luspatercept group does not include placebo patients who crossed over to Luspatercept.

Celgene Corporation
Study ACE-536-B-THAL-001 - (Database Cutoff Date: 05JAN2021)
Overall Survival up to end of study
ITT Population

	Luspatercept + BSC (N=224)	Placebo + BSC (N=112)
Number of subjects with events, n (%)	4 (1.8)	1 (0.9)
Number of censored subjects, n (%)	220 (98.2)	111 (99.1)
Kaplan-Meier estimates of Time to Event (weeks)		
25%-ile (95% CI)	NE (NE , 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)	0.65 (0.06, 7.63)	
p-value	0.731	
Unstratified analysis		
Hazard Ratio (95% CI)	0.76 (0.07, 8.26)	
p-value	0.820	

Confidence intervals (CI) for Kaplan-Meier estimates derived using the log-log transformation
Stratification factor: Geographical regions defined at randomization.
Hazard Ratio (luspatercept over placebo) with 95% CI are estimated from Cox Proportional Hazard Model.
p-value from 2-sided log-rank test.
Placebo patients are assessed up to crossing over to Luspatercept. Luspatercept group does not include placebo patients who crossed over to Luspatercept.

Celgene Corporation
Study ACE-536-B-THAL-001 - (Database Cutoff Date: 05JAN2021)
Kaplan Meier Plot of Overall Survival up to end of study
ITT Population



Placebo patients are assessed up to crossing over to Luspatercept. Luspatercept group does not include placebo patients who crossed over to Luspatercept.

Celgene Corporation
Study ACE-536-B-THAL-001 - (Database Cutoff Date: 05JAN2021)
Reduction of transfusion burden by >=33% for >=24 weeks by 24-week rolling interval during week 1-48
ITT Population

	Luspatercept + BSC (N=224)	Placebo + BSC (N=112)
Number of subjects with events, n (%)	84 (37.5)	3 (2.7)
Stratified analysis		
Relative Risk (95% CI)	14.01 (4.53, 43.30)	
p-value	<.001	
Odds Ratio (95% CI)	21.58 (6.67, 69.82)	
Risk Difference (95% CI)	34.88 (27.86, 41.90)	
Unstratified analysis		
Relative Risk (95% CI)	14.00 (4.53, 43.30)	
p-value	<.001	
Odds Ratio (95% CI)	21.80 (6.71, 70.84)	
Risk Difference (95% CI)	34.82 (27.81, 41.83)	

Stratification factor: Geographical regions defined at randomization.
CI and p-value for Relative risk, Odds ratio and risk difference are estimated using normal approximation.
Responders are subjects achieving a >=33% reduction in RBC units transfused per 24 weeks during a 24-week post-baseline interval compared to the 24-week interval on or prior to dose 1 day 1.
Includes only data before or on efficacy cutoff date. The efficacy cutoff date is defined as the minimum date among death date, study discontinuation date, or last dose date + 20.

Celgene Corporation
Study ACE-536-B-THAL-001 - (Database Cutoff Date: 05JAN2021)
Reduction of transfusion burden by >=33% for >=24 weeks by 24-week rolling interval during week 1-48 - Subgroup analysis
ITT Population

Subgroup Level	Luspatercept + BSC (N=224) n/ N (%)	Placebo + BSC (N=112) n/ N (%)	Relative Risk (95% CI)	p-Value	p-value for interaction
Age					0.466
<=32 years	39/129 (30.2)	2/ 63 (3.2)	9.52 (2.38, 38.18)	0.001	
>32 years	45/ 95 (47.4)	1/ 49 (2.0)	23.21 (3.30,163.37)	0.002	
Gender					0.828
female	53/132 (40.2)	2/ 63 (3.2)	12.65 (3.18, 50.25)	<.001	
male	31/ 92 (33.7)	1/ 49 (2.0)	16.51 (2.32,117.32)	0.005	
Splenectomy					0.269
yes	55/129 (42.6)	1/ 65 (1.5)	27.71 (3.92,195.78)	<.001	
no	29/ 95 (30.5)	2/ 47 (4.3)	7.17 (1.79, 28.79)	0.005	
Region					0.830
North America & Europe	42/100 (42.0)	1/ 51 (2.0)	21.42 (3.03,151.20)	0.002	
Middle East & North Africa	19/ 52 (36.5)	1/ 26 (3.8)	9.50 (1.34, 67.11)	0.024	
Asia-Pacific	23/ 72 (31.9)	1/ 35 (2.9)	11.18 (1.57, 79.45)	0.016	
Region II					0.949
North America	11/ 25 (44.0)	0/ 15 (0.0)	NE	NE	
Europe	31/ 75 (41.3)	1/ 36 (2.8)	14.88 (2.11,104.72)	0.007	
Middle East & North Africa	19/ 52 (36.5)	1/ 26 (3.8)	9.50 (1.34, 67.11)	0.024	
Asia-Pacific	23/ 72 (31.9)	1/ 35 (2.9)	11.18 (1.57, 79.45)	0.016	
Beta-thalassemia gene mutation					0.915
B0/B0	25/ 68 (36.8)	1/ 35 (2.9)	12.87 (1.82, 91.06)	0.011	
Non-B0/B0	59/155 (38.1)	2/ 77 (2.6)	14.65 (3.68, 58.39)	<.001	
Baseline RBC Transfusion burden					0.833
<=6 units/12 weeks	51/112 (45.5)	2/ 56 (3.6)	12.75 (3.22, 50.47)	<.001	
>6 units/12 weeks	33/112 (29.5)	1/ 56 (1.8)	16.50 (2.32,117.54)	0.005	
Baseline Hemoglobin					0.537
<9 g/dL	35/ 87 (40.2)	2/ 51 (3.9)	10.26 (2.57, 40.87)	<.001	
>=9 g/dL	49/137 (35.8)	1/ 61 (1.6)	21.82 (3.08,154.39)	0.002	
Baseline Liver Iron					0.930
<=3 mg/gr dry weight	26/ 70 (37.1)	1/ 36 (2.8)	13.37 (1.89, 94.59)	0.009	
>3-<=7 mg/gr dry weight	21/ 51 (41.2)	0/ 30 (0.0)	NE	NE	
>7-<=15 mg/gr dry weight	16/ 38 (42.1)	1/ 20 (5.0)	8.42 (1.20, 58.97)	0.032	
>15 mg/gr dry weight	21/ 65 (32.3)	1/ 26 (3.8)	8.40 (1.19, 59.27)	0.033	
Baseline RBC Transfusion burden (rolling 24-week)					0.248
<= 10 Units/24 Weeks	17/ 32 (53.1)	2/ 14 (14.3)	3.72 (0.99, 13.97)	0.052	
>10-<=15 Units/24 Weeks	39/ 97 (40.2)	0/ 47 (0.0)	NE	NE	
>15 Units/24 Weeks	28/ 95 (29.5)	1/ 51 (2.0)	15.03 (2.11,107.29)	0.007	
Baseline RBC Transfusion burden (rolling 12-week)					0.330
<= 5 Units/12 Weeks	19/ 41 (46.3)	2/ 17 (11.8)	3.94 (1.03, 15.09)	0.045	
>5-<=7 Units/12 Weeks	39/ 92 (42.4)	0/ 50 (0.0)	NE	NE	
>7 Units/12 Weeks	26/ 91 (28.6)	1/ 45 (2.2)	12.86 (1.80, 91.74)	0.011	

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.
Responders are subjects achieving a >=33% reduction in RBC units transfused per 24 weeks during a 24-week post-baseline interval compared to the 24-week interval on or prior to dose 1 day 1.
Includes only data before or on efficacy cutoff date. The efficacy cutoff date is defined as the minimum date among death date, study discontinuation date, or last dose date + 20.

Celgene Corporation
Study ACE-536-B-THAL-001 - (Database Cutoff Date: 05JAN2021)
Reduction of transfusion burden by >=50% for >=24 weeks by 24-week rolling interval during week 1-48
ITT Population

	Luspatercept + BSC (N=224)	Placebo + BSC (N=112)
Number of subjects with events, n (%)	34 (15.2)	1 (0.9)
Stratified analysis		
Relative Risk (95% CI)	16.98 (2.34,123.10)	
p-value	0.005	
Odds Ratio (95% CI)	18.68 (2.60,134.50)	
Risk Difference (95% CI)	14.27 (9.24, 19.31)	
Unstratified analysis		
Relative Risk (95% CI)	17.00 (2.36,122.59)	
p-value	0.005	
Odds Ratio (95% CI)	19.86 (2.68,147.11)	
Risk Difference (95% CI)	14.29 (9.27, 19.30)	

Stratification factor: Geographical regions defined at randomization.
CI and p-value for Relative risk, Odds ratio and risk difference are estimated using normal approximation.
Responders are subjects achieving a >=50% reduction in RBC units transfused per 24 weeks during a 24-week post-baseline interval compared to the 24-week interval on or prior to dose 1 day 1.
Includes only data before or on efficacy cutoff date. The efficacy cutoff date is defined as the minimum date among death date, study discontinuation date, or last dose date + 20.

Celgene Corporation
Study ACE-536-B-THAL-001 - (Database Cutoff Date: 05JAN2021)
Reduction of transfusion burden by >=50% for >=24 weeks by 24-week rolling interval during week 1-48 - Subgroup analysis
ITT Population

Subgroup Level	Luspatercept + BSC (N=224) n/ N (%)	Placebo + BSC (N=112) n/ N (%)	Relative Risk (95% CI)	p-Value	p-value for interaction
Age					NE
<=32 years	11/129 (8.5)	1/ 63 (1.6)	5.37 (0.71, 40.69)	0.104	
>32 years	23/ 95 (24.2)	0/ 49 (0.0)	NE	NE	
Gender					NE
female	23/132 (17.4)	0/ 63 (0.0)	NE	NE	
male	11/ 92 (12.0)	1/ 49 (2.0)	5.86 (0.78, 44.06)	0.086	
Splenectomy					NE
yes	20/129 (15.5)	1/ 65 (1.5)	10.08 (1.38, 73.44)	0.023	
no	14/ 95 (14.7)	0/ 47 (0.0)	NE	NE	
Region					NE
North America & Europe	16/100 (16.0)	0/ 51 (0.0)	NE	NE	
Middle East & North Africa	5/ 52 (9.6)	1/ 26 (3.8)	2.50 (0.31, 20.31)	0.391	
Asia-Pacific	13/ 72 (18.1)	0/ 35 (0.0)	NE	NE	
Region II					NE
North America	2/ 25 (8.0)	0/ 15 (0.0)	NE	NE	
Europe	14/ 75 (18.7)	0/ 36 (0.0)	NE	NE	
Middle East & North Africa	5/ 52 (9.6)	1/ 26 (3.8)	2.50 (0.31, 20.31)	0.391	
Asia-Pacific	13/ 72 (18.1)	0/ 35 (0.0)	NE	NE	
Beta-thalassemia gene mutation					NE
B0/B0	7/ 68 (10.3)	1/ 35 (2.9)	3.60 (0.46, 28.13)	0.222	
Non-B0/B0	27/155 (17.4)	0/ 77 (0.0)	NE	NE	
Baseline RBC Transfusion burden					NE
<=6 units/12 weeks	21/112 (18.8)	1/ 56 (1.8)	10.50 (1.45, 76.07)	0.020	
>6 units/12 weeks	13/112 (11.6)	0/ 56 (0.0)	NE	NE	
Baseline Hemoglobin					NE
<9 g/dL	17/ 87 (19.5)	1/ 51 (2.0)	9.97 (1.37, 72.68)	0.023	
>=9 g/dL	17/137 (12.4)	0/ 61 (0.0)	NE	NE	
Baseline Liver Iron					NE
<=3 mg/gr dry weight	7/ 70 (10.0)	1/ 36 (2.8)	3.60 (0.46, 28.14)	0.222	
>3-<=7 mg/gr dry weight	11/ 51 (21.6)	0/ 30 (0.0)	NE	NE	
>7-<=15 mg/gr dry weight	7/ 38 (18.4)	0/ 20 (0.0)	NE	NE	
>15 mg/gr dry weight	9/ 65 (13.8)	0/ 26 (0.0)	NE	NE	
Baseline RBC Transfusion burden (rolling 24-week)					NE
<= 10 Units/24 Weeks	12/ 32 (37.5)	1/ 14 (7.1)	5.25 (0.75, 36.57)	0.094	
>10-<=15 Units/24 Weeks	9/ 97 (9.3)	0/ 47 (0.0)	NE	NE	
>15 Units/24 Weeks	13/ 95 (13.7)	0/ 51 (0.0)	NE	NE	
Baseline RBC Transfusion burden (rolling 12-week)					NE
<= 5 Units/12 Weeks	11/ 41 (26.8)	1/ 17 (5.9)	4.56 (0.64, 32.62)	0.131	
>5-<=7 Units/12 Weeks	12/ 92 (13.0)	0/ 50 (0.0)	NE	NE	
>7 Units/12 Weeks	11/ 91 (12.1)	0/ 45 (0.0)	NE	NE	

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.
Responders are subjects achieving a >=50% reduction in RBC units transfused per 24 weeks during a 24-week post-baseline interval compared to the 24-week interval on or prior to dose 1 day 1.
Includes only data before or on efficacy cutoff date. The efficacy cutoff date is defined as the minimum date among death date, study discontinuation date, or last dose date + 20.

Celgene Corporation
Study ACE-536-B-THAL-001 - (Database Cutoff Date: 05JAN2021)
Reduction of transfusion burden by >=33% for >=24 weeks by 24-week rolling interval up to unblinding
ITT Population

	Luspatercept + BSC (N=224)	Placebo + BSC (N=112)
Number of subjects with events, n (%)	96 (42.9)	3 (2.7)
Stratified analysis		
Relative Risk (95% CI)	16.02 (5.20, 49.38)	
p-value	<.001	
Odds Ratio (95% CI)	26.96 (8.35, 87.03)	
Risk Difference (95% CI)	40.27 (33.13, 47.41)	
Unstratified analysis		
Relative Risk (95% CI)	16.00 (5.19, 49.36)	
p-value	<.001	
Odds Ratio (95% CI)	27.25 (8.40, 88.43)	
Risk Difference (95% CI)	40.18 (33.04, 47.32)	

Stratification factor: Geographical regions defined at randomization.
CI and p-value for Relative risk, Odds ratio and risk difference are estimated using normal approximation.
Responders are subjects achieving a >=33% reduction in RBC units transfused per 24 weeks during a 24-week post-baseline interval compared to the 24-week interval on or prior to dose 1 day 1.
Includes only data before or on efficacy cutoff date. The efficacy cutoff date is defined as the minimum date among death date, study discontinuation date, or last dose date + 20.

Celgene Corporation
Study ACE-536-B-THAL-001 - (Database Cutoff Date: 05JAN2021)
Reduction of transfusion burden by >=50% for >=24 weeks by 24-week rolling interval up to unblinding
ITT Population

	Luspatercept + BSC (N=224)	Placebo + BSC (N=112)
Number of subjects with events, n (%)	40 (17.9)	1 (0.9)
Stratified analysis		
Relative Risk (95% CI)	20.02 (2.78,144.31)	
p-value	0.003	
Odds Ratio (95% CI)	22.50 (3.16,160.35)	
Risk Difference (95% CI)	16.98 (11.64, 22.32)	
Unstratified analysis		
Relative Risk (95% CI)	20.00 (2.79,143.60)	
p-value	0.003	
Odds Ratio (95% CI)	24.13 (3.27,177.99)	
Risk Difference (95% CI)	16.96 (11.65, 22.27)	

Stratification factor: Geographical regions defined at randomization.
CI and p-value for Relative risk, Odds ratio and risk difference are estimated using normal approximation.
Responders are subjects achieving a >=50% reduction in RBC units transfused per 24 weeks during a 24-week post-baseline interval compared to the 24-week interval on or prior to dose 1 day 1.
Includes only data before or on efficacy cutoff date. The efficacy cutoff date is defined as the minimum date among death date, study discontinuation date, or last dose date + 20.

Celgene Corporation
Study ACE-536-B-THAL-001 - (Database Cutoff Date: 05JAN2021)
Reduction of transfusion burden by >=33% for >=24 weeks by 24-week rolling interval up to end of study
ITT Population

	Luspatercept + BSC (N=224)	Placebo + BSC (N=112)
Number of subjects with events, n (%)	116 (51.8)	3 (2.7)
Stratified analysis		
Relative Risk (95% CI)	19.34 (6.29, 59.44)	
p-value	<.001	
Odds Ratio (95% CI)	38.88 (12.00,125.99)	
Risk Difference (95% CI)	49.18 (41.99, 56.38)	
Unstratified analysis		
Relative Risk (95% CI)	19.33 (6.29, 59.46)	
p-value	<.001	
Odds Ratio (95% CI)	39.02 (12.03,126.57)	
Risk Difference (95% CI)	49.11 (41.91, 56.30)	

Stratification factor: Geographical regions defined at randomization.
CI and p-value for Relative risk, Odds ratio and risk difference are estimated using normal approximation.
Responders are subjects achieving a >=33% reduction in RBC units transfused per 24 weeks during a 24-week post-baseline interval compared to the 24-week interval on or prior to dose 1 day 1.
Includes only data before or on efficacy cutoff date. The efficacy cutoff date is defined as the minimum date among death date, study discontinuation date, or last dose date + 20.
Placebo patients are assessed up to crossing over to Luspatercept. Luspatercept group does not include placebo patients who crossed over to Luspatercept.

Celgene Corporation
Study ACE-536-B-THAL-001 - (Database Cutoff Date: 05JAN2021)
Reduction of transfusion burden by >=50% for >=24 weeks by 24-week rolling interval up to end of study
ITT Population

	Luspatercept + BSC (N=224)	Placebo + BSC (N=112)
Number of subjects with events, n (%)	53 (23.7)	1 (0.9)
Stratified analysis		
Relative Risk (95% CI)	26.52 (3.71,189.46)	
p-value	0.001	
Odds Ratio (95% CI)	33.37 (4.59,242.55)	
Risk Difference (95% CI)	22.79 (16.95, 28.63)	
Unstratified analysis		
Relative Risk (95% CI)	26.50 (3.71,189.14)	
p-value	0.001	
Odds Ratio (95% CI)	34.40 (4.69,252.37)	
Risk Difference (95% CI)	22.77 (16.94, 28.60)	

Stratification factor: Geographical regions defined at randomization.
CI and p-value for Relative risk, Odds ratio and risk difference are estimated using normal approximation.
Responders are subjects achieving a >=50% reduction in RBC units transfused per 24 weeks during a 24-week post-baseline interval compared to the 24-week interval on or prior to dose 1 day 1.
Includes only data before or on efficacy cutoff date. The efficacy cutoff date is defined as the minimum date among death date, study discontinuation date, or last dose date + 20.
Placebo patients are assessed up to crossing over to Luspatercept. Luspatercept group does not include placebo patients who crossed over to Luspatercept.

Celgene Corporation
Study ACE-536-B-THAL-001 - (Database Cutoff Date: 05JAN2021)
Cumulative Duration of RBC Transfusion Burden Reduction in Subjects with >=33% Reduction during any rolling 24 week interval up to end of study
ITT Population

		Luspatercept + BSC (N=116)	Placebo + BSC (N=3)
Cumulative Duration of RBC Transfusion Burden Reduction in Subjects with >=33% Reduction during any rolling 24 week interval up to Eos (weeks)	n (missing)	116 (0)	3 (0)
	Mean (SD)	97.6 (53.98)	62.1 (32.42)
	Median	84.9	77.9
	Q1, Q3	47.4, 150.1	24.9, 83.7
	Min, Max	24, 210	25, 84

Sum of all response periods, i.e. all periods where a >=33% reduction in RBC units transfused per 24 weeks was achieved during all possible 24-week intervals compared to the 24-week interval on or prior to dose 1 day 1.
Includes only data before or on efficacy cutoff date. The efficacy cutoff date is defined as the minimum date among death date, study discontinuation date, or last dose date + 20.
Placebo patients are assessed up to crossing over to Luspatercept. Luspatercept group does not include placebo patients who crossed over to Luspatercept.

Celgene Corporation
Study ACE-536-B-THAL-001 - (Database Cutoff Date: 05JAN2021)
Cumulative Duration of RBC Transfusion Burden Reduction in Subjects with >=50% Reduction during any rolling 24 week interval up to end of study
ITT Population

		Luspatercept + BSC (N=53)	Placebo + BSC (N=1)
Cumulative Duration of RBC Transfusion Burden Reduction in Subjects with >=50% Reduction during any rolling 24 week interval up to Eos (weeks)	n (missing)	53 (0)	1 (0)
	Mean (SD)	95.5 (54.40)	53.9 (-)
	Median	94.7	53.9
	Q1, Q3	38.4, 151.6	53.9, 53.9
	Min, Max	24, 176	54, 54

Sum of all response periods, i.e. all periods where a >=50% reduction in RBC units transfused per 24 weeks was achieved during all possible 24-week intervals compared to the 24-week interval on or prior to dose 1 day 1.
Includes only data before or on efficacy cutoff date. The efficacy cutoff date is defined as the minimum date among death date, study discontinuation date, or last dose date + 20.
Placebo patients are assessed up to crossing over to Luspatercept. Luspatercept group does not include placebo patients who crossed over to Luspatercept.

Celgene Corporation
Study ACE-536-B-THAL-001 - (Database Cutoff Date: 05JAN2021)
Change in rate of RBC units per 24 weeks during week 1-48
ITT Population

	Luspatercept + BSC (N=224)	Placebo + BSC (N=112)
Number of subjects in analysis	201	96
Value at baseline (SD)	14.38 (3.65)	14.57 (3.51)
Value at time of analysis (SD)	11.99 (4.29)	15.09 (3.71)
LSMean of change from baseline at time of analysis (95% CI)	-2.35 (-2.69, -2.00)	0.58 (0.09, 1.08)
Difference of LSMeans (95% CI)	-2.93 (-3.52, -2.34)	
p-Value	<.0001	
Hedges'g (95% CI)	-1.20 (-1.46, -0.94)	

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 geographical regions defined at randomization 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.
The baseline rate of RBC units transfused per 24 weeks is based on the 24-week interval on or prior to dose 1 day 1.

Celgene Corporation
Study ACE-536-B-THAL-001 - (Database Cutoff Date: 05JAN2021)
Change in rate of RBC units per 24 weeks up to unblinding
ITT Population

	Luspatercept + BSC (N=224)	Placebo + BSC (N=112)
Number of subjects in analysis	223	111
Value at baseline (SD)	14.53 (3.64)	14.80 (3.53)
Value at time of analysis (SD)	12.16 (4.71)	15.20 (3.91)
LSMean of change from baseline at time of analysis (95% CI)	-2.35 (-2.75, -1.96)	0.43 (-0.12, 0.99)
Difference of LSMeans (95% CI)	-2.79 (-3.46, -2.12)	
p-Value	<.0001	
Hedges'g (95% CI)	-0.95 (-1.19, -0.71)	

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 geographical regions defined at randomization 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.
The baseline rate of RBC units transfused per 24 weeks is based on the 24-week interval on or prior to dose 1 day 1.

Celgene Corporation
Study ACE-536-B-THAL-001 - (Database Cutoff Date: 05JAN2021)
Change in rate of RBC units per 24 weeks up to end of study
ITT Population

	Luspatercept + BSC (N=224)	Placebo + BSC (N=112)
Number of subjects in analysis	223	111
Value at baseline (SD)	14.53 (3.64)	14.80 (3.53)
Value at time of analysis (SD)	12.07 (4.68)	15.07 (3.89)
LSMean of change from baseline at time of analysis (95% CI)	-2.46 (-2.85, -2.06)	0.30 (-0.25, 0.86)
Difference of LSMeans (95% CI)	-2.76 (-3.43, -2.09)	
p-Value	<.0001	
Hedges'g (95% CI)	-0.94 (-1.17, -0.70)	

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 geographical regions defined at randomization 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.
The baseline rate of RBC units transfused per 24 weeks is based on the 24-week interval on or prior to dose 1 day 1.
Placebo patients are assessed up to crossing over to Luspatercept. Luspatercept group does not include placebo patients who crossed over to Luspatercept.

Celgene Corporation
Study ACE-536-B-THAL-001 - (Database Cutoff Date: 05JAN2021)
Transfusion independency >= 6 weeks during week 1-48
ITT Population

	Luspatercept + BSC (N=224)	Placebo + BSC (N=112)
Number of subjects with events, n (%)	35 (15.6)	7 (6.3)
Stratified analysis		
Relative Risk (95% CI)	2.52 (1.17, 5.47)	
p-value	0.019	
Odds Ratio (95% CI)	2.87 (1.22, 6.75)	
Risk Difference (95% CI)	9.50 (3.03, 15.96)	
Unstratified analysis		
Relative Risk (95% CI)	2.50 (1.15, 5.45)	
p-value	0.021	
Odds Ratio (95% CI)	2.78 (1.19, 6.47)	
Risk Difference (95% CI)	9.38 (2.84, 15.91)	

Stratification factor: Geographical regions defined at randomization.
CI and p-value for Relative risk, Odds ratio and risk difference are estimated using normal approximation.
Includes only data before or on efficacy cutoff date. The efficacy cutoff date is defined as the minimum date among death date, study discontinuation date, or last dose date + 20.

Celgene Corporation
Study ACE-536-B-THAL-001 - (Database Cutoff Date: 05JAN2021)
Transfusion independency >= 8 weeks during week 1-48
ITT Population

	Luspatercept + BSC (N=224)	Placebo + BSC (N=112)
Number of subjects with events, n (%)	20 (8.9)	2 (1.8)
Stratified analysis		
Relative Risk (95% CI)	5.03 (1.20, 21.13)	
p-value	0.027	
Odds Ratio (95% CI)	5.50 (1.25, 24.13)	
Risk Difference (95% CI)	7.18 (2.72, 11.64)	
Unstratified analysis		
Relative Risk (95% CI)	5.00 (1.19, 21.01)	
p-value	0.028	
Odds Ratio (95% CI)	5.39 (1.24, 23.50)	
Risk Difference (95% CI)	7.14 (2.68, 11.61)	

Stratification factor: Geographical regions defined at randomization.
CI and p-value for Relative risk, Odds ratio and risk difference are estimated using normal approximation.
Includes only data before or on efficacy cutoff date. The efficacy cutoff date is defined as the minimum date among death date, study discontinuation date, or last dose date + 20.

Celgene Corporation
Study ACE-536-B-THAL-001 - (Database Cutoff Date: 05JAN2021)
Transfusion independency >= 12 weeks during week 1-48
ITT Population

	Luspatercept + BSC (N=224)	Placebo + BSC (N=112)
Number of subjects with events, n (%)	9 (4.0)	0 (0.0)
Stratified analysis		
Relative Risk (95% CI)	NE	
p-value		
Odds Ratio (95% CI)	NE	
Risk Difference (95% CI)	4.03 (1.46, 6.61)	
Unstratified analysis		
Relative Risk (95% CI)	NE	
p-value		
Odds Ratio (95% CI)	NE	
Risk Difference (95% CI)	4.02 (1.45, 6.59)	

Stratification factor: Geographical regions defined at randomization.
CI and p-value for Relative risk, Odds ratio and risk difference are estimated using normal approximation.
Includes only data before or on efficacy cutoff date. The efficacy cutoff date is defined as the minimum date among death date, study discontinuation date, or last dose date + 20.

Celgene Corporation
Study ACE-536-B-THAL-001 - (Database Cutoff Date: 05JAN2021)
Transfusion independency >= 16 weeks during week 1-48
ITT Population

	Luspatercept + BSC (N=224)	Placebo + BSC (N=112)
Number of subjects with events, n (%)	6 (2.7)	0 (0.0)
Stratified analysis		
Relative Risk (95% CI)	NE	
p-value		
Odds Ratio (95% CI)	NE	
Risk Difference (95% CI)	2.70 (0.58, 4.82)	
Unstratified analysis		
Relative Risk (95% CI)	NE	
p-value		
Odds Ratio (95% CI)	NE	
Risk Difference (95% CI)	2.68 (0.56, 4.79)	

Stratification factor: Geographical regions defined at randomization.
CI and p-value for Relative risk, Odds ratio and risk difference are estimated using normal approximation.
Includes only data before or on efficacy cutoff date. The efficacy cutoff date is defined as the minimum date among death date, study discontinuation date, or last dose date + 20.

Celgene Corporation
Study ACE-536-B-THAL-001 - (Database Cutoff Date: 05JAN2021)
Transfusion independency >= 24 weeks during week 1-48
ITT Population

	Luspatercept + BSC (N=224)	Placebo + BSC (N=112)
Number of subjects with events, n (%)	4 (1.8)	0 (0.0)
Stratified analysis		
Relative Risk (95% CI)	NE	
p-value		
Odds Ratio (95% CI)	NE	
Risk Difference (95% CI)	1.80 (0.06, 3.53)	
Unstratified analysis		
Relative Risk (95% CI)	NE	
p-value		
Odds Ratio (95% CI)	NE	
Risk Difference (95% CI)	1.79 (0.05, 3.52)	

Stratification factor: Geographical regions defined at randomization.
CI and p-value for Relative risk, Odds ratio and risk difference are estimated using normal approximation.
Includes only data before or on efficacy cutoff date. The efficacy cutoff date is defined as the minimum date among death date, study discontinuation date, or last dose date + 20.

Celgene Corporation
Study ACE-536-B-THAL-001 - (Database Cutoff Date: 05JAN2021)
Transfusion independency >= 6 weeks up to unblinding
ITT Population

	Luspatercept + BSC (N=224)	Placebo + BSC (N=112)
Number of subjects with events, n (%)	43 (19.2)	9 (8.0)
Stratified analysis		
Relative Risk (95% CI)	2.40 (1.22, 4.73)	
p-value	0.012	
Odds Ratio (95% CI)	2.74 (1.28, 5.86)	
Risk Difference (95% CI)	11.24 (4.04, 18.43)	
Unstratified analysis		
Relative Risk (95% CI)	2.39 (1.21, 4.72)	
p-value	0.012	
Odds Ratio (95% CI)	2.72 (1.27, 5.80)	
Risk Difference (95% CI)	11.16 (3.95, 18.37)	

Stratification factor: Geographical regions defined at randomization.
CI and p-value for Relative risk, Odds ratio and risk difference are estimated using normal approximation.
Includes only data before or on efficacy cutoff date. The efficacy cutoff date is defined as the minimum date among death date, study discontinuation date, or last dose date + 20.

Celgene Corporation
Study ACE-536-B-THAL-001 - (Database Cutoff Date: 05JAN2021)
Transfusion independency >= 8 weeks up to unblinding
ITT Population

	Luspatercept + BSC (N=224)	Placebo + BSC (N=112)
Number of subjects with events, n (%)	24 (10.7)	2 (1.8)
Stratified analysis		
Relative Risk (95% CI)	6.05 (1.46, 25.10)	
p-value	0.013	
Odds Ratio (95% CI)	6.76 (1.56, 29.28)	
Risk Difference (95% CI)	8.99 (4.27, 13.72)	
Unstratified analysis		
Relative Risk (95% CI)	6.00 (1.44, 24.94)	
p-value	0.014	
Odds Ratio (95% CI)	6.60 (1.53, 28.45)	
Risk Difference (95% CI)	8.93 (4.19, 13.66)	

Stratification factor: Geographical regions defined at randomization.
CI and p-value for Relative risk, Odds ratio and risk difference are estimated using normal approximation.
Includes only data before or on efficacy cutoff date. The efficacy cutoff date is defined as the minimum date among death date, study discontinuation date, or last dose date + 20.

Celgene Corporation
Study ACE-536-B-THAL-001 - (Database Cutoff Date: 05JAN2021)
Transfusion independency >= 12 weeks up to unblinding
ITT Population

	Luspatercept + BSC (N=224)	Placebo + BSC (N=112)
Number of subjects with events, n (%)	9 (4.0)	0 (0.0)
Stratified analysis		
Relative Risk (95% CI)	NE	
p-value		
Odds Ratio (95% CI)	NE	
Risk Difference (95% CI)	4.03 (1.46, 6.61)	
Unstratified analysis		
Relative Risk (95% CI)	NE	
p-value		
Odds Ratio (95% CI)	NE	
Risk Difference (95% CI)	4.02 (1.45, 6.59)	

Stratification factor: Geographical regions defined at randomization.
CI and p-value for Relative risk, Odds ratio and risk difference are estimated using normal approximation.
Includes only data before or on efficacy cutoff date. The efficacy cutoff date is defined as the minimum date among death date, study discontinuation date, or last dose date + 20.

Celgene Corporation
Study ACE-536-B-THAL-001 - (Database Cutoff Date: 05JAN2021)
Transfusion independency >= 16 weeks up to unblinding
ITT Population

	Luspatercept + BSC (N=224)	Placebo + BSC (N=112)
Number of subjects with events, n (%)	6 (2.7)	0 (0.0)
Stratified analysis		
Relative Risk (95% CI)	NE	
p-value		
Odds Ratio (95% CI)	NE	
Risk Difference (95% CI)	2.70 (0.58, 4.82)	
Unstratified analysis		
Relative Risk (95% CI)	NE	
p-value		
Odds Ratio (95% CI)	NE	
Risk Difference (95% CI)	2.68 (0.56, 4.79)	

Stratification factor: Geographical regions defined at randomization.
CI and p-value for Relative risk, Odds ratio and risk difference are estimated using normal approximation.
Includes only data before or on efficacy cutoff date. The efficacy cutoff date is defined as the minimum date among death date, study discontinuation date, or last dose date + 20.

Celgene Corporation
Study ACE-536-B-THAL-001 - (Database Cutoff Date: 05JAN2021)
Transfusion independency >= 24 weeks up to unblinding
ITT Population

	Luspatercept + BSC (N=224)	Placebo + BSC (N=112)
Number of subjects with events, n (%)	5 (2.2)	0 (0.0)
Stratified analysis		
Relative Risk (95% CI)	NE	
p-value		
Odds Ratio (95% CI)	NE	
Risk Difference (95% CI)	2.25 (0.31, 4.19)	
Unstratified analysis		
Relative Risk (95% CI)	NE	
p-value		
Odds Ratio (95% CI)	NE	
Risk Difference (95% CI)	2.23 (0.30, 4.17)	

Stratification factor: Geographical regions defined at randomization.
CI and p-value for Relative risk, Odds ratio and risk difference are estimated using normal approximation.
Includes only data before or on efficacy cutoff date. The efficacy cutoff date is defined as the minimum date among death date, study discontinuation date, or last dose date + 20.

Celgene Corporation
Study ACE-536-B-THAL-001 - (Database Cutoff Date: 05JAN2021)
Transfusion independency >= 6 weeks up to end of study
ITT Population

	Luspatercept + BSC (N=224)	Placebo + BSC (N=112)
Number of subjects with events, n (%)	57 (25.4)	9 (8.0)
Stratified analysis		
Relative Risk (95% CI)	3.17 (1.64, 6.15)	
p-value	<.001	
Odds Ratio (95% CI)	4.02 (1.89, 8.53)	
Risk Difference (95% CI)	17.46 (9.92, 25.00)	
Unstratified analysis		
Relative Risk (95% CI)	3.17 (1.63, 6.16)	
p-value	<.001	
Odds Ratio (95% CI)	3.91 (1.86, 8.23)	
Risk Difference (95% CI)	17.41 (9.80, 25.02)	

Stratification factor: Geographical regions defined at randomization.
CI and p-value for Relative risk, Odds ratio and risk difference are estimated using normal approximation.
Includes only data before or on efficacy cutoff date. The efficacy cutoff date is defined as the minimum date among death date, study discontinuation date, or last dose date + 20.
Placebo patients are assessed up to crossing over to Luspatercept. Luspatercept group does not include placebo patients who crossed over to Luspatercept.

Celgene Corporation
Study ACE-536-B-THAL-001 - (Database Cutoff Date: 05JAN2021)
Transfusion independency >= 8 weeks up to end of study
ITT Population

	Luspatercept + BSC (N=224)	Placebo + BSC (N=112)
Number of subjects with events, n (%)	27 (12.1)	2 (1.8)
Stratified analysis		
Relative Risk (95% CI)	6.80 (1.65, 28.07)	
p-value	0.008	
Odds Ratio (95% CI)	7.65 (1.78, 32.87)	
Risk Difference (95% CI)	10.32 (5.40, 15.24)	
Unstratified analysis		
Relative Risk (95% CI)	6.75 (1.63, 27.88)	
p-value	0.008	
Odds Ratio (95% CI)	7.54 (1.76, 32.30)	
Risk Difference (95% CI)	10.27 (5.35, 15.19)	

Stratification factor: Geographical regions defined at randomization.
CI and p-value for Relative risk, Odds ratio and risk difference are estimated using normal approximation.
Includes only data before or on efficacy cutoff date. The efficacy cutoff date is defined as the minimum date among death date, study discontinuation date, or last dose date + 20.
Placebo patients are assessed up to crossing over to Luspatercept. Luspatercept group does not include placebo patients who crossed over to Luspatercept.

Celgene Corporation
Study ACE-536-B-THAL-001 - (Database Cutoff Date: 05JAN2021)
Transfusion independency >= 12 weeks up to end of study
ITT Population

	Luspatercept + BSC (N=224)	Placebo + BSC (N=112)
Number of subjects with events, n (%)	11 (4.9)	0 (0.0)
Stratified analysis		
Relative Risk (95% CI)	NE	
p-value		
Odds Ratio (95% CI)	NE	
Risk Difference (95% CI)	4.93 (2.09, 7.77)	
Unstratified analysis		
Relative Risk (95% CI)	NE	
p-value		
Odds Ratio (95% CI)	NE	
Risk Difference (95% CI)	4.91 (2.08, 7.74)	

Stratification factor: Geographical regions defined at randomization.
CI and p-value for Relative risk, Odds ratio and risk difference are estimated using normal approximation.
Includes only data before or on efficacy cutoff date. The efficacy cutoff date is defined as the minimum date among death date, study discontinuation date, or last dose date + 20.
Placebo patients are assessed up to crossing over to Luspatercept. Luspatercept group does not include placebo patients who crossed over to Luspatercept.

Celgene Corporation
Study ACE-536-B-THAL-001 - (Database Cutoff Date: 05JAN2021)
Transfusion independency >= 16 weeks up to end of study
ITT Population

	Luspatercept + BSC (N=224)	Placebo + BSC (N=112)
Number of subjects with events, n (%)	7 (3.1)	0 (0.0)
Stratified analysis		
Relative Risk (95% CI)	NE	
p-value		
Odds Ratio (95% CI)	NE	
Risk Difference (95% CI)	3.15 (0.86, 5.43)	
Unstratified analysis		
Relative Risk (95% CI)	NE	
p-value		
Odds Ratio (95% CI)	NE	
Risk Difference (95% CI)	3.13 (0.85, 5.40)	

Stratification factor: Geographical regions defined at randomization.
CI and p-value for Relative risk, Odds ratio and risk difference are estimated using normal approximation.
Includes only data before or on efficacy cutoff date. The efficacy cutoff date is defined as the minimum date among death date, study discontinuation date, or last dose date + 20.
Placebo patients are assessed up to crossing over to Luspatercept. Luspatercept group does not include placebo patients who crossed over to Luspatercept.

Celgene Corporation
Study ACE-536-B-THAL-001 - (Database Cutoff Date: 05JAN2021)
Transfusion independency >= 24 weeks up to end of study
ITT Population

	Luspatercept + BSC (N=224)	Placebo + BSC (N=112)
Number of subjects with events, n (%)	6 (2.7)	0 (0.0)
Stratified analysis		
Relative Risk (95% CI)	NE	
p-value		
Odds Ratio (95% CI)	NE	
Risk Difference (95% CI)	2.69 (0.57, 4.81)	
Unstratified analysis		
Relative Risk (95% CI)	NE	
p-value		
Odds Ratio (95% CI)	NE	
Risk Difference (95% CI)	2.68 (0.56, 4.79)	

Stratification factor: Geographical regions defined at randomization.
CI and p-value for Relative risk, Odds ratio and risk difference are estimated using normal approximation.
Includes only data before or on efficacy cutoff date. The efficacy cutoff date is defined as the minimum date among death date, study discontinuation date, or last dose date + 20.
Placebo patients are assessed up to crossing over to Luspatercept. Luspatercept group does not include placebo patients who crossed over to Luspatercept.

Celgene Corporation
Study ACE-536-B-THAL-001 - (Database Cutoff Date: 05JAN2021)
Change in mean hemoglobin (g/dL) during week 1-48
ITT Population

	Luspatercept + BSC (N=224)	Placebo + BSC (N=112)
Number of subjects in analysis	184	88
Value at baseline (SD)	9.28 (1.10)	9.19 (1.08)
Value at time of analysis (SD)	9.54 (1.05)	9.30 (1.04)
LSMean of change from baseline at time of analysis (95% CI)	0.24 (0.14, 0.34)	0.05 (-0.09, 0.20)
Difference of LSMeans (95% CI)	0.19 (0.01, 0.36)	
p-Value	0.0407	
Hedges'g (95% CI)	0.26 (0.01, 0.52)	

LSMeans and difference of LSMeans are based on an ANCOVA model with geographical regions defined at randomization 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.
Only measurements on the same day as transfusion or after closest transfusion date + 14 days are included. Baseline hemoglobin is defined as mean of all documented central laboratory hemoglobin values collected during the 24 weeks prior to Dose 1 Day 1.
Post-baseline is the mean of all post-baseline values before or on efficacy cutoff date. The efficacy cutoff date is defined as the minimum date among death date, study discontinuation date, or last dose date + 20.

Celgene Corporation
Study ACE-536-B-THAL-001 - (Database Cutoff Date: 05JAN2021)
Change in mean hemoglobin (g/dL) up to unblinding
ITT Population

	Luspatercept + BSC (N=224)	Placebo + BSC (N=112)
Number of subjects in analysis	184	88
Value at baseline (SD)	9.28 (1.10)	9.19 (1.08)
Value at time of analysis (SD)	9.51 (1.06)	9.29 (1.01)
LSMean of change from baseline at time of analysis (95% CI)	0.20 (0.09, 0.30)	0.04 (-0.10, 0.18)
Difference of LSMeans (95% CI)	0.16 (-0.02, 0.33)	
p-Value	0.0773	
Hedges'g (95% CI)	0.23 (-0.03, 0.48)	

LSMeans and difference of LSMeans are based on an ANCOVA model with geographical regions defined at randomization 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.
Only measurements on the same day as transfusion or after closest transfusion date + 14 days are included. Baseline hemoglobin is defined as mean of all documented central laboratory hemoglobin values collected during the 24 weeks prior to Dose 1 Day 1.
Post-baseline is the mean of all post-baseline values before or on efficacy cutoff date. The efficacy cutoff date is defined as the minimum date among death date, study discontinuation date, or last dose date + 20.

Celgene Corporation
Study ACE-536-B-THAL-001 - (Database Cutoff Date: 05JAN2021)
Change in mean hemoglobin (g/dL) up to end of study
ITT Population

	Luspatercept + BSC (N=224)	Placebo + BSC (N=112)
Number of subjects in analysis	184	88
Value at baseline (SD)	9.28 (1.10)	9.19 (1.08)
Value at time of analysis (SD)	9.51 (1.06)	9.29 (1.01)
LSMean of change from baseline at time of analysis (95% CI)	0.20 (0.09, 0.30)	0.04 (-0.10, 0.18)
Difference of LSMeans (95% CI)	0.16 (-0.02, 0.33)	
p-Value	0.0772	
Hedges'g (95% CI)	0.23 (-0.03, 0.48)	

LSMeans and difference of LSMeans are based on an ANCOVA model with geographical regions defined at randomization 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.
Only measurements on the same day as transfusion or after closest transfusion date + 14 days are included. Baseline hemoglobin is defined as mean of all documented central laboratory hemoglobin values collected during the 24 weeks prior to Dose 1 Day 1.
Post-baseline is the mean of all post-baseline values before or on efficacy cutoff date. The efficacy cutoff date is defined as the minimum date among death date, study discontinuation date, or last dose date + 20.

Celgene Corporation
Study ACE-536-B-THAL-001 - (Database Cutoff Date: 05JAN2021)
Change in serum ferritin (µg/L) by timepoint
ITT Population

	Luspatercept + BSC (N=224)					Placebo + BSC (N=112)						
	Baseline		Value at visit		ANCOVA	Baseline		Value at visit		ANCOVA	Difference of LSMeans (95% CI)	p-Value Hedge`s g (95% CI)
Timepoint	N	Mean (SD)	N	Mean (SD)	N LSMean (SE)	N	Mean (SD)	N	Mean (SD)	N LSMean (SE)		
Baseline	220	2097.02 (1756.53)	220	2097.02 (1756.53)	NE	111	1844.85 (1669.33)	111	1844.85 (1669.33)	NE	NE	NE
Week 48	207	2092.51 (1730.78)	209	1834.28 (1809.80)	207 -235.6 (46.17)	101	1882.31 (1722.79)	101	1982.70 (1783.08)	101 107.03 (65.49)	-342.6 (-498.3,-186.9)	<.0001 -0.52 (-0.76,-0.28)
Week 96	124	1847.87 (1651.58)	124	1477.35 (1891.92)	124 -308.9 (95.52)	62	1923.49 (1792.44)	62	2018.77 (1918.84)	62 135.10 (129.55)	-444.0 (-753.7,-134.3)	0.0052 -0.44 (-0.74,-0.13)
Week 144	63	2091.59 (1782.91)	63	1689.36 (2053.54)	63 -344.6 (148.71)	0	-	0	-	NE	NE	NE
Week 192	32	1944.47 (1961.73)	32	1687.83 (1877.39)	32 -17.61 (220.09)	0	-	0	-	NE	NE	NE

LSMeans and difference of LSMeans are based on an ANCOVA model with geographical regions defined at randomization 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.
Baseline serum ferritin is calculated as mean of ferritin values during the 12 weeks on or prior to dose 1 day 1.
Weeks 48/96/144/192 mean serum ferritin is calculated as mean of ferritin values during the last 24 weeks on or prior to Week 48/96/144/192 if the assessments are on or before the efficacy cutoff. If the assessments occur after the efficacy cut off, the assessments are not included in the reported interval. The efficacy cutoff is defined as min(death date, study discontinuation date, last dose dat

Celgene Corporation
Study ACE-536-B-THAL-001 - (Database Cutoff Date: 05JAN2021)
Change in myocardial iron (ms) by timepoint
ITT Population

	Luspatercept + BSC (N=224)					Placebo + BSC (N=112)						
	Baseline		Value at visit		ANCOVA	Baseline		Value at visit		ANCOVA	Difference of	
Timepoint	N	Mean (SD)	N	Mean (SD)	N LSMean (SE)	N	Mean (SD)	N	Mean (SD)	N LSMean (SE)	LSMeans (95% CI)	p-Value Hedge`s g (95% CI)
Baseline	224	33.52 (16.17)	224	33.52 (16.17)	NE	112	34.76 (10.66)	112	34.76 (10.66)	NE	NE	NE
Week 48	201	33.82 (16.52)	201	31.99 (11.30)	201 -2.14 (0.69)	102	34.52 (10.73)	102	34.51 (10.92)	102 0.08 (0.95)	-2.22 (-4.48, 0.04)	0.0543 -0.23 (-0.47, 0.01)
Week 96	160	33.67 (17.64)	160	32.62 (10.28)	160 -1.52 (0.75)	5	39.94 (6.83)	5	38.35 (8.29)	5 1.56 (4.20)	-3.08 (-11.48, 5.32)	0.4699 -0.32 (-1.22, 0.57)
Week 144	21	32.16 (12.72)	21	32.07 (7.67)	21 -0.27 (1.31)	0	-	0	-	NE	NE	NE
Week 192	12	30.28 (10.89)	12	30.46 (14.45)	12 -1.15 (3.40)	0	-	0	-	NE	NE	NE

LSMeans and difference of LSMeans are based on an ANCOVA model with geographical regions defined at randomization 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.
Baseline is defined as the last value on or before the first dose of study drug is administered; if multiple values are present for the same date, the average of these values is used.
Postbaseline is defined as the closest visit at Week 48/96/144/192 if the assessment is on or before the efficacy cutoff. If the assessment occurs after the efficacy cut off, the assessment is not included in the reported visit. The efficacy cutoff is defined as min(death date, study discontinuation date, last dose date + 20).

Celgene Corporation
Study ACE-536-B-THAL-001 - (Database Cutoff Date: 05JAN2021)
Change in liver iron content (mg/g dry weight) by timepoint
ITT Population

	Luspatercept + BSC (N=224)						Placebo + BSC (N=112)							
	Baseline		Value at visit		ANCOVA		Baseline		Value at visit		ANCOVA		Difference of LSMeans (95% CI)	p-Value	Hedge`s g (95% CI)
Timepoint	N	Mean (SD)	N	Mean (SD)	N	LSMean (SE)	N	Mean (SD)	N	Mean (SD)	N	LSMean (SE)			
Baseline	210	9.64 (9.98)	210	9.64 (9.98)		NE	110	9.46 (10.20)	110	9.46 (10.20)		NE	NE		NE
Week 48	185	10.08 (10.23)	185	10.13 (10.24)	185	0.29 (0.40)	99	9.10 (9.54)	99	9.09 (9.95)	99	0.08 (0.54)	0.20 (-1.10, 1.51)	0.7598	0.04 (-0.21, 0.28)
Week 96	156	10.66 (10.56)	156	10.84 (11.14)	156	0.67 (0.58)	5	5.18 (3.32)	5	3.85 (0.83)	5	-0.37 (3.20)	1.04 (-5.35, 7.44)	0.7484	0.14 (-0.75, 1.03)
Week 144	27	14.24 (10.73)	27	10.63 (9.98)	27	-2.76 (1.28)	0	-	0	-		NE	NE		NE
Week 192	15	16.00 (9.84)	15	14.03 (12.87)	15	-4.66 (2.06)	0	-	0	-		NE	NE		NE

LSMeans and difference of LSMeans are based on an ANCOVA model with geographical regions defined at randomization 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.
Baseline is defined as the last value on or before the first dose of study drug is administered; if multiple values are present for the same date, the average of these values is used.
Postbaseline is defined as the closest visit at Week 48/96/144/192 if the assessment is on or before the efficacy cutoff. If the assessment occurs after the efficacy cut off, the assessment is not included in the reported visit. The efficacy cutoff is defined as min(death date, study discontinuation date, last dose date + 20).

Celgene Corporation
Study ACE-536-B-THAL-001 - (Database Cutoff Date: 05JAN2021)
Change in mean daily dose of ICT by timepoint
ITT Population

		Luspatercept + BSC (N=224)				Placebo + BSC (N=112)						
	Timepoint	Baseline N	Baseline Mean (SD)	Mean (SD)	LSMean (SE)	Baseline N	Baseline Mean (SD)	Mean (SD)	LSMean (SE)	Difference of LSMeans (95% CI)	p-Value	Hedge`s g (95% CI)
ICT MONO - DEFERASIROX	Baseline	95	1443.35 (553.87)	1443.35 (553.87)	NE	49	1462.89 (529.37)	1462.89 (529.37)	NE	NE		NE
	Week 48	93	1444.82 (552.13)	1339.77 (584.27)	-85.71 (36.67)	49	1462.89 (529.37)	1402.46 (615.29)	-17.69 (50.13)	-68.02 (-185.76, 49.71)	0.2552	-0.20 (-0.55, 0.15)
	Week 96	78	1433.19 (558.15)	1229.75 (596.55)	-204.57 (49.98)	27	1502.60 (538.34)	1244.52 (678.18)	-217.07 (84.65)	12.50 (-172.35, 197.36)	0.8935	0.03 (-0.41, 0.47)
	Week 144	58	1459.66 (560.06)	1235.92 (589.26)	-229.67 (65.79)	0	-	-	NE	NE		NE
	Week 192	31	1456.64 (546.35)	1212.42 (511.02)	-151.37 (124.66)	0	-	-	NE	NE		NE
ICT MONO - DEFERIPRONE	Baseline	31	4995.78 (1430.62)	4995.78 (1430.62)	NE	12	4671.03 (1201.04)	4671.03 (1201.04)	NE	NE		NE
	Week 48	30	4995.63 (1455.08)	4766.57 (1349.27)	-204.90 (155.18)	12	4671.03 (1201.04)	4597.62 (852.22)	-128.52 (219.28)	-76.38 (-612.87, 460.10)	0.7746	-0.09 (-0.76, 0.58)
	Week 96	23	4858.44 (1239.29)	4490.55 (1293.40)	-219.16 (281.79)	7	4875.00 (1082.53)	4515.73 (1172.74)	-313.49 (435.04)	94.33 (-948.17,1136.84)	0.8537	0.07 (-0.77, 0.92)
	Week 144	16	4572.54 (1127.50)	4326.64 (1226.78)	82.15 (512.96)	0	-	-	NE	NE		NE
	Week 192	7	4482.14 (693.83)	4099.49 (964.83)	-382.65 (330.83)	0	-	-	NE	NE		NE
ICT MONO - DEFEROXAMINE	Baseline	6	1595.24 (160.78)	1595.24 (160.78)	NE	5	1377.55 (543.55)	1377.55 (543.55)	NE	NE		NE
	Week 48	6	1595.24 (160.78)	1680.14 (573.82)	288.15 (151.14)	5	1377.55 (543.55)	1651.71 (204.50)	435.46 (176.39)	-147.31 (-673.11, 378.48)	0.5186	-0.30 (-1.50, 0.89)
	Week 96	3	1547.62 (148.69)	1175.82 (695.02)	123.22 (-)	2	1607.14 (252.54)	1607.14 (252.54)	-383.04 (-)	506.26 (- , -)		NE
	Week 144	3	1547.62 (148.69)	1253.60 (512.43)	-361.43 (-)	0	-	-	NE	NE		NE
	Week 192	1	1500.00 (-)	857.14 (-)	-642.86 (-)	0	-	-	NE	NE		NE
ICT OVERALL	Baseline	132	2284.54 (1721.69)	2284.54 (1721.69)	NE	66	2039.72 (1425.50)	2039.72 (1425.50)	NE	NE		NE
	Week 48	129	2277.59 (1719.60)	2152.53 (1662.11)	-98.98 (44.03)	66	2039.72 (1425.50)	2002.28 (1388.98)	-25.52 (60.69)	-73.46 (-218.27, 71.35)	0.3183	-0.15 (-0.45, 0.15)
	Week 96	104	2194.00 (1611.56)	1949.34 (1576.17)	-217.42 (69.07)	36	2164.15 (1497.69)	1900.73 (1511.30)	-225.70 (115.18)	8.27 (-247.28, 263.83)	0.9490	0.01 (-0.37, 0.39)
	Week 144	77	2109.92 (1448.67)	1878.84 (1468.56)	-221.07 (100.77)	0	-	-	NE	NE		NE
	Week 192	39	2000.79 (1301.55)	1721.50 (1275.11)	-229.59 (157.45)	0	-	-	NE	NE		NE

LSMeans and difference of LSMeans are based on an ANCOVA model with geographical regions defined at randomization 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.
Only subjects who did not change ICT drug from baseline to post-baseline and only one ICT drug has been used are included. Baseline mean daily dose is calculated during the 12 weeks on or prior to dose 1 day 1.
Week 48/96/144/192 mean daily dose is calculated over the last 24 weeks on or prior to Week 48/96/144/192 if the ICT doses are on or before the efficacy cutoff. If the ICT doses occur after the efficacy cut off, the ICT doses are not included in the reported interval. The efficacy cutoff is defined as min(death date, study discontinuation date, last dose date + 20).

Celgene Corporation
Study ACE-536-B-THAL-001

Database Cutoff Date: 05JAN2021

Table 14.2.19.13.2
Compliance Quotient SF-36 Questionnaire
(Intent-to-Treat Population)

Visit		Luspatercept + BSC (N = 224)	Placebo + BSC (N = 112)
Screening	Number of subjects who completed the questionnaire at baseline and at least one post-baseline visit	211	104
Screening	Number of subjects still on treatment	223	109
	Number and proportion of subjects who completed the questionnaire	223/224 (99.6%)	112/112 (100.0%)
Week 12	Number of subjects still on treatment	218	109
	Number and proportion of subjects who completed the questionnaire	195/224 (87.1%)	90/112 (80.4%)
Week 24	Number of subjects still on treatment	214	105
	Number and proportion of subjects who completed the questionnaire	199/224 (88.8%)	91/112 (81.3%)
Week 36	Number of subjects still on treatment	212	105
	Number and proportion of subjects who completed the questionnaire	190/224 (84.8%)	89/112 (79.5%)
Week 48	Number of subjects still on treatment	207	104
	Number and proportion of subjects who completed the questionnaire	183/224 (81.7%)	91/112 (81.3%)
Week 60	Number of subjects still on treatment	200	98
	Number and proportion of subjects who completed the questionnaire	155/224 (69.2%)	69/112 (61.6%)
Week 72	Number of subjects still on treatment	196	78
	Number and proportion of subjects who completed the questionnaire	119/224 (53.1%)	46/112 (41.1%)
Week 84	Number of subjects still on treatment	192	34
	Number and proportion of subjects who completed the questionnaire	51/224 (22.8%)	17/112 (15.2%)
Week 96	Number of subjects still on treatment	189	11
	Number and proportion of subjects who completed the questionnaire	15/224 (6.7%)	4/112 (3.6%)
Week 108	Number of subjects still on treatment	181	5
	Number and proportion of subjects who completed the questionnaire	2/224 (0.9%)	2/112 (1.8%)
Week 120	Number of subjects still on treatment	137	5
	Number and proportion of subjects who completed the questionnaire	1/224 (0.4%)	2/112 (1.8%)
Week 132	Number of subjects still on treatment	49	0
	Number and proportion of subjects who completed the questionnaire	1/224 (0.4%)	2/112 (1.8%)

Note: A subject is considered compliant at a visit if at least 18 out of the 36 items in the SF-36 are answered. The denominator is based on the number of ITT population. BSC = Best Supportive Care; NE = Not Evaluable.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-35173-00\06-Programing\A-Primary\Programs\Believe\Task_1.sas
Source: ADSF36 ADSL ADEX

Run Date: 30SEP2022

Celgene Corporation
Study ACE-536-B-THAL-001

Database Cutoff Date: 05JAN2021

Table 14.2.19.13.2
Compliance Quotient SF-36 Questionnaire
(Intent-to-Treat Population)

Visit		Luspatercept + BSC (N = 224)	Placebo + BSC (N = 112)
Week 144	Number of subjects still on treatment	5	0
	Number and proportion of subjects who completed the questionnaire	1/224 (0.4%)	2/112 (1.8%)

Note: A subject is considered compliant at a visit if at least 18 out of the 36 items in the SF-36 are answered. The denominator is based on the number of ITT population. BSC = Best Supportive Care; NE = Not Evaluable.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-35173-00\06-Programing\A-Primary\Programs\Believe\Task_1.sas
Source: ADSF36 ADSL ADEX

Run Date: 30SEP2022

Celgene Corporation Page 1 of 1
Study ACE-536-B-THAL-001 Database Cutoff Date: 05JAN2021

Table 14.2.19.14.1.2.1
SF-36 Physical Component Summary Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Improvement
(HRQoL Evaluable Population)

Description	Statistics	Luspatercept + BSC	Placebo + BSC
Number of HRQoL evaluable subjects at baseline	N	211	104
Number of HRQoL evaluable subjects at Week 48	N	183	91
Number of subjects with clinically meaningful improvement at Week 48 (Observed cases)	n/N (%)	12/183 (6.6%)	5/91 (5.5%)
	OR (95% CI)[a]	1.22 (0.42, 3.60)	
	RR (95% CI)[a]	1.21 (0.44, 3.34)	
	p-value [a]	0.7144	
	Risk Diff (95% CI)[a]	1.1% (-4.7, 7.0)	
Number of subjects with clinically meaningful improvement at Week 48 (Worse outcome imputation)	n/N (%)	12/211 (5.7%)	5/104 (4.8%)
	OR (95% CI)[a]	1.21 (0.41, 3.53)	
	RR (95% CI)[a]	1.20 (0.43, 3.32)	
	p-value [a]	0.7306	
	Risk Diff (95% CI)[a]	0.9% (-4.2, 6.1)	

Note: "HRQoL evaluable population" are subjects with an evaluable SF-36 questionnaire at screening visit and at least one post-screening visit. An SF-36 is considered evaluable if at least 18 out of the 36 SF-36 items are answered. A clinically meaningful improvement is defined based on a pre-specified responder definition of 9.4. BSC = Best Supportive Care; HRQoL = Health-related Quality of Life; OR = Odds Ratio; RD = Responder Definition; RR = Relative Risk.
[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 factor (i.e., geographical region).
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-35173-00\06-Programing\A-Primary\Programs\Believe\Task_2.sas
Source: ADSF36 Run Date: 30SEP2022

Celgene Corporation Page 1 of 1
Study ACE-536-B-THAL-001 Database Cutoff Date: 05JAN2021

Table 14.2.19.14.1.2.2
SF-36 Mental Component Summary Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Improvement
(HRQoL Evaluable Population)

Description	Statistics	Luspatercept + BSC	Placebo + BSC
Number of HRQoL evaluable subjects at baseline	N	211	104
Number of HRQoL evaluable subjects at Week 48	N	183	91
Number of subjects with clinically meaningful improvement at Week 48 (Observed cases)	n/N (%)	17/183 (9.3%)	7/91 (7.7%)
	OR (95% CI)[a]	1.22 (0.49, 3.05)	
	RR (95% CI)[a]	1.20 (0.52, 2.77)	
	p-value [a]	0.6740	
	Risk Diff (95% CI)[a]	1.5% (-5.4, 8.5)	
Number of subjects with clinically meaningful improvement at Week 48 (Worse outcome imputation)	n/N (%)	17/211 (8.1%)	7/104 (6.7%)
	OR (95% CI)[a]	1.20 (0.48, 3.00)	
	RR (95% CI)[a]	1.19 (0.51, 2.76)	
	p-value [a]	0.6914	
	Risk Diff (95% CI)[a]	1.3% (-4.8, 7.3)	

Note: "HRQoL evaluable population" are subjects with an evaluable SF-36 questionnaire at screening visit and at least one post-screening visit. An SF-36 is considered evaluable if at least 18 out of the 36 SF-36 items are answered. A clinically meaningful improvement is defined based on a pre-specified responder definition of 9.6. BSC = Best Supportive Care; HRQoL = Health-related Quality of Life; OR = Odds Ratio; RD = Responder Definition; RR = Relative Risk.
[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 factor (i.e., geographical region).
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-35173-00\06-Programing\A-Primary\Programs\Believe\Task_2.sas
Source: ADSF36 Run Date: 30SEP2022

Celgene Corporation Page 1 of 1
Study ACE-536-B-THAL-001 Database Cutoff Date: 05JAN2021

Table 14.2.19.14.2.2.1
SF-36 Physical Component Summary Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Worsening
(HRQoL Evaluable Population)

Description	Statistics	Luspatercept + BSC	Placebo + BSC
Number of HRQoL evaluable subjects at baseline	N	211	104
Number of HRQoL evaluable subjects at Week 48	N	183	91
Number of subjects with clinically meaningful worsening at Week 48 (Observed cases)	n/N (%)	20/183 (10.9%)	5/91 (5.5%)
	OR (95% CI)[a]	2.13 (0.77, 5.87)	
	RR (95% CI)[a]	2.00 (0.78, 5.18)	
	p-value [a]	0.1507	
	Risk Diff (95% CI)[a]	5.5% (-1.0, 12.0)	
Number of subjects with clinically meaningful worsening at Week 48 (Worse outcome imputation)	n/N (%)	48/211 (22.7%)	18/104 (17.3%)
	OR (95% CI)[a]	1.42 (0.78, 2.60)	
	RR (95% CI)[a]	1.32 (0.81, 2.16)	
	p-value [a]	0.2590	
	Risk Diff (95% CI)[a]	5.6% (-3.6, 14.8)	

Note: "HRQoL evaluable population" are subjects with an evaluable SF-36 questionnaire at screening visit and at least one post-screening visit. An SF-36 is considered evaluable if at least 18 out of the 36 SF-36 items are answered. A clinically meaningful improvement is defined based on a pre-specified responder definition of 9.4. BSC = Best Supportive Care; HRQoL = Health-related Quality of Life; OR = Odds Ratio; RD = Responder Definition; RR = Relative Risk.
[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 factor (i.e., geographical region).
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-35173-00\06-Programing\A-Primary\Programs\Believe\Task_2.sas
Source: ADSF36 Run Date: 30SEP2022

Celgene Corporation Page 1 of 1
Study ACE-536-B-THAL-001 Database Cutoff Date: 05JAN2021

Table 14.2.19.14.2.2.2
SF-36 Mental Component Summary Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Worsening
(HRQoL Evaluable Population)

Description	Statistics	Luspatercept + BSC	Placebo + BSC
Number of HRQoL evaluable subjects at baseline	N	211	104
Number of HRQoL evaluable subjects at Week 48	N	183	91
Number of subjects with clinically meaningful worsening at Week 48 (Observed cases)	n/N (%)	23/183 (12.6%)	12/91 (13.2%)
	OR (95% CI)[a]	0.92 (0.44, 1.96)	
	RR (95% CI)[a]	0.93 (0.49, 1.80)	
	p-value [a]	0.8385	
	Risk Diff (95% CI)[a]	-0.9% (-9.3, 7.5)	
Number of subjects with clinically meaningful worsening at Week 48 (Worse outcome imputation)	n/N (%)	51/211 (24.2%)	25/104 (24.0%)
	OR (95% CI)[a]	1.00 (0.58, 1.74)	
	RR (95% CI)[a]	1.00 (0.66, 1.52)	
	p-value [a]	0.9897	
	Risk Diff (95% CI)[a]	0.1% (-9.9, 10.1)	

Note: "HRQoL evaluable population" are subjects with an evaluable SF-36 questionnaire at screening visit and at least one post-screening visit. An SF-36 is considered evaluable if at least 18 out of the 36 SF-36 items are answered. A clinically meaningful improvement is defined based on a pre-specified responder definition of 9.6. BSC = Best Supportive Care; HRQoL = Health-related Quality of Life; OR = Odds Ratio; RD = Responder Definition; RR = Relative Risk.
[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 factor (i.e., geographical region).
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-35173-00\06-Programing\A-Primary\Programs\Believe\Task_2.sas
Source: ADSF36 Run Date: 30SEP2022

Celgene Corporation Page 1 of 1
Study ACE-536-B-THAL-001 Database Cutoff Date: 05JAN2021

Table 14.2.19.15.2.1
SF-36 Physical Component Summary 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	211	104
Number (percentage) of HRQoL evaluable subjects with non-missing score at baseline	n(%)	211 (100.0%)	104 (100.0%)
Observed mean domain score at baseline	Mean (SD)	49.01 (7.60)	49.10 (8.21)
Number (percentage) of HRQoL evaluable subjects with non-missing score at Week 48	n(%)	183 (86.7%)	91 (87.5%)
Observed mean domain score at Week 48	Mean (SD)	48.30 (8.68)	49.52 (7.48)
Number (percentage) of HRQoL evaluable subjects with non-missing score at both baseline and Week 48	n(%)	183 (86.7%)	91 (87.5%)
LS mean change from baseline at Week 48			
Within-group	LS mean change from baseline (95%CI)	-0.74 (-1.65, 0.17)	-0.34 (-1.65, 0.96)
Difference (Luspatercept+BSC vs. Placebo+BSC)	LS mean difference	-0.39	
	95% CI	-1.97, 1.18	
	p-value	0.6235	
	Effect size by Hedges' g (95% CI)	-0.06 (-0.31, 0.19)	
LS mean change from baseline during Week 1 - 48			
Within-group	LS mean change from baseline (95%CI)	-0.72 (-1.46, 0.02)	-0.35 (-1.41, 0.71)
Difference (Luspatercept+BSC vs. Placebo+BSC)	LS mean difference	-0.37	
	95% CI	-1.65, 0.90	
	p-value	0.5663	

Note: "HRQoL evaluable population" are subjects with an evaluable SF-36 questionnaire at screening visit and at least one post-screening visit. An SF-36 is considered evaluable if at least 18 out of the 36 SF-36 items are answered. 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 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 integers to represent cycle numbers), the stratification factor (i.e., geographical region), 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; SD = Standard Deviation.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-35173-00\06-Programing\A-Primary\Programs\Believe\Task_3.sas
Source: ADSF36 Run Date: 30SEP2022

Celgene Corporation Page 1 of 1
Study ACE-536-B-THAL-001 Database Cutoff Date: 05JAN2021

Table 14.2.19.15.2.2
SF-36 Mental Component Summary 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	211	104
Number (percentage) of HRQoL evaluable subjects with non-missing score at baseline	n(%)	211 (100.0%)	104 (100.0%)
Observed mean domain score at baseline	Mean (SD)	48.94 (9.68)	50.03 (9.65)
Number (percentage) of HRQoL evaluable subjects with non-missing score at Week 48	n(%)	183 (86.7%)	91 (87.5%)
Observed mean domain score at Week 48	Mean (SD)	48.74 (10.05)	48.69 (10.60)
Number (percentage) of HRQoL evaluable subjects with non-missing score at both baseline and Week 48	n(%)	183 (86.7%)	91 (87.5%)
LS mean change from baseline at Week 48			
Within-group	LS mean change from baseline (95%CI)	-1.51 (-2.68, -0.34)	-1.96 (-3.64, -0.28)
Difference (Luspatercept+BSC vs. Placebo+BSC)	LS mean difference	0.45	
	95% CI	-1.59, 2.48	
	p-value	0.6656	
	Effect size by Hedges' g (95% CI)	0.06 (-0.20, 0.31)	
LS mean change from baseline during Week 1 - 48			
Within-group	LS mean change from baseline (95%CI)	-1.13 (-2.00, -0.25)	-0.70 (-1.96, 0.55)
Difference (Luspatercept+BSC vs. Placebo+BSC)	LS mean difference	-0.42	
	95% CI	-1.93, 1.09	
	p-value	0.5821	

Note: "HRQoL evaluable population" are subjects with an evaluable SF-36 questionnaire at screening visit and at least one post-screening visit. An SF-36 is considered evaluable if at least 18 out of the 36 SF-36 items are answered. 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 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 integers to represent cycle numbers), the stratification factor (i.e., geographical region), 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; SD = Standard Deviation.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-35173-00\06-Programing\A-Primary\Programs\Believe\Task_3.sas
Source: ADSF36 Run Date: 30SEP2022

Celgene Corporation Cutoff Date: 05JAN2021
Protocol: ACE-536-B-THAL-001 Page 1 of 4

Table 14.2.19.14.1.2.1.1
SF-36 Physical Component Summary – Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Improvement
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics		Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Geographic region: North America and Europe	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 48		N	76	41
	Number of subjects with clinically meaningful improvement at Week 48		n	5	3
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful improvement at Week 48 (observed case)		%	5/76 (6.6%)	3/41 (7.3%)
		RR (95% CI)[a]		0.90 (0.23, 3.57)	
		p-value [a]		0.8800	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects who completed the SF-36 assessment at baseline/screening and at least one post-baseline/screening assessment visit. Completion of SF-36 at a given visit is defined as greater than or equal to 50% of all items being answered (i.e., >18 items of the 36 items or a non-missing total score). Clinically meaningful improvement is defined as a change from baseline ≥ 9.4 for the physical component summary domain and ≥ 9.6 for the mental component summary domain. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: ...03-Team_Folder\06-Programing\YM\Programs\t_cmc_subgrp.sas
Data Source: ADSF36 Run Date: 27SEP2022

Table 14.2.19.14.1.2.1.1
SF-36 Physical Component Summary – Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Improvement
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics		Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Geographic region: Middle East and North Africa	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 48		N	43	21
	Number of subjects with clinically meaningful improvement at Week 48		n	4	1
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful improvement at Week 48 (observed case)		%	4/43 (9.3%)	1/21 (4.8%)
		RR (95% CI)[a]		1.95 (0.23, 16.41)	
		p-value [a]		0.5375	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects who completed the SF-36 assessment at baseline/screening and at least one post-baseline/screening assessment visit. Completion of SF-36 at a given visit is defined as greater than or equal to 50% of all items being answered (i.e., >18 items of the 36 items or a non-missing total score). Clinically meaningful improvement is defined as a change from baseline ≥ 9.4 for the physical component summary domain and ≥ 9.6 for the mental component summary domain. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: ...03-Team_Folder\06-Programing\YM\Programs\t_cmc_subgrp.sas
Data Source: ADSF36 Run Date: 27SEP2022

Table 14.2.19.14.1.2.1.1
SF-36 Physical Component Summary – Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Improvement
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics		Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Geographic region: Asia-Pacific	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 48		N	64	29
	Number of subjects with clinically meaningful improvement at Week 48		n	3	1
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful improvement at Week 48 (observed case)		%	3/64 (4.7%)	1/29 (3.4%)
		RR (95% CI)[a]		1.36 (0.15, 12.52)	
		p-value [a]		0.7864	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects who completed the SF-36 assessment at baseline/screening and at least one post-baseline/screening assessment visit. Completion of SF-36 at a given visit is defined as greater than or equal to 50% of all items being answered (i.e., >18 items of the 36 items or a non-missing total score). Clinically meaningful improvement is defined as a change from baseline ≥ 9.4 for the physical component summary domain and ≥ 9.6 for the mental component summary domain. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: ...03-Team_Folder\06-Programing\YM\Programs\t_cmc_subgrp.sas
Data Source: ADSF36 Run Date: 27SEP2022

Celgene Corporation Cutoff Date: 05JAN2021
Protocol: ACE-536-B-THAL-001 Page 4 of 4

Table 14.2.19.14.1.2.1.1
SF-36 Physical Component Summary - 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]	0.8269	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects who completed the SF-36 assessment at baseline/screening and at least one post-baseline/screening assessment visit. Completion of SF-36 at a given visit is defined as greater than or equal to 50% of all items being answered (i.e., >18 items of the 36 items or a non-missing total score). Clinically meaningful improvement is defined as a change from baseline ≥ 9.4 for the physical component summary domain and ≥ 9.6 for the mental component summary domain. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: ...03-Team_Folder\06-Programing\YM\Programs\t_cmc_subgrp.sas
Data Source: ADSF36 Run Date: 27SEP2022

Celgene Corporation Cutoff Date: 05JAN2021
Protocol: ACE-536-B-THAL-001 Page 1 of 4

Table 14.2.19.14.1.2.2.1
SF-36 Mental Component Summary – Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Improvement
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics		Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Geographic region: North America and Europe	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 48		N	76	41
	Number of subjects with clinically meaningful improvement at Week 48		n	7	2
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful improvement at Week 48 (observed case)		%	7/76 (9.2%)	2/41 (4.9%)
		RR (95% CI)[a]		1.89 (0.41, 8.68)	
		p-value [a]		0.4140	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects who completed the SF-36 assessment at baseline/screening and at least one post-baseline/screening assessment visit. Completion of SF-36 at a given visit is defined as greater than or equal to 50% of all items being answered (i.e., >18 items of the 36 items or a non-missing total score). Clinically meaningful improvement is defined as a change from baseline ≥ 9.4 for the physical component summary domain and ≥ 9.6 for the mental component summary domain. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: ...03-Team_Folder\06-Programing\YM\Programs\t_cmc_subgrp.sas
Data Source: ADSF36 Run Date: 27SEP2022

Table 14.2.19.14.1.2.2.1
SF-36 Mental Component Summary – Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Improvement
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics		Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Geographic region: Middle East and North Africa	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 48		N	43	21
	Number of subjects with clinically meaningful improvement at Week 48		n	4	2
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful improvement at Week 48 (observed case)		%	4/43 (9.3%)	2/21 (9.5%)
		RR (95% CI)[a]		0.98 (0.19, 4.91)	
		p-value [a]		0.9772	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects who completed the SF-36 assessment at baseline/screening and at least one post-baseline/screening assessment visit. Completion of SF-36 at a given visit is defined as greater than or equal to 50% of all items being answered (i.e., >18 items of the 36 items or a non-missing total score). Clinically meaningful improvement is defined as a change from baseline ≥ 9.4 for the physical component summary domain and ≥ 9.6 for the mental component summary domain. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: ...03-Team_Folder\06-Programing\YM\Programs\t_cmc_subgrp.sas
Data Source: ADSF36 Run Date: 27SEP2022

Table 14.2.19.14.1.2.2.1
SF-36 Mental Component Summary – Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Improvement
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics		Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Geographic region: Asia-Pacific	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 48		N	64	29
	Number of subjects with clinically meaningful improvement at Week 48		n	6	3
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful improvement at Week 48 (observed case)		%	6/64 (9.4%)	3/29 (10.3%)
		RR (95% CI)[a]		0.91 (0.24, 3.37)	
		p-value [a]		0.8833	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects who completed the SF-36 assessment at baseline/screening and at least one post-baseline/screening assessment visit. Completion of SF-36 at a given visit is defined as greater than or equal to 50% of all items being answered (i.e., >18 items of the 36 items or a non-missing total score). Clinically meaningful improvement is defined as a change from baseline ≥ 9.4 for the physical component summary domain and ≥ 9.6 for the mental component summary domain. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: ...03-Team_Folder\06-Programing\YM\Programs\t_cmc_subgrp.sas
Data Source: ADSF36 Run Date: 27SEP2022

Celgene Corporation Cutoff Date: 05JAN2021
Protocol: ACE-536-B-THAL-001 Page 4 of 4

Table 14.2.19.14.1.2.2.1
SF-36 Mental Component Summary – 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]	0.7516	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects who completed the SF-36 assessment at baseline/screening and at least one post-baseline/screening assessment visit. Completion of SF-36 at a given visit is defined as greater than or equal to 50% of all items being answered (i.e., >18 items of the 36 items or a non-missing total score). Clinically meaningful improvement is defined as a change from baseline ≥ 9.4 for the physical component summary domain and ≥ 9.6 for the mental component summary domain. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: ...03-Team_Folder\06-Programing\YM\Programs\t_cmc_subgrp.sas
Data Source: ADSF36 Run Date: 27SEP2022

Celgene Corporation Cutoff Date: 05JAN2021
Protocol: ACE-536-B-THAL-001 Page 1 of 3

Table 14.2.19.14.1.2.1.2
SF-36 Physical Component Summary – Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Improvement
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics		Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Age: ≤32	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 48		N	106	54
	Number of subjects with clinically meaningful improvement at Week 48		n	7	2
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful improvement at Week 48 (observed case)		%	7/106 (6.6%)	2/54 (3.7%)
		RR (95% CI)[a]		1.78 (0.38, 8.29)	
		p-value [a]		0.4608	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects who completed the SF-36 assessment at baseline/screening and at least one post-baseline/screening assessment visit. Completion of SF-36 at a given visit is defined as greater than or equal to 50% of all items being answered (i.e., >18 items of the 36 items or a non-missing total score). Clinically meaningful improvement is defined as a change from baseline ≥ 9.4 for the physical component summary domain and ≥ 9.6 for the mental component summary domain. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: ...03-Team_Folder\06-Programing\YM\Programs\t_cmc_subgrp.sas
Data Source: ADSF36 Run Date: 27SEP2022

Table 14.2.19.14.1.2.1.2
SF-36 Physical Component Summary – Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Improvement
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics		Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Age: >32	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 48		N	77	37
	Number of subjects with clinically meaningful improvement at Week 48		n	5	3
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful improvement at Week 48 (observed case)		%	5/77 (6.5%)	3/37 (8.1%)
		RR (95% CI)[a]		0.80 (0.20, 3.17)	
		p-value [a]		0.7519	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects who completed the SF-36 assessment at baseline/screening and at least one post-baseline/screening assessment visit. Completion of SF-36 at a given visit is defined as greater than or equal to 50% of all items being answered (i.e., >18 items of the 36 items or a non-missing total score). Clinically meaningful improvement is defined as a change from baseline ≥ 9.4 for the physical component summary domain and ≥ 9.6 for the mental component summary domain. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: ...03-Team_Folder\06-Programing\YM\Programs\t_cmc_subgrp.sas
Data Source: ADSF36 Run Date: 27SEP2022

Celgene Corporation Cutoff Date: 05JAN2021
Protocol: ACE-536-B-THAL-001 Page 3 of 3

Table 14.2.19.14.1.2.1.2
SF-36 Physical Component Summary - 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]	0.4471	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects who completed the SF-36 assessment at baseline/screening and at least one post-baseline/screening assessment visit. Completion of SF-36 at a given visit is defined as greater than or equal to 50% of all items being answered (i.e., >18 items of the 36 items or a non-missing total score). Clinically meaningful improvement is defined as a change from baseline ≥ 9.4 for the physical component summary domain and ≥ 9.6 for the mental component summary domain. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: ...03-Team_Folder\06-Programing\YM\Programs\t_cmc_subgrp.sas
Data Source: ADSF36 Run Date: 27SEP2022

Celgene Corporation Cutoff Date: 05JAN2021
Protocol: ACE-536-B-THAL-001

Table 14.2.19.14.1.2.2.2
SF-36 Mental Component Summary – Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Improvement
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics		Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Age: ≤32	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 48		N	106	54
	Number of subjects with clinically meaningful improvement at Week 48		n	15	5
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful improvement at Week 48 (observed case)		%	15/106 (14.2%)	5/54 (9.3%)
		RR (95% CI)[a]		1.53 (0.59, 3.98)	
		p-value [a]		0.3853	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects who completed the SF-36 assessment at baseline/screening and at least one post-baseline/screening assessment visit. Completion of SF-36 at a given visit is defined as greater than or equal to 50% of all items being answered (i.e., >18 items of the 36 items or a non-missing total score). Clinically meaningful improvement is defined as a change from baseline ≥ 9.4 for the physical component summary domain and ≥ 9.6 for the mental component summary domain. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: ...03-Team_Folder\06-Programing\YM\Programs\t_cmc_subgrp.sas
Data Source: ADSF36 Run Date: 27SEP2022

Table 14.2.19.14.1.2.2.2
SF-36 Mental Component Summary – Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Improvement
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics		Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Age: >32	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 48		N	77	37
	Number of subjects with clinically meaningful improvement at Week 48		n	2	2
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful improvement at Week 48 (observed case)		%	2/77 (2.6%)	2/37 (5.4%)
		RR (95% CI)[a]		0.48 (0.07, 3.28)	
		p-value [a]		0.4545	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects who completed the SF-36 assessment at baseline/screening and at least one post-baseline/screening assessment visit. Completion of SF-36 at a given visit is defined as greater than or equal to 50% of all items being answered (i.e., >18 items of the 36 items or a non-missing total score). Clinically meaningful improvement is defined as a change from baseline ≥ 9.4 for the physical component summary domain and ≥ 9.6 for the mental component summary domain. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: ...03-Team_Folder\06-Programing\YM\Programs\t_cmc_subgrp.sas
Data Source: ADSF36 Run Date: 27SEP2022

Celgene Corporation Cutoff Date: 05JAN2021
Protocol: ACE-536-B-THAL-001 Page 3 of 3

Table 14.2.19.14.1.2.2.2
SF-36 Mental Component Summary – 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]	0.2906	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects who completed the SF-36 assessment at baseline/screening and at least one post-baseline/screening assessment visit. Completion of SF-36 at a given visit is defined as greater than or equal to 50% of all items being answered (i.e., >18 items of the 36 items or a non-missing total score). Clinically meaningful improvement is defined as a change from baseline ≥ 9.4 for the physical component summary domain and ≥ 9.6 for the mental component summary domain. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: ...03-Team_Folder\06-Programing\YM\Programs\t_cmc_subgrp.sas
Data Source: ADSF36 Run Date: 27SEP2022

Celgene Corporation Cutoff Date: 05JAN2021
Protocol: ACE-536-B-THAL-001 Page 1 of 3

Table 14.2.19.14.1.2.1.3
SF-36 Physical Component Summary – Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Improvement
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics		Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Splenectomy: Yes	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 48		N	106	52
	Number of subjects with clinically meaningful improvement at Week 48		n	8	4
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful improvement at Week 48 (observed case)		%	8/106 (7.5%)	4/52 (7.7%)
		RR (95% CI)[a]		0.98 (0.31, 3.11)	
		p-value [a]		0.9742	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects who completed the SF-36 assessment at baseline/screening and at least one post-baseline/screening assessment visit. Completion of SF-36 at a given visit is defined as greater than or equal to 50% of all items being answered (i.e., >18 items of the 36 items or a non-missing total score). Clinically meaningful improvement is defined as a change from baseline ≥ 9.4 for the physical component summary domain and ≥ 9.6 for the mental component summary domain. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: ...03-Team_Folder\06-Programing\YM\Programs\t_cmc_subgrp.sas
Data Source: ADSF36 Run Date: 27SEP2022

Celgene Corporation Cutoff Date: 05JAN2021
Protocol: ACE-536-B-THAL-001 Page 2 of 3

Table 14.2.19.14.1.2.1.3
SF-36 Physical Component Summary – Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Improvement
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics		Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Splenectomy: No	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 48		N	77	39
	Number of subjects with clinically meaningful improvement at Week 48		n	4	1
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful improvement at Week 48 (observed case)		%	4/77 (5.2%)	1/39 (2.6%)
		RR (95% CI)[a]		2.03 (0.23, 17.52)	
		p-value [a]		0.5212	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects who completed the SF-36 assessment at baseline/screening and at least one post-baseline/screening assessment visit. Completion of SF-36 at a given visit is defined as greater than or equal to 50% of all items being answered (i.e., >18 items of the 36 items or a non-missing total score). Clinically meaningful improvement is defined as a change from baseline ≥ 9.4 for the physical component summary domain and ≥ 9.6 for the mental component summary domain. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: ...03-Team_Folder\06-Programing\YM\Programs\t_cmc_subgrp.sas
Data Source: ADSF36 Run Date: 27SEP2022

Celgene Corporation Cutoff Date: 05JAN2021
Protocol: ACE-536-B-THAL-001 Page 3 of 3

Table 14.2.19.14.1.2.1.3
SF-36 Physical Component Summary - 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]	0.5613	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects who completed the SF-36 assessment at baseline/screening and at least one post-baseline/screening assessment visit. Completion of SF-36 at a given visit is defined as greater than or equal to 50% of all items being answered (i.e., >18 items of the 36 items or a non-missing total score). Clinically meaningful improvement is defined as a change from baseline ≥ 9.4 for the physical component summary domain and ≥ 9.6 for the mental component summary domain. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: ...03-Team_Folder\06-Programing\YM\Programs\t_cmc_subgrp.sas
Data Source: ADSF36 Run Date: 27SEP2022

Celgene Corporation Cutoff Date: 05JAN2021
Protocol: ACE-536-B-THAL-001

Table 14.2.19.14.1.2.2.3
SF-36 Mental Component Summary – Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Improvement
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics		Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Splenectomy: Yes	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 48		N	106	52
	Number of subjects with clinically meaningful improvement at Week 48		n	11	5
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful improvement at Week 48 (observed case)		%	11/106 (10.4%)	5/52 (9.6%)
		RR (95% CI)[a]		1.08 (0.40, 2.94)	
		p-value [a]		0.8816	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects who completed the SF-36 assessment at baseline/screening and at least one post-baseline/screening assessment visit. Completion of SF-36 at a given visit is defined as greater than or equal to 50% of all items being answered (i.e., >18 items of the 36 items or a non-missing total score). Clinically meaningful improvement is defined as a change from baseline ≥ 9.4 for the physical component summary domain and ≥ 9.6 for the mental component summary domain. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: ...03-Team_Folder\06-Programing\YM\Programs\t_cmc_subgrp.sas
Data Source: ADSF36 Run Date: 27SEP2022

Celgene Corporation Cutoff Date: 05JAN2021
Protocol: ACE-536-B-THAL-001 Page 2 of 3

Table 14.2.19.14.1.2.2.3
SF-36 Mental Component Summary – Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Improvement
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics		Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Splenectomy: No	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 48		N	77	39
	Number of subjects with clinically meaningful improvement at Week 48		n	6	2
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful improvement at Week 48 (observed case)		%	6/77 (7.8%)	2/39 (5.1%)
		RR (95% CI)[a]		1.52 (0.32, 7.18)	
		p-value [a]		0.5976	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects who completed the SF-36 assessment at baseline/screening and at least one post-baseline/screening assessment visit. Completion of SF-36 at a given visit is defined as greater than or equal to 50% of all items being answered (i.e., >18 items of the 36 items or a non-missing total score). Clinically meaningful improvement is defined as a change from baseline ≥ 9.4 for the physical component summary domain and ≥ 9.6 for the mental component summary domain. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: ...03-Team_Folder\06-Programing\YM\Programs\t_cmc_subgrp.sas
Data Source: ADSF36 Run Date: 27SEP2022

Celgene Corporation Cutoff Date: 05JAN2021
Protocol: ACE-536-B-THAL-001 Page 3 of 3

Table 14.2.19.14.1.2.2.3
SF-36 Mental Component Summary – 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]	0.7169	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects who completed the SF-36 assessment at baseline/screening and at least one post-baseline/screening assessment visit. Completion of SF-36 at a given visit is defined as greater than or equal to 50% of all items being answered (i.e., >18 items of the 36 items or a non-missing total score). Clinically meaningful improvement is defined as a change from baseline ≥ 9.4 for the physical component summary domain and ≥ 9.6 for the mental component summary domain. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: ...03-Team_Folder\06-Programing\YM\Programs\t_cmc_subgrp.sas
Data Source: ADSF36 Run Date: 27SEP2022

Celgene Corporation Cutoff Date: 05JAN2021
Protocol: ACE-536-B-THAL-001 Page 1 of 3

Table 14.2.19.14.1.2.1.4
SF-36 Physical Component Summary – Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Improvement
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics		Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Sex: Male	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 48		N	77	40
	Number of subjects with clinically meaningful improvement at Week 48		n	6	3
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful improvement at Week 48 (observed case)		%	6/77 (7.8%)	3/40 (7.5%)
		RR (95% CI)[a]		1.04 (0.27, 3.94)	
		p-value [a]		0.9552	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects who completed the SF-36 assessment at baseline/screening and at least one post-baseline/screening assessment visit. Completion of SF-36 at a given visit is defined as greater than or equal to 50% of all items being answered (i.e., >18 items of the 36 items or a non-missing total score). Clinically meaningful improvement is defined as a change from baseline ≥ 9.4 for the physical component summary domain and ≥ 9.6 for the mental component summary domain. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: ...03-Team_Folder\06-Programing\YM\Programs\t_cmc_subgrp.sas
Data Source: ADSF36 Run Date: 27SEP2022

Celgene Corporation Cutoff Date: 05JAN2021
Protocol: ACE-536-B-THAL-001 Page 2 of 3

Table 14.2.19.14.1.2.1.4
SF-36 Physical Component Summary – Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Improvement
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics		Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Sex: Female	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 48		N	106	51
	Number of subjects with clinically meaningful improvement at Week 48		n	6	2
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful improvement at Week 48 (observed case)		%	6/106 (5.7%)	2/51 (3.9%)
		RR (95% CI)[a]		1.44 (0.30, 6.90)	
		p-value [a]		0.6458	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects who completed the SF-36 assessment at baseline/screening and at least one post-baseline/screening assessment visit. Completion of SF-36 at a given visit is defined as greater than or equal to 50% of all items being answered (i.e., >18 items of the 36 items or a non-missing total score). Clinically meaningful improvement is defined as a change from baseline ≥ 9.4 for the physical component summary domain and ≥ 9.6 for the mental component summary domain. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: ...03-Team_Folder\06-Programing\YM\Programs\t_cmc_subgrp.sas
Data Source: ADSF36 Run Date: 27SEP2022

Celgene Corporation Cutoff Date: 05JAN2021
Protocol: ACE-536-B-THAL-001 Page 3 of 3

Table 14.2.19.14.1.2.1.4
SF-36 Physical Component Summary - 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]	0.7539	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects who completed the SF-36 assessment at baseline/screening and at least one post-baseline/screening assessment visit. Completion of SF-36 at a given visit is defined as greater than or equal to 50% of all items being answered (i.e., >18 items of the 36 items or a non-missing total score). Clinically meaningful improvement is defined as a change from baseline ≥ 9.4 for the physical component summary domain and ≥ 9.6 for the mental component summary domain. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: ...03-Team_Folder\06-Programing\YM\Programs\t_cmc_subgrp.sas
Data Source: ADSF36 Run Date: 27SEP2022

Celgene Corporation Cutoff Date: 05JAN2021
Protocol: ACE-536-B-THAL-001

Table 14.2.19.14.1.2.2.4
SF-36 Mental Component Summary – Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Improvement
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics		Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Sex: Male	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 48		N	77	40
	Number of subjects with clinically meaningful improvement at Week 48		n	6	2
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful improvement at Week 48 (observed case)		%	6/77 (7.8%)	2/40 (5.0%)
		RR (95% CI)[a]		1.56 (0.33, 7.37)	
		p-value [a]		0.5758	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects who completed the SF-36 assessment at baseline/screening and at least one post-baseline/screening assessment visit. Completion of SF-36 at a given visit is defined as greater than or equal to 50% of all items being answered (i.e., >18 items of the 36 items or a non-missing total score). Clinically meaningful improvement is defined as a change from baseline ≥ 9.4 for the physical component summary domain and ≥ 9.6 for the mental component summary domain. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: ...03-Team_Folder\06-Programing\YM\Programs\t_cmc_subgrp.sas
Data Source: ADSF36 Run Date: 27SEP2022

Celgene Corporation Cutoff Date: 05JAN2021
Protocol: ACE-536-B-THAL-001 Page 2 of 3

Table 14.2.19.14.1.2.2.4
SF-36 Mental Component Summary – Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Improvement
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics		Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Sex: Female	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 48		N	106	51
	Number of subjects with clinically meaningful improvement at Week 48		n	11	5
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful improvement at Week 48 (observed case)		%	11/106 (10.4%)	5/51 (9.8%)
		RR (95% CI)[a]		1.06 (0.39, 2.89)	
		p-value [a]		0.9116	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects who completed the SF-36 assessment at baseline/screening and at least one post-baseline/screening assessment visit. Completion of SF-36 at a given visit is defined as greater than or equal to 50% of all items being answered (i.e., >18 items of the 36 items or a non-missing total score). Clinically meaningful improvement is defined as a change from baseline ≥ 9.4 for the physical component summary domain and ≥ 9.6 for the mental component summary domain. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: ...03-Team_Folder\06-Programing\YM\Programs\t_cmc_subgrp.sas
Data Source: ADSF36 Run Date: 27SEP2022

Celgene Corporation Cutoff Date: 05JAN2021
Protocol: ACE-536-B-THAL-001 Page 3 of 3

Table 14.2.19.14.1.2.2.4
SF-36 Mental Component Summary – 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]	0.6819	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects who completed the SF-36 assessment at baseline/screening and at least one post-baseline/screening assessment visit. Completion of SF-36 at a given visit is defined as greater than or equal to 50% of all items being answered (i.e., >18 items of the 36 items or a non-missing total score). Clinically meaningful improvement is defined as a change from baseline ≥ 9.4 for the physical component summary domain and ≥ 9.6 for the mental component summary domain. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: ...03-Team_Folder\06-Programing\YM\Programs\t_cmc_subgrp.sas
Data Source: ADSF36 Run Date: 27SEP2022

Celgene Corporation Cutoff Date: 05JAN2021
Protocol: ACE-536-B-THAL-001 Page 1 of 3

Table 14.2.19.14.1.2.1.5
SF-36 Physical Component Summary – Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Improvement
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics		Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Beta-thalassemia gene mutation grouping: B0/B0	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 48		N	55	29
	Number of subjects with clinically meaningful improvement at Week 48		n	3	0
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful improvement at Week 48 (observed case)		%	3/55 (5.5%)	0/29 (0.0%)
		RR (95% CI)[a]		. (NE, NE)	
		p-value [a]		NE	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects who completed the SF-36 assessment at baseline/screening and at least one post-baseline/screening assessment visit. Completion of SF-36 at a given visit is defined as greater than or equal to 50% of all items being answered (i.e., >18 items of the 36 items or a non-missing total score). Clinically meaningful improvement is defined as a change from baseline ≥ 9.4 for the physical component summary domain and ≥ 9.6 for the mental component summary domain. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: ...03-Team_Folder\06-Programing\YM\Programs\t_cmc_subgrp.sas
Data Source: ADSF36 Run Date: 27SEP2022

Table 14.2.19.14.1.2.1.5
SF-36 Physical Component Summary – Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Improvement
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics		Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Beta-thalassemia gene mutation grouping: Non-B0/B0	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 48		N	128	62
	Number of subjects with clinically meaningful improvement at Week 48		n	9	5
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful improvement at Week 48 (observed case)		%	9/128 (7.0%)	5/62 (8.1%)
		RR (95% CI)[a]		0.87 (0.31, 2.49)	
		p-value [a]		0.7981	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects who completed the SF-36 assessment at baseline/screening and at least one post-baseline/screening assessment visit. Completion of SF-36 at a given visit is defined as greater than or equal to 50% of all items being answered (i.e., >18 items of the 36 items or a non-missing total score). Clinically meaningful improvement is defined as a change from baseline ≥ 9.4 for the physical component summary domain and ≥ 9.6 for the mental component summary domain. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: ...03-Team_Folder\06-Programing\YM\Programs\t_cmc_subgrp.sas
Data Source: ADSF36 Run Date: 27SEP2022

Celgene Corporation Cutoff Date: 05JAN2021
Protocol: ACE-536-B-THAL-001 Page 3 of 3

Table 14.2.19.14.1.2.1.5
SF-36 Physical Component Summary - 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 who completed the SF-36 assessment at baseline/screening and at least one post-baseline/screening assessment visit. Completion of SF-36 at a given visit is defined as greater than or equal to 50% of all items being answered (i.e., >18 items of the 36 items or a non-missing total score). Clinically meaningful improvement is defined as a change from baseline ≥ 9.4 for the physical component summary domain and ≥ 9.6 for the mental component summary domain. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: ...03-Team_Folder\06-Programing\YM\Programs\t_cmc_subgrp.sas
Data Source: ADSF36 Run Date: 27SEP2022

Celgene Corporation Cutoff Date: 05JAN2021
Protocol: ACE-536-B-THAL-001

Table 14.2.19.14.1.2.2.5
SF-36 Mental Component Summary – Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Improvement
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics		Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Beta-thalassemia gene mutation grouping: B0/B0	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 48		N	55	29
	Number of subjects with clinically meaningful improvement at Week 48		n	3	0
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful improvement at Week 48 (observed case)		%	3/55 (5.5%)	0/29 (0.0%)
		RR (95% CI)[a]		. (NE, NE)	
		p-value [a]		NE	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects who completed the SF-36 assessment at baseline/screening and at least one post-baseline/screening assessment visit. Completion of SF-36 at a given visit is defined as greater than or equal to 50% of all items being answered (i.e., >18 items of the 36 items or a non-missing total score). Clinically meaningful improvement is defined as a change from baseline ≥ 9.4 for the physical component summary domain and ≥ 9.6 for the mental component summary domain. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: ...03-Team_Folder\06-Programing\YM\Programs\t_cmc_subgrp.sas
Data Source: ADSF36 Run Date: 27SEP2022

Table 14.2.19.14.1.2.2.5
SF-36 Mental Component Summary – Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Improvement
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics		Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Beta-thalassemia gene mutation grouping: Non-B0/B0	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 48		N	128	62
	Number of subjects with clinically meaningful improvement at Week 48		n	14	7
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful improvement at Week 48 (observed case)		%	14/128 (10.9%)	7/62 (11.3%)
		RR (95% CI)[a]		0.97 (0.41, 2.28)	
		p-value [a]		0.9420	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects who completed the SF-36 assessment at baseline/screening and at least one post-baseline/screening assessment visit. Completion of SF-36 at a given visit is defined as greater than or equal to 50% of all items being answered (i.e., >18 items of the 36 items or a non-missing total score). Clinically meaningful improvement is defined as a change from baseline ≥ 9.4 for the physical component summary domain and ≥ 9.6 for the mental component summary domain. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: ...03-Team_Folder\06-Programing\YM\Programs\t_cmc_subgrp.sas
Data Source: ADSF36 Run Date: 27SEP2022

Celgene Corporation Cutoff Date: 05JAN2021
Protocol: ACE-536-B-THAL-001 Page 3 of 3

Table 14.2.19.14.1.2.2.5
SF-36 Mental Component Summary – 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 who completed the SF-36 assessment at baseline/screening and at least one post-baseline/screening assessment visit. Completion of SF-36 at a given visit is defined as greater than or equal to 50% of all items being answered (i.e., >18 items of the 36 items or a non-missing total score). Clinically meaningful improvement is defined as a change from baseline ≥ 9.4 for the physical component summary domain and ≥ 9.6 for the mental component summary domain. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: ...03-Team_Folder\06-Programing\YM\Programs\t_cmc_subgrp.sas
Data Source: ADSF36 Run Date: 27SEP2022

Celgene Corporation Cutoff Date: 05JAN2021
Protocol: ACE-536-B-THAL-001 Page 1 of 3

Table 14.2.19.14.1.2.1.6
SF-36 Physical Component Summary – Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Improvement
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics		Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Mean pre-transfusion hemoglobin at baseline: <9 g/dL	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 48		N	76	43
	Number of subjects with clinically meaningful improvement at Week 48		n	8	3
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful improvement at Week 48 (observed case)		%	8/76 (10.5%)	3/43 (7.0%)
		RR (95% CI)[a]		1.51 (0.42, 5.39)	
		p-value [a]		0.5266	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects who completed the SF-36 assessment at baseline/screening and at least one post-baseline/screening assessment visit. Completion of SF-36 at a given visit is defined as greater than or equal to 50% of all items being answered (i.e., >18 items of the 36 items or a non-missing total score). Clinically meaningful improvement is defined as a change from baseline ≥ 9.4 for the physical component summary domain and ≥ 9.6 for the mental component summary domain. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: ...03-Team_Folder\06-Programing\YM\Programs\t_cmc_subgrp.sas
Data Source: ADSF36 Run Date: 27SEP2022

Table 14.2.19.14.1.2.1.6
SF-36 Physical Component Summary – Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Improvement
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics		Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Mean pre-transfusion hemoglobin at baseline: ≥9 g/dL	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 48		N	107	48
	Number of subjects with clinically meaningful improvement at Week 48		n	4	2
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful improvement at Week 48 (observed case)		%	4/107 (3.7%)	2/48 (4.2%)
		RR (95% CI)[a]		0.90 (0.17, 4.73)	
		p-value [a]		0.8983	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects who completed the SF-36 assessment at baseline/screening and at least one post-baseline/screening assessment visit. Completion of SF-36 at a given visit is defined as greater than or equal to 50% of all items being answered (i.e., >18 items of the 36 items or a non-missing total score). Clinically meaningful improvement is defined as a change from baseline ≥ 9.4 for the physical component summary domain and ≥ 9.6 for the mental component summary domain. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: ...03-Team_Folder\06-Programing\YM\Programs\t_cmc_subgrp.sas
Data Source: ADSF36 Run Date: 27SEP2022

Celgene Corporation Cutoff Date: 05JAN2021
Protocol: ACE-536-B-THAL-001 Page 3 of 3

Table 14.2.19.14.1.2.1.6
SF-36 Physical Component Summary - 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 who completed the SF-36 assessment at baseline/screening and at least one post-baseline/screening assessment visit. Completion of SF-36 at a given visit is defined as greater than or equal to 50% of all items being answered (i.e., >18 items of the 36 items or a non-missing total score). Clinically meaningful improvement is defined as a change from baseline ≥ 9.4 for the physical component summary domain and ≥ 9.6 for the mental component summary domain. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: ...03-Team_Folder\06-Programing\YM\Programs\t_cmc_subgrp.sas
Data Source: ADSF36 Run Date: 27SEP2022

Celgene Corporation Cutoff Date: 05JAN2021
Protocol: ACE-536-B-THAL-001 Page 1 of 3

Table 14.2.19.14.1.2.2.6
SF-36 Mental Component Summary – Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Improvement
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics		Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Mean pre-transfusion hemoglobin at baseline: <9 g/dL	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 48		N	76	43
	Number of subjects with clinically meaningful improvement at Week 48		n	10	3
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful improvement at Week 48 (observed case)		%	10/76 (13.2%)	3/43 (7.0%)
		RR (95% CI)[a]		1.89 (0.55, 6.48)	
		p-value [a]		0.3139	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects who completed the SF-36 assessment at baseline/screening and at least one post-baseline/screening assessment visit. Completion of SF-36 at a given visit is defined as greater than or equal to 50% of all items being answered (i.e., >18 items of the 36 items or a non-missing total score). Clinically meaningful improvement is defined as a change from baseline ≥ 9.4 for the physical component summary domain and ≥ 9.6 for the mental component summary domain. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: ...03-Team_Folder\06-Programing\YM\Programs\t_cmc_subgrp.sas
Data Source: ADSF36 Run Date: 27SEP2022

Table 14.2.19.14.1.2.2.6
SF-36 Mental Component Summary – Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Improvement
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics		Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Mean pre-transfusion hemoglobin at baseline: ≥9 g/dL	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 48		N	107	48
	Number of subjects with clinically meaningful improvement at Week 48		n	7	4
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful improvement at Week 48 (observed case)		%	7/107 (6.5%)	4/48 (8.3%)
		RR (95% CI)[a]		0.79 (0.24, 2.56)	
		p-value [a]		0.6878	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects who completed the SF-36 assessment at baseline/screening and at least one post-baseline/screening assessment visit. Completion of SF-36 at a given visit is defined as greater than or equal to 50% of all items being answered (i.e., >18 items of the 36 items or a non-missing total score). Clinically meaningful improvement is defined as a change from baseline ≥ 9.4 for the physical component summary domain and ≥ 9.6 for the mental component summary domain. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: ...03-Team_Folder\06-Programing\YM\Programs\t_cmc_subgrp.sas
Data Source: ADSF36 Run Date: 27SEP2022

Celgene Corporation Cutoff Date: 05JAN2021
Protocol: ACE-536-B-THAL-001 Page 3 of 3

Table 14.2.19.14.1.2.2.6
SF-36 Mental Component Summary – 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]	0.3146	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects who completed the SF-36 assessment at baseline/screening and at least one post-baseline/screening assessment visit. Completion of SF-36 at a given visit is defined as greater than or equal to 50% of all items being answered (i.e., >18 items of the 36 items or a non-missing total score). Clinically meaningful improvement is defined as a change from baseline ≥ 9.4 for the physical component summary domain and ≥ 9.6 for the mental component summary domain. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: ...03-Team_Folder\06-Programing\YM\Programs\t_cmc_subgrp.sas
Data Source: ADSF36 Run Date: 27SEP2022

Celgene Corporation Cutoff Date: 05JAN2021
Protocol: ACE-536-B-THAL-001 Page 1 of 5

Table 14.2.19.14.1.2.1.7
SF-36 Physical Component Summary – Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Improvement
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics		Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Baseline liver iron content: ≤3 mg/g dry weight	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 48		N	58	31
	Number of subjects with clinically meaningful improvement at Week 48		n	0	3
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful improvement at Week 48 (observed case)		%	0/58 (0.0%)	3/31 (9.7%)
		RR (95% CI)[a]		0.00 (NE, NE)	
		p-value [a]		NE	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects who completed the SF-36 assessment at baseline/screening and at least one post-baseline/screening assessment visit. Completion of SF-36 at a given visit is defined as greater than or equal to 50% of all items being answered (i.e., >18 items of the 36 items or a non-missing total score). Clinically meaningful improvement is defined as a change from baseline ≥ 9.4 for the physical component summary domain and ≥ 9.6 for the mental component summary domain. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: ...03-Team_Folder\06-Programing\YM\Programs\t_cmc_subgrp.sas
Data Source: ADSF36 Run Date: 27SEP2022

Table 14.2.19.14.1.2.1.7
SF-36 Physical Component Summary – Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Improvement
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics		Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Baseline liver iron content: >3-≤7 mg/g dry weight	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 48		N	36	22
	Number of subjects with clinically meaningful improvement at Week 48		n	4	1
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful improvement at Week 48 (observed case)		%	4/36 (11.1%)	1/22 (4.5%)
		RR (95% CI)[a]		2.44 (0.29, 20.49)	
		p-value [a]		0.4100	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects who completed the SF-36 assessment at baseline/screening and at least one post-baseline/screening assessment visit. Completion of SF-36 at a given visit is defined as greater than or equal to 50% of all items being answered (i.e., >18 items of the 36 items or a non-missing total score). Clinically meaningful improvement is defined as a change from baseline ≥ 9.4 for the physical component summary domain and ≥ 9.6 for the mental component summary domain. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: ...03-Team_Folder\06-Programing\YM\Programs\t_cmc_subgrp.sas
Data Source: ADSF36 Run Date: 27SEP2022

Table 14.2.19.14.1.2.1.7
SF-36 Physical Component Summary – Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Improvement
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics		Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Baseline liver iron content: >7-≤15 mg/g dry weight	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 48		N	34	18
	Number of subjects with clinically meaningful improvement at Week 48		n	4	0
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful improvement at Week 48 (observed case)		%	4/34 (11.8%)	0/18 (0.0%)
		RR (95% CI)[a]		. (NE, NE)	
		p-value [a]		NE	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects who completed the SF-36 assessment at baseline/screening and at least one post-baseline/screening assessment visit. Completion of SF-36 at a given visit is defined as greater than or equal to 50% of all items being answered (i.e., >18 items of the 36 items or a non-missing total score). Clinically meaningful improvement is defined as a change from baseline ≥ 9.4 for the physical component summary domain and ≥ 9.6 for the mental component summary domain. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: ...03-Team_Folder\06-Programing\YM\Programs\t_cmc_subgrp.sas
Data Source: ADSF36 Run Date: 27SEP2022

Table 14.2.19.14.1.2.1.7
SF-36 Physical Component Summary – Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Improvement
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics		Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Baseline liver iron content: >15 mg/g dry weight	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 48		N	55	20
	Number of subjects with clinically meaningful improvement at Week 48		n	4	1
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful improvement at Week 48 (observed case)		%	4/55 (7.3%)	1/20 (5.0%)
		RR (95% CI)[a]		1.45 (0.17, 12.25)	
		p-value [a]		0.7303	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects who completed the SF-36 assessment at baseline/screening and at least one post-baseline/screening assessment visit. Completion of SF-36 at a given visit is defined as greater than or equal to 50% of all items being answered (i.e., >18 items of the 36 items or a non-missing total score). Clinically meaningful improvement is defined as a change from baseline ≥ 9.4 for the physical component summary domain and ≥ 9.6 for the mental component summary domain. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: ...03-Team_Folder\06-Programing\YM\Programs\t_cmc_subgrp.sas
Data Source: ADSF36 Run Date: 27SEP2022

Celgene Corporation Cutoff Date: 05JAN2021
Protocol: ACE-536-B-THAL-001 Page 5 of 5

Table 14.2.19.14.1.2.1.7
SF-36 Physical Component Summary - 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]	0.7353	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects who completed the SF-36 assessment at baseline/screening and at least one post-baseline/screening assessment visit. Completion of SF-36 at a given visit is defined as greater than or equal to 50% of all items being answered (i.e., >18 items of the 36 items or a non-missing total score). Clinically meaningful improvement is defined as a change from baseline ≥ 9.4 for the physical component summary domain and ≥ 9.6 for the mental component summary domain. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: ...03-Team_Folder\06-Programing\YM\Programs\t_cmc_subgrp.sas
Data Source: ADSF36 Run Date: 27SEP2022

Celgene Corporation Cutoff Date: 05JAN2021
Protocol: ACE-536-B-THAL-001

Table 14.2.19.14.1.2.2.7
SF-36 Mental Component Summary – Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Improvement
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics		Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Baseline liver iron content: ≤3 mg/g dry weight	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 48		N	58	31
	Number of subjects with clinically meaningful improvement at Week 48		n	4	0
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful improvement at Week 48 (observed case)		%	4/58 (6.9%)	0/31 (0.0%)
		RR (95% CI)[a]		. (NE, NE)	
		p-value [a]		NE	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects who completed the SF-36 assessment at baseline/screening and at least one post-baseline/screening assessment visit. Completion of SF-36 at a given visit is defined as greater than or equal to 50% of all items being answered (i.e., >18 items of the 36 items or a non-missing total score). Clinically meaningful improvement is defined as a change from baseline ≥ 9.4 for the physical component summary domain and ≥ 9.6 for the mental component summary domain. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: ...03-Team_Folder\06-Programing\YM\Programs\t_cmc_subgrp.sas
Data Source: ADSF36 Run Date: 27SEP2022

Table 14.2.19.14.1.2.2.7
SF-36 Mental Component Summary – Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Improvement
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics		Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Baseline liver iron content: >3-≤7 mg/g dry weight	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 48		N	36	22
	Number of subjects with clinically meaningful improvement at Week 48		n	2	1
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful improvement at Week 48 (observed case)		%	2/36 (5.6%)	1/22 (4.5%)
		RR (95% CI)[a]		1.22 (0.12, 12.70)	
		p-value [a]		0.8666	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects who completed the SF-36 assessment at baseline/screening and at least one post-baseline/screening assessment visit. Completion of SF-36 at a given visit is defined as greater than or equal to 50% of all items being answered (i.e., >18 items of the 36 items or a non-missing total score). Clinically meaningful improvement is defined as a change from baseline ≥ 9.4 for the physical component summary domain and ≥ 9.6 for the mental component summary domain. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: ...03-Team_Folder\06-Programing\YM\Programs\t_cmc_subgrp.sas
Data Source: ADSF36 Run Date: 27SEP2022

Table 14.2.19.14.1.2.2.7
SF-36 Mental Component Summary – Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Improvement
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics		Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Baseline liver iron content: >7-≤15 mg/g dry weight	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 48		N	34	18
	Number of subjects with clinically meaningful improvement at Week 48		n	3	3
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful improvement at Week 48 (observed case)		%	3/34 (8.8%)	3/18 (16.7%)
		RR (95% CI)[a]		0.53 (0.12, 2.36)	
		p-value [a]		0.4044	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects who completed the SF-36 assessment at baseline/screening and at least one post-baseline/screening assessment visit. Completion of SF-36 at a given visit is defined as greater than or equal to 50% of all items being answered (i.e., >18 items of the 36 items or a non-missing total score). Clinically meaningful improvement is defined as a change from baseline ≥ 9.4 for the physical component summary domain and ≥ 9.6 for the mental component summary domain. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: ...03-Team_Folder\06-Programing\YM\Programs\t_cmc_subgrp.sas
Data Source: ADSF36 Run Date: 27SEP2022

Table 14.2.19.14.1.2.2.7
SF-36 Mental Component Summary – Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Improvement
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics		Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Baseline liver iron content: >15 mg/g dry weight	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 48		N	55	20
	Number of subjects with clinically meaningful improvement at Week 48		n	8	3
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful improvement at Week 48 (observed case)		%	8/55 (14.5%)	3/20 (15.0%)
		RR (95% CI)[a]		0.97 (0.29, 3.30)	
		p-value [a]		0.9607	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects who completed the SF-36 assessment at baseline/screening and at least one post-baseline/screening assessment visit. Completion of SF-36 at a given visit is defined as greater than or equal to 50% of all items being answered (i.e., >18 items of the 36 items or a non-missing total score). Clinically meaningful improvement is defined as a change from baseline ≥ 9.4 for the physical component summary domain and ≥ 9.6 for the mental component summary domain. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: ...03-Team_Folder\06-Programing\YM\Programs\t_cmc_subgrp.sas
Data Source: ADSF36 Run Date: 27SEP2022

Celgene Corporation Cutoff Date: 05JAN2021
Protocol: ACE-536-B-THAL-001 Page 5 of 5

Table 14.2.19.14.1.2.2.7
SF-36 Mental Component Summary – 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]	0.7740	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects who completed the SF-36 assessment at baseline/screening and at least one post-baseline/screening assessment visit. Completion of SF-36 at a given visit is defined as greater than or equal to 50% of all items being answered (i.e., >18 items of the 36 items or a non-missing total score). Clinically meaningful improvement is defined as a change from baseline ≥ 9.4 for the physical component summary domain and ≥ 9.6 for the mental component summary domain. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: ...03-Team_Folder\06-Programing\YM\Programs\t_cmc_subgrp.sas
Data Source: ADSF36 Run Date: 27SEP2022

Celgene Corporation Cutoff Date: 05JAN2021
Protocol: ACE-536-B-THAL-001 Page 1 of 3

Table 14.2.19.14.1.2.1.8
SF-36 Physical Component Summary – Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Improvement
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics		Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Baseline transfusion burden: ≤6 units/12 weeks	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 48		N	95	45
	Number of subjects with clinically meaningful improvement at Week 48		n	10	3
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful improvement at Week 48 (observed case)		%	10/95 (10.5%)	3/45 (6.7%)
		RR (95% CI)[a]		1.58 (0.46, 5.46)	
		p-value [a]		0.4705	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects who completed the SF-36 assessment at baseline/screening and at least one post-baseline/screening assessment visit. Completion of SF-36 at a given visit is defined as greater than or equal to 50% of all items being answered (i.e., >18 items of the 36 items or a non-missing total score). Clinically meaningful improvement is defined as a change from baseline ≥ 9.4 for the physical component summary domain and ≥ 9.6 for the mental component summary domain. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: ...03-Team_Folder\06-Programing\YM\Programs\t_cmc_subgrp.sas
Data Source: ADSF36 Run Date: 27SEP2022

Table 14.2.19.14.1.2.1.8
SF-36 Physical Component Summary – Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Improvement
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics		Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Baseline transfusion burden: >6 units/12 weeks	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 48		N	88	46
	Number of subjects with clinically meaningful improvement at Week 48		n	2	2
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful improvement at Week 48 (observed case)		%	2/88 (2.3%)	2/46 (4.3%)
		RR (95% CI)[a]		0.52 (0.08, 3.59)	
		p-value [a]		0.5094	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects who completed the SF-36 assessment at baseline/screening and at least one post-baseline/screening assessment visit. Completion of SF-36 at a given visit is defined as greater than or equal to 50% of all items being answered (i.e., >18 items of the 36 items or a non-missing total score). Clinically meaningful improvement is defined as a change from baseline ≥ 9.4 for the physical component summary domain and ≥ 9.6 for the mental component summary domain. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: ...03-Team_Folder\06-Programing\YM\Programs\t_cmc_subgrp.sas
Data Source: ADSF36 Run Date: 27SEP2022

Celgene Corporation Cutoff Date: 05JAN2021
Protocol: ACE-536-B-THAL-001 Page 3 of 3

Table 14.2.19.14.1.2.1.8
SF-36 Physical Component Summary - 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]	0.3445	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects who completed the SF-36 assessment at baseline/screening and at least one post-baseline/screening assessment visit. Completion of SF-36 at a given visit is defined as greater than or equal to 50% of all items being answered (i.e., >18 items of the 36 items or a non-missing total score). Clinically meaningful improvement is defined as a change from baseline ≥ 9.4 for the physical component summary domain and ≥ 9.6 for the mental component summary domain. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: ...03-Team_Folder\06-Programing\YM\Programs\t_cmc_subgrp.sas
Data Source: ADSF36 Run Date: 27SEP2022

Celgene Corporation Cutoff Date: 05JAN2021
Protocol: ACE-536-B-THAL-001 Page 1 of 3

Table 14.2.19.14.1.2.2.8
SF-36 Mental Component Summary – Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Improvement
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics		Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Baseline transfusion burden: ≤6 units/12 weeks	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 48		N	95	45
	Number of subjects with clinically meaningful improvement at Week 48		n	11	1
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful improvement at Week 48 (observed case)		%	11/95 (11.6%)	1/45 (2.2%)
		RR (95% CI)[a]		5.21 (0.69, 39.13)	
		p-value [a]		0.1086	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects who completed the SF-36 assessment at baseline/screening and at least one post-baseline/screening assessment visit. Completion of SF-36 at a given visit is defined as greater than or equal to 50% of all items being answered (i.e., >18 items of the 36 items or a non-missing total score). Clinically meaningful improvement is defined as a change from baseline ≥ 9.4 for the physical component summary domain and ≥ 9.6 for the mental component summary domain. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: ...03-Team_Folder\06-Programing\YM\Programs\t_cmc_subgrp.sas
Data Source: ADSF36 Run Date: 27SEP2022

Table 14.2.19.14.1.2.2.8
SF-36 Mental Component Summary – Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Improvement
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics		Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Baseline transfusion burden: >6 units/12 weeks	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 48		N	88	46
	Number of subjects with clinically meaningful improvement at Week 48		n	6	6
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful improvement at Week 48 (observed case)		%	6/88 (6.8%)	6/46 (13.0%)
		RR (95% CI)[a]		0.52 (0.18, 1.53)	
		p-value [a]		0.2365	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects who completed the SF-36 assessment at baseline/screening and at least one post-baseline/screening assessment visit. Completion of SF-36 at a given visit is defined as greater than or equal to 50% of all items being answered (i.e., >18 items of the 36 items or a non-missing total score). Clinically meaningful improvement is defined as a change from baseline ≥ 9.4 for the physical component summary domain and ≥ 9.6 for the mental component summary domain. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: ...03-Team_Folder\06-Programing\YM\Programs\t_cmc_subgrp.sas
Data Source: ADSF36 Run Date: 27SEP2022

Celgene Corporation Cutoff Date: 05JAN2021
Protocol: ACE-536-B-THAL-001 Page 3 of 3

Table 14.2.19.14.1.2.2.8
SF-36 Mental Component Summary – 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]	0.0485	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects who completed the SF-36 assessment at baseline/screening and at least one post-baseline/screening assessment visit. Completion of SF-36 at a given visit is defined as greater than or equal to 50% of all items being answered (i.e., >18 items of the 36 items or a non-missing total score). Clinically meaningful improvement is defined as a change from baseline ≥ 9.4 for the physical component summary domain and ≥ 9.6 for the mental component summary domain. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: ...03-Team_Folder\06-Programing\YM\Programs\t_cmc_subgrp.sas
Data Source: ADSF36 Run Date: 27SEP2022

Celgene Corporation Cutoff Date: 05JAN2021
Protocol: ACE-536-B-THAL-001 Page 1 of 4

Table 14.2.19.14.2.2.1.1
SF-36 Physical Component Summary – Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Worsening
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics		Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Geographic region: North America and Europe	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 48		N	76	41
	Number of subjects with clinically meaningful worsening at Week 48		n	9	3
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful worsening at Week 48 (observed case)		%	9/76 (11.8%)	3/41 (7.3%)
		RR (95% CI)[a]		1.62 (0.46, 5.65)	
		p-value [a]		0.4504	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects who completed the SF-36 assessment at baseline/screening and at least one post-baseline/screening assessment visit. Completion of SF-36 at a given visit is defined as greater than or equal to 50% of all items being answered (i.e., >18 items of the 36 items or a non-missing total score). Clinically meaningful worsening is defined as a change from baseline ≤ -9.4 for the physical component summary domain and ≤ -9.6 for the mental component summary domain. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: ...03-Team_Folder\06-Programing\YM\Programs\t_cmc_subgrp.sas
Data Source: ADSF36 Run Date: 27SEP2022

Table 14.2.19.14.2.2.1.1
SF-36 Physical Component Summary – Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Worsening
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics		Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Geographic region: Middle East and North Africa	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 48		N	43	21
	Number of subjects with clinically meaningful worsening at Week 48		n	5	0
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful worsening at Week 48 (observed case)		%	5/43 (11.6%)	0/21 (0.0%)
		RR (95% CI)[a]		. (NE, NE)	
		p-value [a]		NE	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects who completed the SF-36 assessment at baseline/screening and at least one post-baseline/screening assessment visit. Completion of SF-36 at a given visit is defined as greater than or equal to 50% of all items being answered (i.e., >18 items of the 36 items or a non-missing total score). Clinically meaningful worsening is defined as a change from baseline ≤ -9.4 for the physical component summary domain and ≤ -9.6 for the mental component summary domain. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: ...03-Team_Folder\06-Programing\YM\Programs\t_cmc_subgrp.sas
Data Source: ADSF36 Run Date: 27SEP2022

Table 14.2.19.14.2.2.1.1
SF-36 Physical Component Summary – Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Worsening
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics		Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Geographic region: Asia-Pacific	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 48		N	64	29
	Number of subjects with clinically meaningful worsening at Week 48		n	6	2
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful worsening at Week 48 (observed case)		%	6/64 (9.4%)	2/29 (6.9%)
		RR (95% CI)[a]		1.36 (0.29, 6.33)	
		p-value [a]		0.6958	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects who completed the SF-36 assessment at baseline/screening and at least one post-baseline/screening assessment visit. Completion of SF-36 at a given visit is defined as greater than or equal to 50% of all items being answered (i.e., >18 items of the 36 items or a non-missing total score). Clinically meaningful worsening is defined as a change from baseline ≤ -9.4 for the physical component summary domain and ≤ -9.6 for the mental component summary domain. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: ...03-Team_Folder\06-Programing\YM\Programs\t_cmc_subgrp.sas
Data Source: ADSF36 Run Date: 27SEP2022

Celgene Corporation Cutoff Date: 05JAN2021
Protocol: ACE-536-B-THAL-001 Page 4 of 4

Table 14.2.19.14.2.2.1.1
SF-36 Physical Component Summary – 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]	0.8631	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects who completed the SF-36 assessment at baseline/screening and at least one post-baseline/screening assessment visit. Completion of SF-36 at a given visit is defined as greater than or equal to 50% of all items being answered (i.e., >18 items of the 36 items or a non-missing total score). Clinically meaningful worsening is defined as a change from baseline ≤ -9.4 for the physical component summary domain and ≤ -9.6 for the mental component summary domain. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: ...03-Team_Folder\06-Programing\YM\Programs\t_cmc_subgrp.sas
Data Source: ADSF36 Run Date: 27SEP2022

Celgene Corporation Cutoff Date: 05JAN2021
Protocol: ACE-536-B-THAL-001

Table 14.2.19.14.2.2.2.1
SF-36 Mental Component Summary - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Worsening
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics		Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Geographic region: North America and Europe	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 48		N	76	41
	Number of subjects with clinically meaningful worsening at Week 48		n	4	5
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful worsening at Week 48 (observed case)		%	4/76 (5.3%)	5/41 (12.2%)
		RR (95% CI)[a]		0.43 (0.12, 1.52)	
		p-value [a]		0.1907	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects who completed the SF-36 assessment at baseline/screening and at least one post-baseline/screening assessment visit. Completion of SF-36 at a given visit is defined as greater than or equal to 50% of all items being answered (i.e., >18 items of the 36 items or a non-missing total score). Clinically meaningful worsening is defined as a change from baseline ≤ -9.4 for the physical component summary domain and ≤ -9.6 for the mental component summary domain. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: ...03-Team_Folder\06-Programing\YM\Programs\t_cmc_subgrp.sas
Data Source: ADSF36 Run Date: 27SEP2022

Table 14.2.19.14.2.2.2.1
SF-36 Mental Component Summary – Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Worsening
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics		Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Geographic region: Middle East and North Africa	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 48		N	43	21
	Number of subjects with clinically meaningful worsening at Week 48		n	10	3
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful worsening at Week 48 (observed case)		%	10/43 (23.3%)	3/21 (14.3%)
		RR (95% CI)[a]		1.63 (0.50, 5.30)	
		p-value [a]		0.4183	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects who completed the SF-36 assessment at baseline/screening and at least one post-baseline/screening assessment visit. Completion of SF-36 at a given visit is defined as greater than or equal to 50% of all items being answered (i.e., >18 items of the 36 items or a non-missing total score). Clinically meaningful worsening is defined as a change from baseline ≤ -9.4 for the physical component summary domain and ≤ -9.6 for the mental component summary domain. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: ...03-Team_Folder\06-Programing\YM\Programs\t_cmc_subgrp.sas
Data Source: ADSF36 Run Date: 27SEP2022

Celgene Corporation Cutoff Date: 05JAN2021
Protocol: ACE-536-B-THAL-001 Page 3 of 4

Table 14.2.19.14.2.2.2.1
SF-36 Mental Component Summary – Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Worsening
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics		Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Geographic region: Asia-Pacific	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 48		N	64	29
	Number of subjects with clinically meaningful worsening at Week 48		n	9	4
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful worsening at Week 48 (observed case)		%	9/64 (14.1%)	4/29 (13.8%)
		RR (95% CI)[a]		1.02 (0.34, 3.04)	
		p-value [a]		0.9723	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects who completed the SF-36 assessment at baseline/screening and at least one post-baseline/screening assessment visit. Completion of SF-36 at a given visit is defined as greater than or equal to 50% of all items being answered (i.e., >18 items of the 36 items or a non-missing total score). Clinically meaningful worsening is defined as a change from baseline ≤ -9.4 for the physical component summary domain and ≤ -9.6 for the mental component summary domain. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: ...03-Team_Folder\06-Programing\YM\Programs\t_cmc_subgrp.sas
Data Source: ADSF36 Run Date: 27SEP2022

Celgene Corporation Cutoff Date: 05JAN2021
Protocol: ACE-536-B-THAL-001 Page 4 of 4

Table 14.2.19.14.2.2.2.1
SF-36 Mental Component Summary – 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]	0.3133	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects who completed the SF-36 assessment at baseline/screening and at least one post-baseline/screening assessment visit. Completion of SF-36 at a given visit is defined as greater than or equal to 50% of all items being answered (i.e., >18 items of the 36 items or a non-missing total score). Clinically meaningful worsening is defined as a change from baseline ≤ -9.4 for the physical component summary domain and ≤ -9.6 for the mental component summary domain. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: ...03-Team_Folder\06-Programing\YM\Programs\t_cmc_subgrp.sas
Data Source: ADSF36 Run Date: 27SEP2022

Celgene Corporation Cutoff Date: 05JAN2021
Protocol: ACE-536-B-THAL-001 Page 1 of 3

Table 14.2.19.14.2.2.1.2
SF-36 Physical Component Summary – Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Worsening
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics		Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Age: ≤32	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 48		N	106	54
	Number of subjects with clinically meaningful worsening at Week 48		n	6	4
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful worsening at Week 48 (observed case)		%	6/106 (5.7%)	4/54 (7.4%)
		RR (95% CI)[a]		0.76 (0.23, 2.59)	
		p-value [a]		0.6661	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects who completed the SF-36 assessment at baseline/screening and at least one post-baseline/screening assessment visit. Completion of SF-36 at a given visit is defined as greater than or equal to 50% of all items being answered (i.e., >18 items of the 36 items or a non-missing total score). Clinically meaningful worsening is defined as a change from baseline ≤ -9.4 for the physical component summary domain and ≤ -9.6 for the mental component summary domain. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: ...03-Team_Folder\06-Programing\YM\Programs\t_cmc_subgrp.sas
Data Source: ADSF36 Run Date: 27SEP2022

Table 14.2.19.14.2.2.1.2
SF-36 Physical Component Summary – Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Worsening
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics		Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Age: >32	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 48		N	77	37
	Number of subjects with clinically meaningful worsening at Week 48		n	14	1
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful worsening at Week 48 (observed case)		%	14/77 (18.2%)	1/37 (2.7%)
		RR (95% CI)[a]		6.73 (0.92, 49.24)	
		p-value [a]		0.0605	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects who completed the SF-36 assessment at baseline/screening and at least one post-baseline/screening assessment visit. Completion of SF-36 at a given visit is defined as greater than or equal to 50% of all items being answered (i.e., >18 items of the 36 items or a non-missing total score). Clinically meaningful worsening is defined as a change from baseline ≤ -9.4 for the physical component summary domain and ≤ -9.6 for the mental component summary domain. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: ...03-Team_Folder\06-Programing\YM\Programs\t_cmc_subgrp.sas
Data Source: ADSF36 Run Date: 27SEP2022

Celgene Corporation Cutoff Date: 05JAN2021
Protocol: ACE-536-B-THAL-001 Page 3 of 3

Table 14.2.19.14.2.2.1.2
SF-36 Physical Component Summary – 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]	0.0680	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects who completed the SF-36 assessment at baseline/screening and at least one post-baseline/screening assessment visit. Completion of SF-36 at a given visit is defined as greater than or equal to 50% of all items being answered (i.e., >18 items of the 36 items or a non-missing total score). Clinically meaningful worsening is defined as a change from baseline ≤ -9.4 for the physical component summary domain and ≤ -9.6 for the mental component summary domain. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: ...03-Team_Folder\06-Programing\YM\Programs\t_cmc_subgrp.sas
Data Source: ADSF36 Run Date: 27SEP2022

Celgene Corporation Cutoff Date: 05JAN2021
Protocol: ACE-536-B-THAL-001

Table 14.2.19.14.2.2.2.2
SF-36 Mental Component Summary - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Worsening
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics		Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Age: ≤32	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 48		N	106	54
	Number of subjects with clinically meaningful worsening at Week 48		n	16	6
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful worsening at Week 48 (observed case)		%	16/106 (15.1%)	6/54 (11.1%)
		RR (95% CI)[a]		1.36 (0.56, 3.27)	
		p-value [a]		0.4946	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects who completed the SF-36 assessment at baseline/screening and at least one post-baseline/screening assessment visit. Completion of SF-36 at a given visit is defined as greater than or equal to 50% of all items being answered (i.e., >18 items of the 36 items or a non-missing total score). Clinically meaningful worsening is defined as a change from baseline ≤ -9.4 for the physical component summary domain and ≤ -9.6 for the mental component summary domain. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: ...03-Team_Folder\06-Programing\YM\Programs\t_cmc_subgrp.sas
Data Source: ADSF36 Run Date: 27SEP2022

Table 14.2.19.14.2.2.2.2
SF-36 Mental Component Summary – Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Worsening
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics		Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Age: >32	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 48		N	77	37
	Number of subjects with clinically meaningful worsening at Week 48		n	7	6
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful worsening at Week 48 (observed case)		%	7/77 (9.1%)	6/37 (16.2%)
		RR (95% CI)[a]		0.56 (0.20, 1.55)	
		p-value [a]		0.2649	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects who completed the SF-36 assessment at baseline/screening and at least one post-baseline/screening assessment visit. Completion of SF-36 at a given visit is defined as greater than or equal to 50% of all items being answered (i.e., >18 items of the 36 items or a non-missing total score). Clinically meaningful worsening is defined as a change from baseline ≤ -9.4 for the physical component summary domain and ≤ -9.6 for the mental component summary domain. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: ...03-Team_Folder\06-Programing\YM\Programs\t_cmc_subgrp.sas
Data Source: ADSF36 Run Date: 27SEP2022

Celgene Corporation Cutoff Date: 05JAN2021
Protocol: ACE-536-B-THAL-001 Page 3 of 3

Table 14.2.19.14.2.2.2.2
SF-36 Mental Component Summary - 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]	0.1970	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects who completed the SF-36 assessment at baseline/screening and at least one post-baseline/screening assessment visit. Completion of SF-36 at a given visit is defined as greater than or equal to 50% of all items being answered (i.e., >18 items of the 36 items or a non-missing total score). Clinically meaningful worsening is defined as a change from baseline ≤ -9.4 for the physical component summary domain and ≤ -9.6 for the mental component summary domain. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: ...03-Team_Folder\06-Programing\YM\Programs\t_cmc_subgrp.sas
Data Source: ADSF36 Run Date: 27SEP2022

Celgene Corporation Cutoff Date: 05JAN2021
Protocol: ACE-536-B-THAL-001 Page 1 of 3

Table 14.2.19.14.2.2.1.3
SF-36 Physical Component Summary – Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Worsening
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics		Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Splenectomy: Yes	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 48		N	106	52
	Number of subjects with clinically meaningful worsening at Week 48		n	11	0
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful worsening at Week 48 (observed case)		%	11/106 (10.4%)	0/52 (0.0%)
		RR (95% CI)[a]		. (NE, NE)	
		p-value [a]		NE	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects who completed the SF-36 assessment at baseline/screening and at least one post-baseline/screening assessment visit. Completion of SF-36 at a given visit is defined as greater than or equal to 50% of all items being answered (i.e., >18 items of the 36 items or a non-missing total score). Clinically meaningful worsening is defined as a change from baseline ≤ -9.4 for the physical component summary domain and ≤ -9.6 for the mental component summary domain. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: ...03-Team_Folder\06-Programing\YM\Programs\t_cmc_subgrp.sas
Data Source: ADSF36 Run Date: 27SEP2022

Table 14.2.19.14.2.2.1.3
SF-36 Physical Component Summary – Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Worsening
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics		Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Splenectomy: No	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 48		N	77	39
	Number of subjects with clinically meaningful worsening at Week 48		n	9	5
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful worsening at Week 48 (observed case)		%	9/77 (11.7%)	5/39 (12.8%)
		RR (95% CI)[a]		0.91 (0.33, 2.54)	
		p-value [a]		0.8594	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects who completed the SF-36 assessment at baseline/screening and at least one post-baseline/screening assessment visit. Completion of SF-36 at a given visit is defined as greater than or equal to 50% of all items being answered (i.e., >18 items of the 36 items or a non-missing total score). Clinically meaningful worsening is defined as a change from baseline ≤ -9.4 for the physical component summary domain and ≤ -9.6 for the mental component summary domain. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: ...03-Team_Folder\06-Programing\YM\Programs\t_cmc_subgrp.sas
Data Source: ADSF36 Run Date: 27SEP2022

Celgene Corporation Cutoff Date: 05JAN2021
Protocol: ACE-536-B-THAL-001 Page 3 of 3

Table 14.2.19.14.2.2.1.3
SF-36 Physical Component Summary – 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 who completed the SF-36 assessment at baseline/screening and at least one post-baseline/screening assessment visit. Completion of SF-36 at a given visit is defined as greater than or equal to 50% of all items being answered (i.e., >18 items of the 36 items or a non-missing total score). Clinically meaningful worsening is defined as a change from baseline ≤ -9.4 for the physical component summary domain and ≤ -9.6 for the mental component summary domain. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: ...03-Team_Folder\06-Programing\YM\Programs\t_cmc_subgrp.sas
Data Source: ADSF36 Run Date: 27SEP2022

Celgene Corporation Cutoff Date: 05JAN2021
Protocol: ACE-536-B-THAL-001

Table 14.2.19.14.2.2.2.3
SF-36 Mental Component Summary – Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Worsening
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics		Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Splenectomy: Yes	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 48		N	106	52
	Number of subjects with clinically meaningful worsening at Week 48		n	11	7
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful worsening at Week 48 (observed case)		%	11/106 (10.4%)	7/52 (13.5%)
		RR (95% CI)[a]		0.77 (0.32, 1.87)	
		p-value [a]		0.5656	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects who completed the SF-36 assessment at baseline/screening and at least one post-baseline/screening assessment visit. Completion of SF-36 at a given visit is defined as greater than or equal to 50% of all items being answered (i.e., >18 items of the 36 items or a non-missing total score). Clinically meaningful worsening is defined as a change from baseline ≤ -9.4 for the physical component summary domain and ≤ -9.6 for the mental component summary domain. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: ...03-Team_Folder\06-Programing\YM\Programs\t_cmc_subgrp.sas
Data Source: ADSF36 Run Date: 27SEP2022

Celgene Corporation Cutoff Date: 05JAN2021
Protocol: ACE-536-B-THAL-001 Page 2 of 3

Table 14.2.19.14.2.2.2.3
SF-36 Mental Component Summary – Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Worsening
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics		Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Splenectomy: No	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 48		N	77	39
	Number of subjects with clinically meaningful worsening at Week 48		n	12	5
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful worsening at Week 48 (observed case)		%	12/77 (15.6%)	5/39 (12.8%)
		RR (95% CI)[a]		1.22 (0.46, 3.21)	
		p-value [a]		0.6931	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects who completed the SF-36 assessment at baseline/screening and at least one post-baseline/screening assessment visit. Completion of SF-36 at a given visit is defined as greater than or equal to 50% of all items being answered (i.e., >18 items of the 36 items or a non-missing total score). Clinically meaningful worsening is defined as a change from baseline ≤ -9.4 for the physical component summary domain and ≤ -9.6 for the mental component summary domain. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: ...03-Team_Folder\06-Programing\YM\Programs\t_cmc_subgrp.sas
Data Source: ADSF36 Run Date: 27SEP2022

Celgene Corporation Cutoff Date: 05JAN2021
Protocol: ACE-536-B-THAL-001 Page 3 of 3

Table 14.2.19.14.2.2.2.3
SF-36 Mental Component Summary – 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]	0.4971	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects who completed the SF-36 assessment at baseline/screening and at least one post-baseline/screening assessment visit. Completion of SF-36 at a given visit is defined as greater than or equal to 50% of all items being answered (i.e., >18 items of the 36 items or a non-missing total score). Clinically meaningful worsening is defined as a change from baseline ≤ -9.4 for the physical component summary domain and ≤ -9.6 for the mental component summary domain. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: ...03-Team_Folder\06-Programing\YM\Programs\t_cmc_subgrp.sas
Data Source: ADSF36 Run Date: 27SEP2022

Celgene Corporation Cutoff Date: 05JAN2021
Protocol: ACE-536-B-THAL-001 Page 1 of 3

Table 14.2.19.14.2.2.1.4
SF-36 Physical Component Summary – Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Worsening
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics		Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Sex: Male	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 48		N	77	40
	Number of subjects with clinically meaningful worsening at Week 48		n	10	2
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful worsening at Week 48 (observed case)		%	10/77 (13.0%)	2/40 (5.0%)
		RR (95% CI)[a]		2.60 (0.60, 11.29)	
		p-value [a]		0.2029	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects who completed the SF-36 assessment at baseline/screening and at least one post-baseline/screening assessment visit. Completion of SF-36 at a given visit is defined as greater than or equal to 50% of all items being answered (i.e., >18 items of the 36 items or a non-missing total score). Clinically meaningful worsening is defined as a change from baseline ≤ -9.4 for the physical component summary domain and ≤ -9.6 for the mental component summary domain. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: ...03-Team_Folder\06-Programing\YM\Programs\t_cmc_subgrp.sas
Data Source: ADSF36 Run Date: 27SEP2022

Table 14.2.19.14.2.2.1.4
SF-36 Physical Component Summary – Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Worsening
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics		Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Sex: Female	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 48		N	106	51
	Number of subjects with clinically meaningful worsening at Week 48		n	10	3
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful worsening at Week 48 (observed case)		%	10/106 (9.4%)	3/51 (5.9%)
		RR (95% CI)[a]		1.60 (0.46, 5.58)	
		p-value [a]		0.4575	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects who completed the SF-36 assessment at baseline/screening and at least one post-baseline/screening assessment visit. Completion of SF-36 at a given visit is defined as greater than or equal to 50% of all items being answered (i.e., >18 items of the 36 items or a non-missing total score). Clinically meaningful worsening is defined as a change from baseline ≤ -9.4 for the physical component summary domain and ≤ -9.6 for the mental component summary domain. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: ...03-Team_Folder\06-Programing\YM\Programs\t_cmc_subgrp.sas
Data Source: ADSF36 Run Date: 27SEP2022

Celgene Corporation Cutoff Date: 05JAN2021
Protocol: ACE-536-B-THAL-001 Page 3 of 3

Table 14.2.19.14.2.2.1.4
SF-36 Physical Component Summary – 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]	0.6238	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects who completed the SF-36 assessment at baseline/screening and at least one post-baseline/screening assessment visit. Completion of SF-36 at a given visit is defined as greater than or equal to 50% of all items being answered (i.e., >18 items of the 36 items or a non-missing total score). Clinically meaningful worsening is defined as a change from baseline ≤ -9.4 for the physical component summary domain and ≤ -9.6 for the mental component summary domain. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: ...03-Team_Folder\06-Programing\YM\Programs\t_cmc_subgrp.sas
Data Source: ADSF36 Run Date: 27SEP2022

Celgene Corporation Cutoff Date: 05JAN2021
Protocol: ACE-536-B-THAL-001

Table 14.2.19.14.2.2.2.4
SF-36 Mental Component Summary – Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Worsening
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics		Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Sex: Male	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 48		N	77	40
	Number of subjects with clinically meaningful worsening at Week 48		n	8	5
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful worsening at Week 48 (observed case)		%	8/77 (10.4%)	5/40 (12.5%)
		RR (95% CI)[a]		0.83 (0.29, 2.38)	
		p-value [a]		0.7300	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects who completed the SF-36 assessment at baseline/screening and at least one post-baseline/screening assessment visit. Completion of SF-36 at a given visit is defined as greater than or equal to 50% of all items being answered (i.e., >18 items of the 36 items or a non-missing total score). Clinically meaningful worsening is defined as a change from baseline ≤ -9.4 for the physical component summary domain and ≤ -9.6 for the mental component summary domain. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: ...03-Team_Folder\06-Programing\YM\Programs\t_cmc_subgrp.sas
Data Source: ADSF36 Run Date: 27SEP2022

Table 14.2.19.14.2.2.2.4
SF-36 Mental Component Summary – Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Worsening
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics		Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Sex: Female	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 48		N	106	51
	Number of subjects with clinically meaningful worsening at Week 48		n	15	7
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful worsening at Week 48 (observed case)		%	15/106 (14.2%)	7/51 (13.7%)
		RR (95% CI)[a]		1.03 (0.45, 2.37)	
		p-value [a]		0.9427	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects who completed the SF-36 assessment at baseline/screening and at least one post-baseline/screening assessment visit. Completion of SF-36 at a given visit is defined as greater than or equal to 50% of all items being answered (i.e., >18 items of the 36 items or a non-missing total score). Clinically meaningful worsening is defined as a change from baseline ≤ -9.4 for the physical component summary domain and ≤ -9.6 for the mental component summary domain. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: ...03-Team_Folder\06-Programing\YM\Programs\t_cmc_subgrp.sas
Data Source: ADSF36 Run Date: 27SEP2022

Celgene Corporation Cutoff Date: 05JAN2021
Protocol: ACE-536-B-THAL-001 Page 3 of 3

Table 14.2.19.14.2.2.2.4
SF-36 Mental Component Summary – 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]	0.7527	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects who completed the SF-36 assessment at baseline/screening and at least one post-baseline/screening assessment visit. Completion of SF-36 at a given visit is defined as greater than or equal to 50% of all items being answered (i.e., >18 items of the 36 items or a non-missing total score). Clinically meaningful worsening is defined as a change from baseline ≤ -9.4 for the physical component summary domain and ≤ -9.6 for the mental component summary domain. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: ...03-Team_Folder\06-Programing\YM\Programs\t_cmc_subgrp.sas
Data Source: ADSF36 Run Date: 27SEP2022

Celgene Corporation Cutoff Date: 05JAN2021
Protocol: ACE-536-B-THAL-001 Page 1 of 3

Table 14.2.19.14.2.2.1.5
SF-36 Physical Component Summary – Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Worsening
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics		Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Beta-thalassemia gene mutation grouping: B0/B0	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 48		N	55	29
	Number of subjects with clinically meaningful worsening at Week 48		n	5	1
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful worsening at Week 48 (observed case)		%	5/55 (9.1%)	1/29 (3.4%)
		RR (95% CI)[a]		2.64 (0.32, 21.52)	
		p-value [a]		0.3655	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects who completed the SF-36 assessment at baseline/screening and at least one post-baseline/screening assessment visit. Completion of SF-36 at a given visit is defined as greater than or equal to 50% of all items being answered (i.e., >18 items of the 36 items or a non-missing total score). Clinically meaningful worsening is defined as a change from baseline ≤ -9.4 for the physical component summary domain and ≤ -9.6 for the mental component summary domain. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: ...03-Team_Folder\06-Programing\YM\Programs\t_cmc_subgrp.sas
Data Source: ADSF36 Run Date: 27SEP2022

Table 14.2.19.14.2.2.1.5
SF-36 Physical Component Summary – Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Worsening
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics		Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Beta-thalassemia gene mutation grouping: Non-B0/B0	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 48		N	128	62
	Number of subjects with clinically meaningful worsening at Week 48		n	15	4
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful worsening at Week 48 (observed case)		%	15/128 (11.7%)	4/62 (6.5%)
		RR (95% CI)[a]		1.82 (0.63, 5.25)	
		p-value [a]		0.2700	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects who completed the SF-36 assessment at baseline/screening and at least one post-baseline/screening assessment visit. Completion of SF-36 at a given visit is defined as greater than or equal to 50% of all items being answered (i.e., >18 items of the 36 items or a non-missing total score). Clinically meaningful worsening is defined as a change from baseline ≤ -9.4 for the physical component summary domain and ≤ -9.6 for the mental component summary domain. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: ...03-Team_Folder\06-Programing\YM\Programs\t_cmc_subgrp.sas
Data Source: ADSF36 Run Date: 27SEP2022

Celgene Corporation Cutoff Date: 05JAN2021
Protocol: ACE-536-B-THAL-001 Page 3 of 3

Table 14.2.19.14.2.2.1.5
SF-36 Physical Component Summary – 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]	0.7562	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects who completed the SF-36 assessment at baseline/screening and at least one post-baseline/screening assessment visit. Completion of SF-36 at a given visit is defined as greater than or equal to 50% of all items being answered (i.e., >18 items of the 36 items or a non-missing total score). Clinically meaningful worsening is defined as a change from baseline ≤ -9.4 for the physical component summary domain and ≤ -9.6 for the mental component summary domain. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: ...03-Team_Folder\06-Programing\YM\Programs\t_cmc_subgrp.sas
Data Source: ADSF36 Run Date: 27SEP2022

Celgene Corporation Cutoff Date: 05JAN2021
Protocol: ACE-536-B-THAL-001

Table 14.2.19.14.2.2.2.5
SF-36 Mental Component Summary - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Worsening
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics		Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Beta-thalassemia gene mutation grouping: B0/B0	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 48		N	55	29
	Number of subjects with clinically meaningful worsening at Week 48		n	8	5
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful worsening at Week 48 (observed case)		%	8/55 (14.5%)	5/29 (17.2%)
		RR (95% CI)[a]		0.84 (0.30, 2.35)	
		p-value [a]		0.7446	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects who completed the SF-36 assessment at baseline/screening and at least one post-baseline/screening assessment visit. Completion of SF-36 at a given visit is defined as greater than or equal to 50% of all items being answered (i.e., >18 items of the 36 items or a non-missing total score). Clinically meaningful worsening is defined as a change from baseline ≤ -9.4 for the physical component summary domain and ≤ -9.6 for the mental component summary domain. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: ...03-Team_Folder\06-Programing\YM\Programs\t_cmc_subgrp.sas
Data Source: ADSF36 Run Date: 27SEP2022

Table 14.2.19.14.2.2.5
SF-36 Mental Component Summary – Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Worsening
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics		Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Beta-thalassemia gene mutation grouping: Non-B0/B0	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 48		N	128	62
	Number of subjects with clinically meaningful worsening at Week 48		n	15	7
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful worsening at Week 48 (observed case)		%	15/128 (11.7%)	7/62 (11.3%)
		RR (95% CI)[a]		1.04 (0.45, 2.41)	
		p-value [a]		0.9311	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects who completed the SF-36 assessment at baseline/screening and at least one post-baseline/screening assessment visit. Completion of SF-36 at a given visit is defined as greater than or equal to 50% of all items being answered (i.e., >18 items of the 36 items or a non-missing total score). Clinically meaningful worsening is defined as a change from baseline ≤ -9.4 for the physical component summary domain and ≤ -9.6 for the mental component summary domain. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: ...03-Team_Folder\06-Programing\YM\Programs\t_cmc_subgrp.sas
Data Source: ADSF36 Run Date: 27SEP2022

Celgene Corporation Cutoff Date: 05JAN2021
Protocol: ACE-536-B-THAL-001 Page 3 of 3

Table 14.2.19.14.2.2.2.5
SF-36 Mental Component Summary – 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]	0.7594	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects who completed the SF-36 assessment at baseline/screening and at least one post-baseline/screening assessment visit. Completion of SF-36 at a given visit is defined as greater than or equal to 50% of all items being answered (i.e., >18 items of the 36 items or a non-missing total score). Clinically meaningful worsening is defined as a change from baseline ≤ -9.4 for the physical component summary domain and ≤ -9.6 for the mental component summary domain. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: ...03-Team_Folder\06-Programing\YM\Programs\t_cmc_subgrp.sas
Data Source: ADSF36 Run Date: 27SEP2022

Celgene Corporation Cutoff Date: 05JAN2021
Protocol: ACE-536-B-THAL-001 Page 1 of 3

Table 14.2.19.14.2.2.1.6
SF-36 Physical Component Summary – Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Worsening
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics		Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Mean pre-transfusion hemoglobin at baseline: <9 g/dL	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 48		N	76	43
	Number of subjects with clinically meaningful worsening at Week 48		n	7	2
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful worsening at Week 48 (observed case)		%	7/76 (9.2%)	2/43 (4.7%)
		RR (95% CI)[a]		1.98 (0.43, 9.11)	
		p-value [a]		0.3803	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects who completed the SF-36 assessment at baseline/screening and at least one post-baseline/screening assessment visit. Completion of SF-36 at a given visit is defined as greater than or equal to 50% of all items being answered (i.e., >18 items of the 36 items or a non-missing total score). Clinically meaningful worsening is defined as a change from baseline ≤ -9.4 for the physical component summary domain and ≤ -9.6 for the mental component summary domain. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: ...03-Team_Folder\06-Programing\YM\Programs\t_cmc_subgrp.sas
Data Source: ADSF36 Run Date: 27SEP2022

Table 14.2.19.14.2.2.1.6
SF-36 Physical Component Summary – Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Worsening
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics		Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Mean pre-transfusion hemoglobin at baseline: ≥9 g/dL	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 48		N	107	48
	Number of subjects with clinically meaningful worsening at Week 48		n	13	3
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful worsening at Week 48 (observed case)		%	13/107 (12.1%)	3/48 (6.3%)
		RR (95% CI)[a]		1.94 (0.58, 6.51)	
		p-value [a]		0.2809	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects who completed the SF-36 assessment at baseline/screening and at least one post-baseline/screening assessment visit. Completion of SF-36 at a given visit is defined as greater than or equal to 50% of all items being answered (i.e., >18 items of the 36 items or a non-missing total score). Clinically meaningful worsening is defined as a change from baseline ≤ -9.4 for the physical component summary domain and ≤ -9.6 for the mental component summary domain. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: ...03-Team_Folder\06-Programing\YM\Programs\t_cmc_subgrp.sas
Data Source: ADSF36 Run Date: 27SEP2022

Celgene Corporation Cutoff Date: 05JAN2021
Protocol: ACE-536-B-THAL-001 Page 3 of 3

Table 14.2.19.14.2.2.1.6
SF-36 Physical Component Summary – 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]	0.9851	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects who completed the SF-36 assessment at baseline/screening and at least one post-baseline/screening assessment visit. Completion of SF-36 at a given visit is defined as greater than or equal to 50% of all items being answered (i.e., >18 items of the 36 items or a non-missing total score). Clinically meaningful worsening is defined as a change from baseline ≤ -9.4 for the physical component summary domain and ≤ -9.6 for the mental component summary domain. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: ...03-Team_Folder\06-Programing\YM\Programs\t_cmc_subgrp.sas
Data Source: ADSF36 Run Date: 27SEP2022

Celgene Corporation Cutoff Date: 05JAN2021
Protocol: ACE-536-B-THAL-001 Page 1 of 3

Table 14.2.19.14.2.2.2.6
SF-36 Mental Component Summary - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Worsening
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics		Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Mean pre-transfusion hemoglobin at baseline: <9 g/dL	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 48		N	76	43
	Number of subjects with clinically meaningful worsening at Week 48		n	14	6
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful worsening at Week 48 (observed case)		%	14/76 (18.4%)	6/43 (14.0%)
		RR (95% CI)[a]		1.32 (0.55, 3.18)	
		p-value [a]		0.5362	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects who completed the SF-36 assessment at baseline/screening and at least one post-baseline/screening assessment visit. Completion of SF-36 at a given visit is defined as greater than or equal to 50% of all items being answered (i.e., >18 items of the 36 items or a non-missing total score). Clinically meaningful worsening is defined as a change from baseline ≤ -9.4 for the physical component summary domain and ≤ -9.6 for the mental component summary domain. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: ...03-Team_Folder\06-Programing\YM\Programs\t_cmc_subgrp.sas
Data Source: ADSF36 Run Date: 27SEP2022

Table 14.2.19.14.2.2.2.6
SF-36 Mental Component Summary – Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Worsening
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics		Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Mean pre-transfusion hemoglobin at baseline: ≥9 g/dL	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 48		N	107	48
	Number of subjects with clinically meaningful worsening at Week 48		n	9	6
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful worsening at Week 48 (observed case)		%	9/107 (8.4%)	6/48 (12.5%)
		RR (95% CI)[a]		0.67 (0.25, 1.78)	
		p-value [a]		0.4259	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects who completed the SF-36 assessment at baseline/screening and at least one post-baseline/screening assessment visit. Completion of SF-36 at a given visit is defined as greater than or equal to 50% of all items being answered (i.e., >18 items of the 36 items or a non-missing total score). Clinically meaningful worsening is defined as a change from baseline ≤ -9.4 for the physical component summary domain and ≤ -9.6 for the mental component summary domain. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: ...03-Team_Folder\06-Programing\YM\Programs\t_cmc_subgrp.sas
Data Source: ADSF36 Run Date: 27SEP2022

Celgene Corporation Cutoff Date: 05JAN2021
Protocol: ACE-536-B-THAL-001 Page 3 of 3

Table 14.2.19.14.2.2.2.6
SF-36 Mental Component Summary – 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]	0.3147	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects who completed the SF-36 assessment at baseline/screening and at least one post-baseline/screening assessment visit. Completion of SF-36 at a given visit is defined as greater than or equal to 50% of all items being answered (i.e., >18 items of the 36 items or a non-missing total score). Clinically meaningful worsening is defined as a change from baseline ≤ -9.4 for the physical component summary domain and ≤ -9.6 for the mental component summary domain. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: ...03-Team_Folder\06-Programing\YM\Programs\t_cmc_subgrp.sas
Data Source: ADSF36 Run Date: 27SEP2022

Table 14.2.19.14.2.2.1.7
SF-36 Physical Component Summary – Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Worsening
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics		Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Baseline liver iron content: ≤3 mg/g dry weight	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 48		N	58	31
	Number of subjects with clinically meaningful worsening at Week 48		n	9	0
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful worsening at Week 48 (observed case)		%	9/58 (15.5%)	0/31 (0.0%)
		RR (95% CI)[a]		. (NE, NE)	
		p-value [a]		NE	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects who completed the SF-36 assessment at baseline/screening and at least one post-baseline/screening assessment visit. Completion of SF-36 at a given visit is defined as greater than or equal to 50% of all items being answered (i.e., >18 items of the 36 items or a non-missing total score). Clinically meaningful worsening is defined as a change from baseline ≤ -9.4 for the physical component summary domain and ≤ -9.6 for the mental component summary domain. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: ...03-Team_Folder\06-Programing\YM\Programs\t_cmc_subgrp.sas
Data Source: ADSF36 Run Date: 27SEP2022

Table 14.2.19.14.2.2.1.7
SF-36 Physical Component Summary – Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Worsening
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics		Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Baseline liver iron content: >3-≤7 mg/g dry weight	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 48		N	36	22
	Number of subjects with clinically meaningful worsening at Week 48		n	4	1
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful worsening at Week 48 (observed case)		%	4/36 (11.1%)	1/22 (4.5%)
		RR (95% CI)[a]		2.44 (0.29, 20.49)	
		p-value [a]		0.4100	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects who completed the SF-36 assessment at baseline/screening and at least one post-baseline/screening assessment visit. Completion of SF-36 at a given visit is defined as greater than or equal to 50% of all items being answered (i.e., >18 items of the 36 items or a non-missing total score). Clinically meaningful worsening is defined as a change from baseline ≤ -9.4 for the physical component summary domain and ≤ -9.6 for the mental component summary domain. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: ...03-Team_Folder\06-Programing\YM\Programs\t_cmc_subgrp.sas
Data Source: ADSF36 Run Date: 27SEP2022

Table 14.2.19.14.2.2.1.7
SF-36 Physical Component Summary – Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Worsening
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics		Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Baseline liver iron content: >7-≤15 mg/g dry weight	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 48		N	34	18
	Number of subjects with clinically meaningful worsening at Week 48		n	2	3
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful worsening at Week 48 (observed case)		%	2/34 (5.9%)	3/18 (16.7%)
		RR (95% CI)[a]		0.35 (0.06, 1.92)	
		p-value [a]		0.2286	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects who completed the SF-36 assessment at baseline/screening and at least one post-baseline/screening assessment visit. Completion of SF-36 at a given visit is defined as greater than or equal to 50% of all items being answered (i.e., >18 items of the 36 items or a non-missing total score). Clinically meaningful worsening is defined as a change from baseline ≤ -9.4 for the physical component summary domain and ≤ -9.6 for the mental component summary domain. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: ...03-Team_Folder\06-Programing\YM\Programs\t_cmc_subgrp.sas
Data Source: ADSF36 Run Date: 27SEP2022

Table 14.2.19.14.2.2.1.7
SF-36 Physical Component Summary – Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Worsening
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics		Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Baseline liver iron content: >15 mg/g dry weight	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 48		N	55	20
	Number of subjects with clinically meaningful worsening at Week 48		n	5	1
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful worsening at Week 48 (observed case)		%	5/55 (9.1%)	1/20 (5.0%)
		RR (95% CI)[a]		1.82 (0.23, 14.63)	
		p-value [a]		0.5742	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects who completed the SF-36 assessment at baseline/screening and at least one post-baseline/screening assessment visit. Completion of SF-36 at a given visit is defined as greater than or equal to 50% of all items being answered (i.e., >18 items of the 36 items or a non-missing total score). Clinically meaningful worsening is defined as a change from baseline ≤ -9.4 for the physical component summary domain and ≤ -9.6 for the mental component summary domain. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: ...03-Team_Folder\06-Programing\YM\Programs\t_cmc_subgrp.sas
Data Source: ADSF36 Run Date: 27SEP2022

Celgene Corporation Cutoff Date: 05JAN2021
Protocol: ACE-536-B-THAL-001 Page 5 of 5

Table 14.2.19.14.2.2.1.7
SF-36 Physical Component Summary – 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]	0.2952	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects who completed the SF-36 assessment at baseline/screening and at least one post-baseline/screening assessment visit. Completion of SF-36 at a given visit is defined as greater than or equal to 50% of all items being answered (i.e., >18 items of the 36 items or a non-missing total score). Clinically meaningful worsening is defined as a change from baseline ≤ -9.4 for the physical component summary domain and ≤ -9.6 for the mental component summary domain. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: ...03-Team_Folder\06-Programing\YM\Programs\t_cmc_subgrp.sas
Data Source: ADSF36 Run Date: 27SEP2022

Celgene Corporation Cutoff Date: 05JAN2021
Protocol: ACE-536-B-THAL-001 Page 1 of 5

Table 14.2.19.14.2.2.2.7
SF-36 Mental Component Summary - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Worsening
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics		Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Baseline liver iron content: ≤3 mg/g dry weight	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 48		N	58	31
	Number of subjects with clinically meaningful worsening at Week 48		n	6	3
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful worsening at Week 48 (observed case)		%	6/58 (10.3%)	3/31 (9.7%)
		RR (95% CI)[a]		1.07 (0.29, 3.98)	
		p-value [a]		0.9209	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects who completed the SF-36 assessment at baseline/screening and at least one post-baseline/screening assessment visit. Completion of SF-36 at a given visit is defined as greater than or equal to 50% of all items being answered (i.e., >18 items of the 36 items or a non-missing total score). Clinically meaningful worsening is defined as a change from baseline ≤ -9.4 for the physical component summary domain and ≤ -9.6 for the mental component summary domain. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: ...03-Team_Folder\06-Programing\YM\Programs\t_cmc_subgrp.sas
Data Source: ADSF36 Run Date: 27SEP2022

Table 14.2.19.14.2.2.7
SF-36 Mental Component Summary – Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Worsening
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics		Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Baseline liver iron content: >3-≤7 mg/g dry weight	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 48		N	36	22
	Number of subjects with clinically meaningful worsening at Week 48		n	5	3
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful worsening at Week 48 (observed case)		%	5/36 (13.9%)	3/22 (13.6%)
		RR (95% CI)[a]		1.02 (0.27, 3.85)	
		p-value [a]		0.9784	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects who completed the SF-36 assessment at baseline/screening and at least one post-baseline/screening assessment visit. Completion of SF-36 at a given visit is defined as greater than or equal to 50% of all items being answered (i.e., >18 items of the 36 items or a non-missing total score). Clinically meaningful worsening is defined as a change from baseline ≤ -9.4 for the physical component summary domain and ≤ -9.6 for the mental component summary domain. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: ...03-Team_Folder\06-Programing\YM\Programs\t_cmc_subgrp.sas
Data Source: ADSF36 Run Date: 27SEP2022

Table 14.2.19.14.2.2.2.7
SF-36 Mental Component Summary – Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Worsening
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics		Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Baseline liver iron content: >7-≤15 mg/g dry weight	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 48		N	34	18
	Number of subjects with clinically meaningful worsening at Week 48		n	5	4
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful worsening at Week 48 (observed case)		%	5/34 (14.7%)	4/18 (22.2%)
		RR (95% CI)[a]		0.66 (0.20, 2.16)	
		p-value [a]		0.4944	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects who completed the SF-36 assessment at baseline/screening and at least one post-baseline/screening assessment visit. Completion of SF-36 at a given visit is defined as greater than or equal to 50% of all items being answered (i.e., >18 items of the 36 items or a non-missing total score). Clinically meaningful worsening is defined as a change from baseline ≤ -9.4 for the physical component summary domain and ≤ -9.6 for the mental component summary domain. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: ...03-Team_Folder\06-Programing\YM\Programs\t_cmc_subgrp.sas
Data Source: ADSF36 Run Date: 27SEP2022

Table 14.2.19.14.2.2.2.7
SF-36 Mental Component Summary – Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Worsening
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics		Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Baseline liver iron content: >15 mg/g dry weight	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 48		N	55	20
	Number of subjects with clinically meaningful worsening at Week 48		n	7	2
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful worsening at Week 48 (observed case)		%	7/55 (12.7%)	2/20 (10.0%)
		RR (95% CI)[a]		1.27 (0.29, 5.62)	
		p-value [a]		0.7504	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects who completed the SF-36 assessment at baseline/screening and at least one post-baseline/screening assessment visit. Completion of SF-36 at a given visit is defined as greater than or equal to 50% of all items being answered (i.e., >18 items of the 36 items or a non-missing total score). Clinically meaningful worsening is defined as a change from baseline ≤ -9.4 for the physical component summary domain and ≤ -9.6 for the mental component summary domain. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: ...03-Team_Folder\06-Programing\YM\Programs\t_cmc_subgrp.sas
Data Source: ADSF36 Run Date: 27SEP2022

Celgene Corporation Cutoff Date: 05JAN2021
Protocol: ACE-536-B-THAL-001 Page 5 of 5

Table 14.2.19.14.2.2.2.7
SF-36 Mental Component Summary – 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]	0.9083	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects who completed the SF-36 assessment at baseline/screening and at least one post-baseline/screening assessment visit. Completion of SF-36 at a given visit is defined as greater than or equal to 50% of all items being answered (i.e., >18 items of the 36 items or a non-missing total score). Clinically meaningful worsening is defined as a change from baseline ≤ -9.4 for the physical component summary domain and ≤ -9.6 for the mental component summary domain. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: ...03-Team_Folder\06-Programing\YM\Programs\t_cmc_subgrp.sas
Data Source: ADSF36 Run Date: 27SEP2022

Celgene Corporation Cutoff Date: 05JAN2021
Protocol: ACE-536-B-THAL-001 Page 1 of 3

Table 14.2.19.14.2.2.1.8
SF-36 Physical Component Summary – Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Worsening
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics		Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Baseline transfusion burden: ≤6 units/12 weeks	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 48		N	95	45
	Number of subjects with clinically meaningful worsening at Week 48		n	6	1
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful worsening at Week 48 (observed case)		%	6/95 (6.3%)	1/45 (2.2%)
		RR (95% CI)[a]		2.84 (0.35, 22.91)	
		p-value [a]		0.3266	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects who completed the SF-36 assessment at baseline/screening and at least one post-baseline/screening assessment visit. Completion of SF-36 at a given visit is defined as greater than or equal to 50% of all items being answered (i.e., >18 items of the 36 items or a non-missing total score). Clinically meaningful worsening is defined as a change from baseline ≤ -9.4 for the physical component summary domain and ≤ -9.6 for the mental component summary domain. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: ...03-Team_Folder\06-Programing\YM\Programs\t_cmc_subgrp.sas
Data Source: ADSF36 Run Date: 27SEP2022

Table 14.2.19.14.2.2.1.8
SF-36 Physical Component Summary – Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Worsening
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics		Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Baseline transfusion burden: >6 units/12 weeks	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 48		N	88	46
	Number of subjects with clinically meaningful worsening at Week 48		n	14	4
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful worsening at Week 48 (observed case)		%	14/88 (15.9%)	4/46 (8.7%)
		RR (95% CI)[a]		1.83 (0.64, 5.24)	
		p-value [a]		0.2606	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects who completed the SF-36 assessment at baseline/screening and at least one post-baseline/screening assessment visit. Completion of SF-36 at a given visit is defined as greater than or equal to 50% of all items being answered (i.e., >18 items of the 36 items or a non-missing total score). Clinically meaningful worsening is defined as a change from baseline ≤ -9.4 for the physical component summary domain and ≤ -9.6 for the mental component summary domain. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: ...03-Team_Folder\06-Programing\YM\Programs\t_cmc_subgrp.sas
Data Source: ADSF36 Run Date: 27SEP2022

Celgene Corporation Cutoff Date: 05JAN2021
Protocol: ACE-536-B-THAL-001 Page 3 of 3

Table 14.2.19.14.2.2.1.8
SF-36 Physical Component Summary – 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]	0.7119	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects who completed the SF-36 assessment at baseline/screening and at least one post-baseline/screening assessment visit. Completion of SF-36 at a given visit is defined as greater than or equal to 50% of all items being answered (i.e., >18 items of the 36 items or a non-missing total score). Clinically meaningful worsening is defined as a change from baseline ≤ -9.4 for the physical component summary domain and ≤ -9.6 for the mental component summary domain. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: ...03-Team_Folder\06-Programing\YM\Programs\t_cmc_subgrp.sas
Data Source: ADSF36 Run Date: 27SEP2022

Celgene Corporation Cutoff Date: 05JAN2021
Protocol: ACE-536-B-THAL-001

Table 14.2.19.14.2.2.2.8
SF-36 Mental Component Summary - Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Worsening
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics		Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Baseline transfusion burden: ≤6 units/12 weeks	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 48		N	95	45
	Number of subjects with clinically meaningful worsening at Week 48		n	8	6
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful worsening at Week 48 (observed case)		%	8/95 (8.4%)	6/45 (13.3%)
		RR (95% CI)[a]		0.63 (0.23, 1.71)	
		p-value [a]		0.3665	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects who completed the SF-36 assessment at baseline/screening and at least one post-baseline/screening assessment visit. Completion of SF-36 at a given visit is defined as greater than or equal to 50% of all items being answered (i.e., >18 items of the 36 items or a non-missing total score). Clinically meaningful worsening is defined as a change from baseline ≤ -9.4 for the physical component summary domain and ≤ -9.6 for the mental component summary domain. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: ...03-Team_Folder\06-Programing\YM\Programs\t_cmc_subgrp.sas
Data Source: ADSF36 Run Date: 27SEP2022

Table 14.2.19.14.2.2.2.8
SF-36 Mental Component Summary – Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Worsening
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics		Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Baseline transfusion burden: >6 units/12 weeks	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 48		N	88	46
	Number of subjects with clinically meaningful worsening at Week 48		n	15	6
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful worsening at Week 48 (observed case)		%	15/88 (17.0%)	6/46 (13.0%)
		RR (95% CI)[a]		1.31 (0.54, 3.14)	
		p-value [a]		0.5498	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects who completed the SF-36 assessment at baseline/screening and at least one post-baseline/screening assessment visit. Completion of SF-36 at a given visit is defined as greater than or equal to 50% of all items being answered (i.e., >18 items of the 36 items or a non-missing total score). Clinically meaningful worsening is defined as a change from baseline ≤ -9.4 for the physical component summary domain and ≤ -9.6 for the mental component summary domain. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: ...03-Team_Folder\06-Programing\YM\Programs\t_cmc_subgrp.sas
Data Source: ADSF36 Run Date: 27SEP2022

Celgene Corporation Cutoff Date: 05JAN2021
Protocol: ACE-536-B-THAL-001 Page 3 of 3

Table 14.2.19.14.2.2.2.8
SF-36 Mental Component Summary - 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]	0.2832	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects who completed the SF-36 assessment at baseline/screening and at least one post-baseline/screening assessment visit. Completion of SF-36 at a given visit is defined as greater than or equal to 50% of all items being answered (i.e., >18 items of the 36 items or a non-missing total score). Clinically meaningful worsening is defined as a change from baseline ≤ -9.4 for the physical component summary domain and ≤ -9.6 for the mental component summary domain. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: ...03-Team_Folder\06-Programing\YM\Programs\t_cmc_subgrp.sas
Data Source: ADSF36 Run Date: 27SEP2022

Celgene Corporation
Study ACE-536-B-THAL-001

Database Cutoff Date: 05JAN2021

Table 14.2.19.13.1
Compliance Quotient TranQoL Questionnaire
(Intent-to-Treat Population)

Visit		Luspatercept + BSC (N = 224)	Placebo + BSC (N = 112)
Screening	Number of subjects who completed the questionnaire at baseline and at least one post-baseline visit	212	104
Screening	Number of subjects still on treatment	223	109
	Number and proportion of subjects who completed the questionnaire	223/224 (99.6%)	112/112 (100.0%)
Week 12	Number of subjects still on treatment	218	109
	Number and proportion of subjects who completed the questionnaire	198/224 (88.4%)	94/112 (83.9%)
Week 24	Number of subjects still on treatment	214	105
	Number and proportion of subjects who completed the questionnaire	201/224 (89.7%)	93/112 (83.0%)
Week 36	Number of subjects still on treatment	212	105
	Number and proportion of subjects who completed the questionnaire	191/224 (85.3%)	89/112 (79.5%)
Week 48	Number of subjects still on treatment	207	104
	Number and proportion of subjects who completed the questionnaire	186/224 (83.0%)	91/112 (81.3%)
Week 60	Number of subjects still on treatment	200	98
	Number and proportion of subjects who completed the questionnaire	156/224 (69.6%)	69/112 (61.6%)
Week 72	Number of subjects still on treatment	196	78
	Number and proportion of subjects who completed the questionnaire	120/224 (53.6%)	46/112 (41.1%)
Week 84	Number of subjects still on treatment	192	34
	Number and proportion of subjects who completed the questionnaire	51/224 (22.8%)	17/112 (15.2%)
Week 96	Number of subjects still on treatment	189	11
	Number and proportion of subjects who completed the questionnaire	15/224 (6.7%)	4/112 (3.6%)
Week 108	Number of subjects still on treatment	181	5
	Number and proportion of subjects who completed the questionnaire	2/224 (0.9%)	2/112 (1.8%)
Week 120	Number of subjects still on treatment	137	5
	Number and proportion of subjects who completed the questionnaire	1/224 (0.4%)	2/112 (1.8%)
Week 132	Number of subjects still on treatment	49	0
	Number and proportion of subjects who completed the questionnaire	1/224 (0.4%)	2/112 (1.8%)

Note: A subject is considered compliant at a visit if at least 27 out of the 36 items in the TranQoL are answered. The denominator is based on the number of ITT population. BSC = Best Supportive Care; NE = Not Evaluable.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-35173-00\06-Programing\A-Primary\Programs\Believe\Task_1.sas
Source: ADTRQOL ADSL ADEX
Run Date: 30SEP2022

Celgene Corporation
Study ACE-536-B-THAL-001

Database Cutoff Date: 05JAN2021

Table 14.2.19.13.1
Compliance Quotient TranQoL Questionnaire
(Intent-to-Treat Population)

Visit		Luspatercept + BSC (N = 224)	Placebo + BSC (N = 112)
Week 144	Number of subjects still on treatment	5	0
	Number and proportion of subjects who completed the questionnaire	1/224 (0.4%)	2/112 (1.8%)

Note: A subject is considered compliant at a visit if at least 27 out of the 36 items in the TranQoL are answered. The denominator is based on the number of ITT population. BSC = Best Supportive Care; NE = Not Evaluable.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-35173-00\06-Programing\A-Primary\Programs\Believe\Task_1.sas
Source: ADTRQOL ADSL ADEX Run Date: 30SEP2022

Celgene Corporation Page 1 of 1
Study ACE-536-B-THAL-001 Database Cutoff Date: 05JAN2021

Table 14.2.19.14.1.1.1
TranQoL Total Score Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Improvement
(HRQoL Evaluable Population)

Description	Statistics	Luspatercept + BSC	Placebo + BSC
Number of HRQoL evaluable subjects at baseline	N	212	104
Number of HRQoL evaluable subjects at Week 48	N	186	91
Number of subjects with clinically meaningful improvement at Week 48 (Observed cases)	n/N (%)	20/186 (10.8%)	7/91 (7.7%)
	OR (95% CI)[a]	1.43 (0.58, 3.50)	
	RR (95% CI)[a]	1.38 (0.61, 3.13)	
	p-value [a]	0.4355	
	Risk Diff (95% CI)[a]	3.0% (-4.1, 10.1)	
Number of subjects with clinically meaningful improvement at Week 48 (Worse outcome imputation)	n/N (%)	20/212 (9.4%)	7/104 (6.7%)
	OR (95% CI)[a]	1.43 (0.59, 3.49)	
	RR (95% CI)[a]	1.39 (0.61, 3.17)	
	p-value [a]	0.4306	
	Risk Diff (95% CI)[a]	2.7% (-3.6, 8.9)	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable TranQoL questionnaire at screening visit and at least one post-screening visit. A TranQoL is considered evaluable if at least 27 out of the 36 items in TranQoL are answered. A clinically meaningful improvement is defined based on a pre-specified responder definition of 15. BSC = Best Supportive Care; HRQoL = Health-related Quality of Life; OR = Odds Ratio; RD = Responder Definition; RR = Relative Risk.
[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 factor (i.e., geographical region).
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-35173-00\06-Programing\A-Primary\Programs\Believe\Task_2.sas
Source: ADTRQOL Run Date: 30SEP2022

Celgene Corporation Page 1 of 1
Study ACE-536-B-THAL-001 Database Cutoff Date: 05JAN2021

Table 14.2.19.14.1.1.2
TranQoL Physical Health Score Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Improvement
(HRQoL Evaluable Population)

Description	Statistics	Luspatercept + BSC	Placebo + BSC
Number of HRQoL evaluable subjects at baseline	N	212	104
Number of HRQoL evaluable subjects at Week 48	N	186	91
Number of subjects with clinically meaningful improvement at Week 48 (Observed cases)	n/N (%)	34/186 (18.3%)	11/91 (12.1%)
	OR (95% CI)[a]	1.62 (0.79, 3.33)	
	RR (95% CI)[a]	1.52 (0.81, 2.85)	
	p-value [a]	0.1975	
	Risk Diff (95% CI)[a]	6.3% (-2.6, 15.1)	
Number of subjects with clinically meaningful improvement at Week 48 (Worse outcome imputation)	n/N (%)	34/212 (16.0%)	11/104 (10.6%)
	OR (95% CI)[a]	1.60 (0.78, 3.28)	
	RR (95% CI)[a]	1.51 (0.80, 2.87)	
	p-value [a]	0.2040	
	Risk Diff (95% CI)[a]	5.5% (-2.3, 13.2)	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable TranQoL questionnaire at screening visit and at least one post-screening visit. A TranQoL is considered evaluable if at least 27 out of the 36 items in TranQoL are answered. A clinically meaningful improvement is defined based on a pre-specified responder definition of 15. BSC = Best Supportive Care; HRQoL = Health-related Quality of Life; OR = Odds Ratio; RD = Responder Definition; RR = Relative Risk.
[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 factor (i.e., geographical region).
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-35173-00\06-Programing\A-Primary\Programs\Believe\Task_2.sas
Source: ADTRQOL Run Date: 30SEP2022

Celgene Corporation Page 1 of 1
Study ACE-536-B-THAL-001 Database Cutoff Date: 05JAN2021

Table 14.2.19.14.1.1.3
TranQoL Emotional Health Score Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Improvement
(HRQoL Evaluable Population)

Description	Statistics	Luspatercept + BSC	Placebo + BSC
Number of HRQoL evaluable subjects at baseline	N	212	104
Number of HRQoL evaluable subjects at Week 48	N	186	91
Number of subjects with clinically meaningful improvement at Week 48 (Observed cases)	n/N (%)	33/186 (17.7%)	10/91 (11.0%)
	OR (95% CI)[a]	1.73 (0.81, 3.69)	
	RR (95% CI)[a]	1.60 (0.83, 3.10)	
	p-value [a]	0.1600	
	Risk Diff (95% CI)[a]	6.7% (-1.8, 15.2)	
Number of subjects with clinically meaningful improvement at Week 48 (Worse outcome imputation)	n/N (%)	33/212 (15.6%)	10/104 (9.6%)
	OR (95% CI)[a]	1.72 (0.81, 3.64)	
	RR (95% CI)[a]	1.61 (0.83, 3.13)	
	p-value [a]	0.1623	
	Risk Diff (95% CI)[a]	5.9% (-1.6, 13.4)	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable TranQoL questionnaire at screening visit and at least one post-screening visit. A TranQoL is considered evaluable if at least 27 out of the 36 items in TranQoL are answered. A clinically meaningful improvement is defined based on a pre-specified responder definition of 15. BSC = Best Supportive Care; HRQoL = Health-related Quality of Life; OR = Odds Ratio; RD = Responder Definition; RR = Relative Risk.
[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 factor (i.e., geographical region).
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-35173-00\06-Programing\A-Primary\Programs\Believe\Task_2.sas
Source: ADTRQOL Run Date: 30SEP2022

Celgene Corporation Page 1 of 1
Study ACE-536-B-THAL-001 Database Cutoff Date: 05JAN2021

Table 14.2.19.14.1.1.4
TranQoL Sexual Health Score Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Improvement
(HRQoL Evaluable Population)

Description	Statistics	Luspatercept + BSC	Placebo + BSC
Number of HRQoL evaluable subjects at baseline	N	212	104
Number of HRQoL evaluable subjects at Week 48	N	69	37
Number of subjects with clinically meaningful improvement at Week 48 (Observed cases)	n/N (%)	17/69 (24.6%)	9/37 (24.3%)
	OR (95% CI)[a]	1.04 (0.41, 2.65)	
	RR (95% CI)[a]	1.03 (0.52, 2.06)	
	p-value [a]	0.9287	
	Risk Diff (95% CI)[a]	0.8% (-16.3, 17.9)	
Number of subjects with clinically meaningful improvement at Week 48 (Worse outcome imputation)	n/N (%)	17/212 (8.0%)	9/104 (8.7%)
	OR (95% CI)[a]	0.97 (0.41, 2.30)	
	RR (95% CI)[a]	0.97 (0.46, 2.06)	
	p-value [a]	0.9453	
	Risk Diff (95% CI)[a]	-0.2% (-6.6, 6.2)	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable TranQoL questionnaire at screening visit and at least one post-screening visit. A TranQoL is considered evaluable if at least 27 out of the 36 items in TranQoL are answered. A clinically meaningful improvement is defined based on a pre-specified responder definition of 15. BSC = Best Supportive Care; HRQoL = Health-related Quality of Life; OR = Odds Ratio; RD = Responder Definition; RR = Relative Risk.
[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 factor (i.e., geographical region).
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-35173-00\06-Programing\A-Primary\Programs\Believe\Task_2.sas
Source: ADTRQOL Run Date: 30SEP2022

Celgene Corporation Page 1 of 1
Study ACE-536-B-THAL-001 Database Cutoff Date: 05JAN2021

Table 14.2.19.14.1.1.5
TranQoL Family Health Score Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Improvement
(HRQoL Evaluable Population)

Description	Statistics	Luspatercept + BSC	Placebo + BSC
Number of HRQoL evaluable subjects at baseline	N	212	104
Number of HRQoL evaluable subjects at Week 48	N	186	91
Number of subjects with clinically meaningful improvement at Week 48 (Observed cases)	n/N (%)	35/186 (18.8%)	12/91 (13.2%)
	OR (95% CI)[a]	1.52 (0.75, 3.10)	
	RR (95% CI)[a]	1.43 (0.78, 2.61)	
	p-value [a]	0.2487	
	Risk Diff (95% CI)[a]	5.7% (-3.3, 14.6)	
Number of subjects with clinically meaningful improvement at Week 48 (Worse outcome imputation)	n/N (%)	35/212 (16.5%)	12/104 (11.5%)
	OR (95% CI)[a]	1.52 (0.75, 3.06)	
	RR (95% CI)[a]	1.43 (0.78, 2.64)	
	p-value [a]	0.2492	
	Risk Diff (95% CI)[a]	5.0% (-2.9, 12.9)	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable TranQoL questionnaire at screening visit and at least one post-screening visit. A TranQoL is considered evaluable if at least 27 out of the 36 items in TranQoL are answered. A clinically meaningful improvement is defined based on a pre-specified responder definition of 15. BSC = Best Supportive Care; HRQoL = Health-related Quality of Life; OR = Odds Ratio; RD = Responder Definition; RR = Relative Risk.
[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 factor (i.e., geographical region).
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-35173-00\06-Programing\A-Primary\Programs\Believe\Task_2.sas
Source: ADTRQOL Run Date: 30SEP2022

Celgene Corporation Page 1 of 1
Study ACE-536-B-THAL-001 Database Cutoff Date: 05JAN2021

Table 14.2.19.14.1.1.6
TranQoL School and Career Score Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Improvement
(HRQoL Evaluable Population)

Description	Statistics	Luspatercept + BSC	Placebo + BSC
Number of HRQoL evaluable subjects at baseline	N	212	104
Number of HRQoL evaluable subjects at Week 48	N	186	90
Number of subjects with clinically meaningful improvement at Week 48 (Observed cases)	n/N (%)	39/186 (21.0%)	21/90 (23.3%)
	OR (95% CI)[a]	0.88 (0.48, 1.60)	
	RR (95% CI)[a]	0.90 (0.56, 1.45)	
	p-value [a]	0.6649	
	Risk Diff (95% CI)[a]	-2.3% (-12.9, 8.2)	
Number of subjects with clinically meaningful improvement at Week 48 (Worse outcome imputation)	n/N (%)	39/212 (18.4%)	21/104 (20.2%)
	OR (95% CI)[a]	0.89 (0.49, 1.61)	
	RR (95% CI)[a]	0.91 (0.56, 1.47)	
	p-value [a]	0.7042	
	Risk Diff (95% CI)[a]	-1.8% (-11.1, 7.6)	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable TranQoL questionnaire at screening visit and at least one post-screening visit. A TranQoL is considered evaluable if at least 27 out of the 36 items in TranQoL are answered. A clinically meaningful improvement is defined based on a pre-specified responder definition of 15. BSC = Best Supportive Care; HRQoL = Health-related Quality of Life; OR = Odds Ratio; RD = Responder Definition; RR = Relative Risk.
[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 factor (i.e., geographical region).
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-35173-00\06-Programing\A-Primary\Programs\Believe\Task_2.sas
Source: ADTRQOL Run Date: 30SEP2022

Celgene Corporation Page 1 of 1
Study ACE-536-B-THAL-001 Database Cutoff Date: 05JAN2021

Table 14.2.19.14.2.1.1
TranQoL Total Score Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Worsening
(HRQoL Evaluable Population)

Description	Statistics	Luspatercept + BSC	Placebo + BSC
Number of HRQoL evaluable subjects at baseline	N	212	104
Number of HRQoL evaluable subjects at Week 48	N	186	91
Number of subjects with clinically meaningful worsening at Week 48 (Observed cases)	n/N (%)	20/186 (10.8%)	12/91 (13.2%)
	OR (95% CI)[a]	0.77 (0.36, 1.66)	
	RR (95% CI)[a]	0.79 (0.40, 1.56)	
	p-value [a]	0.5044	
	Risk Diff (95% CI)[a]	-2.7% (-10.9, 5.5)	
Number of subjects with clinically meaningful worsening at Week 48 (Worse outcome imputation)	n/N (%)	46/212 (21.7%)	25/104 (24.0%)
	OR (95% CI)[a]	0.87 (0.50, 1.53)	
	RR (95% CI)[a]	0.90 (0.59, 1.38)	
	p-value [a]	0.6339	
	Risk Diff (95% CI)[a]	-2.4% (-12.2, 7.5)	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable TranQoL questionnaire at screening visit and at least one post-screening visit. A TranQoL is considered evaluable if at least 27 out of the 36 items in TranQoL are answered. A clinically meaningful worsening is defined based on a pre-specified responder definition of 15. BSC = Best Supportive Care; HRQoL = Health-related Quality of Life; OR = Odds Ratio; RD = Responder Definition; RR = Relative Risk.
[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 factor (i.e., geographical region).
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-35173-00\06-Programing\A-Primary\Programs\Believe\Task_2.sas
Source: ADTRQOL Run Date: 30SEP2022

Celgene Corporation Page 1 of 1
Study ACE-536-B-THAL-001 Database Cutoff Date: 05JAN2021

Table 14.2.19.14.2.1.2
TranQoL Physical Health Score Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Worsening
(HRQoL Evaluable Population)

Description	Statistics	Luspatercept + BSC	Placebo + BSC
Number of HRQoL evaluable subjects at baseline	N	212	104
Number of HRQoL evaluable subjects at Week 48	N	186	91
Number of subjects with clinically meaningful worsening at Week 48 (Observed cases)	n/N (%)	43/186 (23.1%)	12/91 (13.2%)
	OR (95% CI)[a]	1.94 (0.97, 3.87)	
	RR (95% CI)[a]	1.73 (0.96, 3.13)	
	p-value [a]	0.0689	
	Risk Diff (95% CI)[a]	9.7% (0.4, 19.0)	
Number of subjects with clinically meaningful worsening at Week 48 (Worse outcome imputation)	n/N (%)	69/212 (32.5%)	25/104 (24.0%)
	OR (95% CI)[a]	1.52 (0.89, 2.60)	
	RR (95% CI)[a]	1.35 (0.91, 2.00)	
	p-value [a]	0.1306	
	Risk Diff (95% CI)[a]	8.5% (-1.9, 18.9)	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable TranQoL questionnaire at screening visit and at least one post-screening visit. A TranQoL is considered evaluable if at least 27 out of the 36 items in TranQoL are answered. A clinically meaningful worsening is defined based on a pre-specified responder definition of 15. BSC = Best Supportive Care; HRQoL = Health-related Quality of Life; OR = Odds Ratio; RD = Responder Definition; RR = Relative Risk.
[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 factor (i.e., geographical region).
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-35173-00\06-Programing\A-Primary\Programs\Believe\Task_2.sas
Source: ADTRQOL Run Date: 30SEP2022

Celgene Corporation Page 1 of 1
Study ACE-536-B-THAL-001 Database Cutoff Date: 05JAN2021

Table 14.2.19.14.2.1.3
TranQoL Emotional Health Score Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Worsening
(HRQoL Evaluable Population)

Description	Statistics	Luspatercept + BSC	Placebo + BSC
Number of HRQoL evaluable subjects at baseline	N	212	104
Number of HRQoL evaluable subjects at Week 48	N	186	91
Number of subjects with clinically meaningful worsening at Week 48 (Observed cases)	n/N (%)	23/186 (12.4%)	16/91 (17.6%)
	OR (95% CI)[a]	0.64 (0.32, 1.29)	
	RR (95% CI)[a]	0.69 (0.38, 1.24)	
	p-value [a]	0.2111	
	Risk Diff (95% CI)[a]	-5.5% (-14.6, 3.6)	
Number of subjects with clinically meaningful worsening at Week 48 (Worse outcome imputation)	n/N (%)	49/212 (23.1%)	29/104 (27.9%)
	OR (95% CI)[a]	0.77 (0.45, 1.32)	
	RR (95% CI)[a]	0.83 (0.56, 1.23)	
	p-value [a]	0.3431	
	Risk Diff (95% CI)[a]	-4.8% (-15.1, 5.5)	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable TranQoL questionnaire at screening visit and at least one post-screening visit. A TranQoL is considered evaluable if at least 27 out of the 36 items in TranQoL are answered. A clinically meaningful worsening is defined based on a pre-specified responder definition of 15. BSC = Best Supportive Care; HRQoL = Health-related Quality of Life; OR = Odds Ratio; RD = Responder Definition; RR = Relative Risk.
[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 factor (i.e., geographical region).
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-35173-00\06-Programing\A-Primary\Programs\Believe\Task_2.sas
Source: ADTRQOL Run Date: 30SEP2022

Celgene Corporation Page 1 of 1
Study ACE-536-B-THAL-001 Database Cutoff Date: 05JAN2021

Table 14.2.19.14.2.1.4
TranQoL Sexual Health Score Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Worsening
(HRQoL Evaluable Population)

Description	Statistics	Luspatercept + BSC	Placebo + BSC
Number of HRQoL evaluable subjects at baseline	N	212	104
Number of HRQoL evaluable subjects at Week 48	N	69	37
Number of subjects with clinically meaningful worsening at Week 48 (Observed cases)	n/N (%)	23/69 (33.3%)	8/37 (21.6%)
	OR (95% CI)[a]	1.84 (0.71, 4.75)	
	RR (95% CI)[a]	1.54 (0.77, 3.07)	
	p-value [a]	0.2239	
	Risk Diff (95% CI)[a]	11.6% (-5.4, 28.6)	
Number of subjects with clinically meaningful worsening at Week 48 (Worse outcome imputation)	n/N (%)	166/212 (78.3%)	75/104 (72.1%)
	OR (95% CI)[a]	1.38 (0.78, 2.42)	
	RR (95% CI)[a]	1.07 (0.94, 1.23)	
	p-value [a]	0.2869	
	Risk Diff (95% CI)[a]	5.4% (-4.4, 15.2)	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable TranQoL questionnaire at screening visit and at least one post-screening visit. A TranQoL is considered evaluable if at least 27 out of the 36 items in TranQoL are answered. A clinically meaningful worsening is defined based on a pre-specified responder definition of 15. BSC = Best Supportive Care; HRQoL = Health-related Quality of Life; OR = Odds Ratio; RD = Responder Definition; RR = Relative Risk.
[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 factor (i.e., geographical region).
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-35173-00\06-Programing\A-Primary\Programs\Believe\Task_2.sas
Source: ADTRQOL Run Date: 30SEP2022

Celgene Corporation Page 1 of 1
Study ACE-536-B-THAL-001 Database Cutoff Date: 05JAN2021

Table 14.2.19.14.2.1.5
TranQoL Family Health Score Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Worsening
(HRQoL Evaluable Population)

Description	Statistics	Luspatercept + BSC	Placebo + BSC
Number of HRQoL evaluable subjects at baseline	N	212	104
Number of HRQoL evaluable subjects at Week 48	N	186	91
Number of subjects with clinically meaningful worsening at Week 48 (Observed cases)	n/N (%)	33/186 (17.7%)	15/91 (16.5%)
	OR (95% CI)[a]	1.07 (0.55, 2.10)	
	RR (95% CI)[a]	1.06 (0.60, 1.87)	
	p-value [a]	0.8355	
	Risk Diff (95% CI)[a]	1.0% (-8.4, 10.4)	
Number of subjects with clinically meaningful worsening at Week 48 (Worse outcome imputation)	n/N (%)	59/212 (27.8%)	28/104 (26.9%)
	OR (95% CI)[a]	1.05 (0.62, 1.78)	
	RR (95% CI)[a]	1.03 (0.70, 1.52)	
	p-value [a]	0.8635	
	Risk Diff (95% CI)[a]	0.9% (-9.5, 11.3)	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable TranQoL questionnaire at screening visit and at least one post-screening visit. A TranQoL is considered evaluable if at least 27 out of the 36 items in TranQoL are answered. A clinically meaningful worsening is defined based on a pre-specified responder definition of 15. BSC = Best Supportive Care; HRQoL = Health-related Quality of Life; OR = Odds Ratio; RD = Responder Definition; RR = Relative Risk.
[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 factor (i.e., geographical region).
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-35173-00\06-Programing\A-Primary\Programs\Believe\Task_2.sas
Source: ADTRQOL Run Date: 30SEP2022

Celgene Corporation Page 1 of 1
Study ACE-536-B-THAL-001 Database Cutoff Date: 05JAN2021

Table 14.2.19.14.2.1.6
TranQoL School and Career Score Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Worsening
(HRQoL Evaluable Population)

Description	Statistics	Luspatercept + BSC	Placebo + BSC
Number of HRQoL evaluable subjects at baseline	N	212	104
Number of HRQoL evaluable subjects at Week 48	N	186	90
Number of subjects with clinically meaningful worsening at Week 48 (Observed cases)	n/N (%)	40/186 (21.5%)	19/90 (21.1%)
	OR (95% CI)[a]	1.02 (0.55, 1.87)	
	RR (95% CI)[a]	1.02 (0.63, 1.65)	
	p-value [a]	0.9511	
	Risk Diff (95% CI)[a]	0.3% (-10.1, 10.8)	
Number of subjects with clinically meaningful worsening at Week 48 (Worse outcome imputation)	n/N (%)	66/212 (31.1%)	33/104 (31.7%)
	OR (95% CI)[a]	0.98 (0.59, 1.61)	
	RR (95% CI)[a]	0.98 (0.70, 1.39)	
	p-value [a]	0.9239	
	Risk Diff (95% CI)[a]	-0.5% (-11.5, 10.5)	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable TranQoL questionnaire at screening visit and at least one post-screening visit. A TranQoL is considered evaluable if at least 27 out of the 36 items in TranQoL are answered. A clinically meaningful worsening is defined based on a pre-specified responder definition of 15. BSC = Best Supportive Care; HRQoL = Health-related Quality of Life; OR = Odds Ratio; RD = Responder Definition; RR = Relative Risk.
[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 factor (i.e., geographical region).
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-35173-00\06-Programing\A-Primary\Programs\Believe\Task_2.sas
Source: ADTRQOL Run Date: 30SEP2022

Celgene Corporation Page 1 of 1
Study ACE-536-B-THAL-001 Database Cutoff Date: 05JAN2021

Table 14.2.19.15.1.1
TranQoL Total Score 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	212	104
Number (percentage) of HRQoL evaluable subjects with non-missing score at baseline	n(%)	212 (100.0%)	104 (100.0%)
Observed mean domain score at baseline	Mean (SD)	66.90 (15.18)	70.43 (13.94)
Number (percentage) of HRQoL evaluable subjects with non-missing score at Week 48	n(%)	186 (87.7%)	91 (87.5%)
Observed mean domain score at Week 48	Mean (SD)	67.67 (17.59)	71.03 (15.65)
Number (percentage) of HRQoL evaluable subjects with non-missing score at both baseline and Week 48	n(%)	186 (87.7%)	91 (87.5%)
LS mean change from baseline at Week 48			
Within-group	LS mean change from baseline (95%CI)	-0.59 (-2.38, 1.20)	-0.81 (-3.40, 1.78)
Difference (Luspatercept+BSC vs. Placebo+BSC)	LS mean difference	0.22	
	95% CI	-2.91, 3.36	
	p-value	0.8885	
	Effect size by Hedges' g (95% CI)	0.02 (-0.23, 0.27)	
LS mean change from baseline during Week 1 - 48			
Within-group	LS mean change from baseline (95%CI)	0.11 (-1.23, 1.45)	0.21 (-1.72, 2.14)
Difference (Luspatercept+BSC vs. Placebo+BSC)	LS mean difference	-0.10	
	95% CI	-2.43, 2.23	
	p-value	0.9321	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable TranQoL questionnaire at screening visit and at least one post-screening visit. A TranQoL is considered evaluable if at least 27 out of the 36 items in TranQoL are answered. 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 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 integers to represent cycle numbers), the stratification factor (i.e., geographical region), 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; SD = Standard Deviation.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-35173-00\06-Programing\A-Primary\Programs\Believe\Task_3.sas
Source: ADTRQOL Run Date: 30SEP2022

Celgene Corporation Page 1 of 1
Study ACE-536-B-THAL-001 Database Cutoff Date: 05JAN2021

Table 14.2.19.15.1.2
TranQoL Physical Health Score 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	212	104
Number (percentage) of HRQoL evaluable subjects with non-missing score at baseline	n(%)	212 (100.0%)	104 (100.0%)
Observed mean domain score at baseline	Mean (SD)	67.54 (14.75)	69.64 (16.29)
Number (percentage) of HRQoL evaluable subjects with non-missing score at Week 48	n(%)	186 (87.7%)	91 (87.5%)
Observed mean domain score at Week 48	Mean (SD)	65.69 (18.23)	70.22 (16.44)
Number (percentage) of HRQoL evaluable subjects with non-missing score at both baseline and Week 48	n(%)	186 (87.7%)	91 (87.5%)
LS mean change from baseline at Week 48			
Within-group	LS mean change from baseline (95%CI)	-3.00 (-5.13, -0.88)	-0.73 (-3.81, 2.34)
Difference (Luspatercept+BSC vs. Placebo+BSC)	LS mean difference	-2.27	
	95% CI	-5.99, 1.45	
	p-value	0.2305	
	Effect size by Hedges' g (95% CI)	-0.15 (-0.40, 0.10)	
LS mean change from baseline during Week 1 - 48			
Within-group	LS mean change from baseline (95%CI)	-1.87 (-3.42, -0.32)	0.08 (-2.15, 2.31)
Difference (Luspatercept+BSC vs. Placebo+BSC)	LS mean difference	-1.95	
	95% CI	-4.63, 0.74	
	p-value	0.1550	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable TranQoL questionnaire at screening visit and at least one post-screening visit. A TranQoL is considered evaluable if at least 27 out of the 36 items in TranQoL are answered. 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 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 integers to represent cycle numbers), the stratification factor (i.e., geographical region), 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; SD = Standard Deviation.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-35173-00\06-Programing\A-Primary\Programs\Believe\Task_3.sas
Source: ADTRQOL Run Date: 30SEP2022

Celgene Corporation Page 1 of 1
Study ACE-536-B-THAL-001 Database Cutoff Date: 05JAN2021

Table 14.2.19.15.1.3
TranQoL Emotional Health Score 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	212	104
Number (percentage) of HRQoL evaluable subjects with non-missing score at baseline	n(%)	212 (100.0%)	104 (100.0%)
Observed mean domain score at baseline	Mean (SD)	66.68 (16.91)	71.39 (15.53)
Number (percentage) of HRQoL evaluable subjects with non-missing score at Week 48	n(%)	186 (87.7%)	91 (87.5%)
Observed mean domain score at Week 48	Mean (SD)	68.95 (18.75)	71.59 (16.63)
Number (percentage) of HRQoL evaluable subjects with non-missing score at both baseline and Week 48	n(%)	186 (87.7%)	91 (87.5%)
LS mean change from baseline at Week 48			
Within-group	LS mean change from baseline (95%CI)	0.38 (-1.58, 2.34)	-0.97 (-3.81, 1.87)
Difference (Luspatercept+BSC vs. Placebo+BSC)	LS mean difference	1.35	
	95% CI	-2.10, 4.79	
	p-value	0.4418	
	Effect size by Hedges' g (95% CI)	0.10 (-0.15, 0.35)	
LS mean change from baseline during Week 1 - 48			
Within-group	LS mean change from baseline (95%CI)	0.84 (-0.64, 2.31)	0.12 (-2.00, 2.24)
Difference (Luspatercept+BSC vs. Placebo+BSC)	LS mean difference	0.72	
	95% CI	-1.84, 3.28	
	p-value	0.5813	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable TranQoL questionnaire at screening visit and at least one post-screening visit. A TranQoL is considered evaluable if at least 27 out of the 36 items in TranQoL are answered. 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 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 integers to represent cycle numbers), the stratification factor (i.e., geographical region), 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; SD = Standard Deviation.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-35173-00\06-Programing\A-Primary\Programs\Believe\Task_3.sas
Source: ADTRQOL Run Date: 30SEP2022

Celgene Corporation Page 1 of 1
Study ACE-536-B-THAL-001 Database Cutoff Date: 05JAN2021

Table 14.2.19.15.1.4
TranQoL Sexual Health Score 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	212	104
Number (percentage) of HRQoL evaluable subjects with non-missing score at baseline	n(%)	114 (53.8%)	59 (56.7%)
Observed mean domain score at baseline	Mean (SD)	62.94 (33.30)	70.76 (27.13)
Number (percentage) of HRQoL evaluable subjects with non-missing score at Week 48	n(%)	82 (38.7%)	45 (43.3%)
Observed mean domain score at Week 48	Mean (SD)	64.94 (32.36)	65.56 (31.66)
Number (percentage) of HRQoL evaluable subjects with non-missing score at both baseline and Week 48	n(%)	69 (32.5%)	37 (35.6%)
LS mean change from baseline at Week 48			
Within-group	LS mean change from baseline (95%CI)	-5.13 (-10.53, 0.27)	-4.57 (-11.86, 2.71)
Difference (Luspatercept+BSC vs. Placebo+BSC)	LS mean difference	-0.56	
	95% CI	-9.14, 8.02	
	p-value	0.8974	
	Effect size by Hedges' g (95% CI)	-0.03 (-0.43, 0.37)	
LS mean change from baseline during Week 1 - 48			
Within-group	LS mean change from baseline (95%CI)	-7.62 (-12.40, -2.84)	-6.56 (-12.76, -0.37)
Difference (Luspatercept+BSC vs. Placebo+BSC)	LS mean difference	-1.06	
	95% CI	-8.31, 6.19	
	p-value	0.7734	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable TranQoL questionnaire at screening visit and at least one post-screening visit. A TranQoL is considered evaluable if at least 27 out of the 36 items in TranQoL are answered. 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 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 integers to represent cycle numbers), the stratification factor (i.e., geographical region), 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; SD = Standard Deviation.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-35173-00\06-Programing\A-Primary\Programs\Believe\Task_3.sas
Source: ADTRQOL Run Date: 30SEP2022

Celgene Corporation Page 1 of 1
Study ACE-536-B-THAL-001 Database Cutoff Date: 05JAN2021

Table 14.2.19.15.1.5
TranQoL Family Health Score 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	212	104
Number (percentage) of HRQoL evaluable subjects with non-missing score at baseline	n(%)	212 (100.0%)	104 (100.0%)
Observed mean domain score at baseline	Mean (SD)	70.99 (19.30)	73.94 (17.13)
Number (percentage) of HRQoL evaluable subjects with non-missing score at Week 48	n(%)	186 (87.7%)	91 (87.5%)
Observed mean domain score at Week 48	Mean (SD)	71.56 (20.31)	73.24 (19.17)
Number (percentage) of HRQoL evaluable subjects with non-missing score at both baseline and Week 48	n(%)	186 (87.7%)	91 (87.5%)
LS mean change from baseline at Week 48			
Within-group	LS mean change from baseline (95%CI)	-0.15 (-2.23, 1.92)	-1.57 (-4.56, 1.42)
Difference (Luspatercept+BSC vs. Placebo+BSC)	LS mean difference	1.41	
	95% CI	-2.20, 5.03	
	p-value	0.4414	
	Effect size by Hedges' g (95% CI)	0.10 (-0.15, 0.35)	
LS mean change from baseline during Week 1 - 48			
Within-group	LS mean change from baseline (95%CI)	0.02 (-1.68, 1.73)	-0.75 (-3.20, 1.69)
Difference (Luspatercept+BSC vs. Placebo+BSC)	LS mean difference	0.78	
	95% CI	-2.16, 3.72	
	p-value	0.6032	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable TranQoL questionnaire at screening visit and at least one post-screening visit. A TranQoL is considered evaluable if at least 27 out of the 36 items in TranQoL are answered. 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 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 integers to represent cycle numbers), the stratification factor (i.e., geographical region), 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; SD = Standard Deviation.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-35173-00\06-Programing\A-Primary\Programs\Believe\Task_3.sas
Source: ADTRQOL Run Date: 30SEP2022

Celgene Corporation Page 1 of 1
Study ACE-536-B-THAL-001 Database Cutoff Date: 05JAN2021

Table 14.2.19.15.1.6
TranQoL School and Career Score 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	212	104
Number (percentage) of HRQoL evaluable subjects with non-missing score at baseline	n(%)	211 (99.5%)	104 (100.0%)
Observed mean domain score at baseline	Mean (SD)	60.87 (27.07)	63.62 (26.21)
Number (percentage) of HRQoL evaluable subjects with non-missing score at Week 48	n(%)	186 (87.7%)	90 (86.5%)
Observed mean domain score at Week 48	Mean (SD)	61.51 (27.94)	66.81 (26.83)
Number (percentage) of HRQoL evaluable subjects with non-missing score at both baseline and Week 48	n(%)	186 (87.7%)	90 (86.5%)
LS mean change from baseline at Week 48			
Within-group	LS mean change from baseline (95%CI)	-1.01 (-4.00, 1.98)	2.49 (-1.83, 6.81)
Difference (Luspatercept+BSC vs. Placebo+BSC)	LS mean difference	-3.50	
	95% CI	-8.71, 1.72	
	p-value	0.1878	
	Effect size by Hedges' g (95% CI)	-0.17 (-0.42, 0.08)	
LS mean change from baseline during Week 1 - 48			
Within-group	LS mean change from baseline (95%CI)	0.65 (-1.77, 3.07)	2.81 (-0.66, 6.28)
Difference (Luspatercept+BSC vs. Placebo+BSC)	LS mean difference	-2.16	
	95% CI	-6.34, 2.02	
	p-value	0.3097	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects with an evaluable TranQoL questionnaire at screening visit and at least one post-screening visit. A TranQoL is considered evaluable if at least 27 out of the 36 items in TranQoL are answered. 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 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 integers to represent cycle numbers), the stratification factor (i.e., geographical region), 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; SD = Standard Deviation.
Program Path: \\wilfile\evidera\Data\Production\EVA-35173-00\06-Programing\A-Primary\Programs\Believe\Task_3.sas
Source: ADTRQOL Run Date: 30SEP2022

Celgene Corporation Cutoff Date: 05JAN2021
Protocol: ACE-536-B-THAL-001

Table 14.2.19.14.1.1.1.1
TranQoL Total Score – Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Improvement
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics		Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Geographic region: North America and Europe	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 48		N	77	41
	Number of subjects with clinically meaningful improvement at Week 48		n	9	1
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful improvement at Week 48 (observed case)		%	9/77 (11.7%)	1/41 (2.4%)
		RR (95% CI)[a]		4.79 (0.63, 36.52)	
		p-value [a]		0.1305	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects who completed the TranQoL assessment at baseline/screening and at least one post-baseline/screening assessment visit. Completion of TranQoL at a given visit is defined as greater than or equal to 75% of all items being answered (i.e., >27 items of the 36 items or a non-missing total score). Clinically meaningful improvement is defined as a change from baseline ≥ 15 for the TranQoL domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: ...03-Team_Folder\06-Programing\YM\Programs\t_cmc_subgrp.sas
Data Source: ADTRQOL Run Date: 26SEP2022

Table 14.2.19.14.1.1.1.1
TranQoL Total Score – Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Improvement
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics		Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Geographic region: Middle East and North Africa	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 48		N	45	21
	Number of subjects with clinically meaningful improvement at Week 48		n	5	3
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful improvement at Week 48 (observed case)		%	5/45 (11.1%)	3/21 (14.3%)
		RR (95% CI)[a]		0.78 (0.20, 2.95)	
		p-value [a]		0.7120	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects who completed the TranQoL assessment at baseline/screening and at least one post-baseline/screening assessment visit. Completion of TranQoL at a given visit is defined as greater than or equal to 75% of all items being answered (i.e., >27 items of the 36 items or a non-missing total score). Clinically meaningful improvement is defined as a change from baseline ≥ 15 for the TranQoL domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: ...03-Team_Folder\06-Programing\YM\Programs\t_cmc_subgrp.sas
Data Source: ADTRQOL Run Date: 26SEP2022

Celgene Corporation Cutoff Date: 05JAN2021
Protocol: ACE-536-B-THAL-001 Page 3 of 4

Table 14.2.19.14.1.1.1.1
TranQoL Total Score – Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Improvement
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics		Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Geographic region: Asia-Pacific	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 48		N	64	29
	Number of subjects with clinically meaningful improvement at Week 48		n	6	3
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful improvement at Week 48 (observed case)		%	6/64 (9.4%)	3/29 (10.3%)
		RR (95% CI)[a]		0.91 (0.24, 3.37)	
		p-value [a]		0.8833	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects who completed the TranQoL assessment at baseline/screening and at least one post-baseline/screening assessment visit. Completion of TranQoL at a given visit is defined as greater than or equal to 75% of all items being answered (i.e., >27 items of the 36 items or a non-missing total score). Clinically meaningful improvement is defined as a change from baseline ≥ 15 for the TranQoL domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: ...03-Team_Folder\06-Programing\YM\Programs\t_cmc_subgrp.sas
Data Source: ADTRQOL Run Date: 26SEP2022

Celgene Corporation Cutoff Date: 05JAN2021
Protocol: ACE-536-B-THAL-001 Page 4 of 4

Table 14.2.19.14.1.1.1.1
TranQoL Total Score - 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]	0.3084	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects who completed the TranQoL assessment at baseline/screening and at least one post-baseline/screening assessment visit. Completion of TranQoL at a given visit is defined as greater than or equal to 75% of all items being answered (i.e., >27 items of the 36 items or a non-missing total score). Clinically meaningful improvement is defined as a change from baseline ≥ 15 for the TranQoL domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: ...03-Team_Folder\06-Programing\YM\Programs\t_cmc_subgrp.sas
Data Source: ADTRQOL Run Date: 26SEP2022

Celgene Corporation Cutoff Date: 05JAN2021
Protocol: ACE-536-B-THAL-001 Page 1 of 3

Table 14.2.19.14.1.1.1.2
TranQoL Total Score – Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Improvement
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics		Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Age: ≤32	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 48		N	108	54
	Number of subjects with clinically meaningful improvement at Week 48		n	12	6
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful improvement at Week 48 (observed case)		%	12/108 (11.1%)	6/54 (11.1%)
		RR (95% CI)[a]		1.00 (0.40, 2.52)	
		p-value [a]		1.0000	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects who completed the TranQoL assessment at baseline/screening and at least one post-baseline/screening assessment visit. Completion of TranQoL at a given visit is defined as greater than or equal to 75% of all items being answered (i.e., >27 items of the 36 items or a non-missing total score). Clinically meaningful improvement is defined as a change from baseline ≥ 15 for the TranQoL domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: ...03-Team_Folder\06-Programing\YM\Programs\t_cmc_subgrp.sas
Data Source: ADTRQOL Run Date: 26SEP2022

Table 14.2.19.14.1.1.1.2
TranQoL Total Score – Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Improvement
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics		Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Age: >32	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 48		N	78	37
	Number of subjects with clinically meaningful improvement at Week 48		n	8	1
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful improvement at Week 48 (observed case)		%	8/78 (10.3%)	1/37 (2.7%)
		RR (95% CI)[a]		3.79 (0.49, 29.23)	
		p-value [a]		0.2005	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects who completed the TranQoL assessment at baseline/screening and at least one post-baseline/screening assessment visit. Completion of TranQoL at a given visit is defined as greater than or equal to 75% of all items being answered (i.e., >27 items of the 36 items or a non-missing total score). Clinically meaningful improvement is defined as a change from baseline ≥ 15 for the TranQoL domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: ...03-Team_Folder\06-Programing\YM\Programs\t_cmc_subgrp.sas
Data Source: ADTRQOL Run Date: 26SEP2022

Celgene Corporation Cutoff Date: 05JAN2021
Protocol: ACE-536-B-THAL-001

Table 14.2.19.14.1.1.1.2
TranQoL Total Score – 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]	0.2435	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects who completed the TranQoL assessment at baseline/screening and at least one post-baseline/screening assessment visit. Completion of TranQoL at a given visit is defined as greater than or equal to 75% of all items being answered (i.e., >27 items of the 36 items or a non-missing total score). Clinically meaningful improvement is defined as a change from baseline ≥ 15 for the TranQoL domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: ...03-Team_Folder\06-Programing\YM\Programs\t_cmc_subgrp.sas
Data Source: ADTRQOL Run Date: 26SEP2022

Celgene Corporation Cutoff Date: 05JAN2021
Protocol: ACE-536-B-THAL-001

Table 14.2.19.14.1.1.1.3
TranQoL Total Score – Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Improvement
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics		Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Splenectomy: Yes	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 48		N	110	52
	Number of subjects with clinically meaningful improvement at Week 48		n	13	5
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful improvement at Week 48 (observed case)		%	13/110 (11.8%)	5/52 (9.6%)
		RR (95% CI)[a]		1.23 (0.46, 3.27)	
		p-value [a]		0.6791	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects who completed the TranQoL assessment at baseline/screening and at least one post-baseline/screening assessment visit. Completion of TranQoL at a given visit is defined as greater than or equal to 75% of all items being answered (i.e., >27 items of the 36 items or a non-missing total score). Clinically meaningful improvement is defined as a change from baseline ≥ 15 for the TranQoL domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: ...03-Team_Folder\06-Programing\YM\Programs\t_cmc_subgrp.sas
Data Source: ADTRQOL Run Date: 26SEP2022

Table 14.2.19.14.1.1.1.3
TranQoL Total Score – Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Improvement
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics		Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Splenectomy: No	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 48		N	76	39
	Number of subjects with clinically meaningful improvement at Week 48		n	7	2
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful improvement at Week 48 (observed case)		%	7/76 (9.2%)	2/39 (5.1%)
		RR (95% CI)[a]		1.80 (0.39, 8.24)	
		p-value [a]		0.4512	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects who completed the TranQoL assessment at baseline/screening and at least one post-baseline/screening assessment visit. Completion of TranQoL at a given visit is defined as greater than or equal to 75% of all items being answered (i.e., >27 items of the 36 items or a non-missing total score). Clinically meaningful improvement is defined as a change from baseline ≥ 15 for the TranQoL domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: ...03-Team_Folder\06-Programing\YM\Programs\t_cmc_subgrp.sas
Data Source: ADTRQOL Run Date: 26SEP2022

Celgene Corporation Cutoff Date: 05JAN2021
Protocol: ACE-536-B-THAL-001 Page 3 of 3

Table 14.2.19.14.1.1.1.3
TranQoL Total Score - 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]	0.6812	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects who completed the TranQoL assessment at baseline/screening and at least one post-baseline/screening assessment visit. Completion of TranQoL at a given visit is defined as greater than or equal to 75% of all items being answered (i.e., >27 items of the 36 items or a non-missing total score). Clinically meaningful improvement is defined as a change from baseline ≥ 15 for the TranQoL domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: ...03-Team_Folder\06-Programing\YM\Programs\t_cmc_subgrp.sas
Data Source: ADTRQOL Run Date: 26SEP2022

Celgene Corporation Cutoff Date: 05JAN2021
Protocol: ACE-536-B-THAL-001 Page 1 of 3

Table 14.2.19.14.1.1.1.4
TranQoL Total Score – Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Improvement
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics		Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Sex: Male	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 48		N	78	40
	Number of subjects with clinically meaningful improvement at Week 48		n	5	3
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful improvement at Week 48 (observed case)		%	5/78 (6.4%)	3/40 (7.5%)
		RR (95% CI)[a]		0.85 (0.22, 3.40)	
		p-value [a]		0.8235	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects who completed the TranQoL assessment at baseline/screening and at least one post-baseline/screening assessment visit. Completion of TranQoL at a given visit is defined as greater than or equal to 75% of all items being answered (i.e., >27 items of the 36 items or a non-missing total score). Clinically meaningful improvement is defined as a change from baseline ≥ 15 for the TranQoL domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: ...03-Team_Folder\06-Programing\YM\Programs\t_cmc_subgrp.sas
Data Source: ADTRQOL Run Date: 26SEP2022

Table 14.2.19.14.1.1.1.4
TranQoL Total Score – Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Improvement
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics		Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Sex: Female	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 48		N	108	51
	Number of subjects with clinically meaningful improvement at Week 48		n	15	4
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful improvement at Week 48 (observed case)		%	15/108 (13.9%)	4/51 (7.8%)
		RR (95% CI)[a]		1.77 (0.62, 5.07)	
		p-value [a]		0.2868	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects who completed the TranQoL assessment at baseline/screening and at least one post-baseline/screening assessment visit. Completion of TranQoL at a given visit is defined as greater than or equal to 75% of all items being answered (i.e., >27 items of the 36 items or a non-missing total score). Clinically meaningful improvement is defined as a change from baseline ≥ 15 for the TranQoL domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: ...03-Team_Folder\06-Programing\YM\Programs\t_cmc_subgrp.sas
Data Source: ADTRQOL Run Date: 26SEP2022

Celgene Corporation Cutoff Date: 05JAN2021
Protocol: ACE-536-B-THAL-001

Table 14.2.19.14.1.1.1.4
TranQoL Total Score – 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]	0.4105	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects who completed the TranQoL assessment at baseline/screening and at least one post-baseline/screening assessment visit. Completion of TranQoL at a given visit is defined as greater than or equal to 75% of all items being answered (i.e., >27 items of the 36 items or a non-missing total score). Clinically meaningful improvement is defined as a change from baseline ≥ 15 for the TranQoL domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: ...03-Team_Folder\06-Programing\YM\Programs\t_cmc_subgrp.sas
Data Source: ADTRQOL Run Date: 26SEP2022

Celgene Corporation Cutoff Date: 05JAN2021
Protocol: ACE-536-B-THAL-001 Page 1 of 3

Table 14.2.19.14.1.1.1.5
TranQoL Total Score – Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Improvement
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics		Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Beta-thalassemia gene mutation grouping: B0/B0	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 48		N	57	29
	Number of subjects with clinically meaningful improvement at Week 48		n	2	2
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful improvement at Week 48 (observed case)		%	2/57 (3.5%)	2/29 (6.9%)
		RR (95% CI)[a]		0.51 (0.08, 3.43)	
		p-value [a]		0.4877	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects who completed the TranQoL assessment at baseline/screening and at least one post-baseline/screening assessment visit. Completion of TranQoL at a given visit is defined as greater than or equal to 75% of all items being answered (i.e., >27 items of the 36 items or a non-missing total score). Clinically meaningful improvement is defined as a change from baseline ≥ 15 for the TranQoL domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: ...03-Team_Folder\06-Programing\YM\Programs\t_cmc_subgrp.sas
Data Source: ADTRQOL Run Date: 26SEP2022

Celgene Corporation Cutoff Date: 05JAN2021
Protocol: ACE-536-B-THAL-001 Page 2 of 3

Table 14.2.19.14.1.1.1.5
TranQoL Total Score – Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Improvement
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics		Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Beta-thalassemia gene mutation grouping: Non-B0/B0	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 48		N	129	62
	Number of subjects with clinically meaningful improvement at Week 48		n	18	5
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful improvement at Week 48 (observed case)		%	18/129 (14.0%)	5/62 (8.1%)
		RR (95% CI)[a]		1.73 (0.67, 4.44)	
		p-value [a]		0.2547	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects who completed the TranQoL assessment at baseline/screening and at least one post-baseline/screening assessment visit. Completion of TranQoL at a given visit is defined as greater than or equal to 75% of all items being answered (i.e., >27 items of the 36 items or a non-missing total score). Clinically meaningful improvement is defined as a change from baseline ≥ 15 for the TranQoL domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: ...03-Team_Folder\06-Programing\YM\Programs\t_cmc_subgrp.sas
Data Source: ADTRQOL Run Date: 26SEP2022

Celgene Corporation Cutoff Date: 05JAN2021
Protocol: ACE-536-B-THAL-001 Page 3 of 3

Table 14.2.19.14.1.1.1.5
TranQoL Total Score - 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]	0.2598	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects who completed the TranQoL assessment at baseline/screening and at least one post-baseline/screening assessment visit. Completion of TranQoL at a given visit is defined as greater than or equal to 75% of all items being answered (i.e., >27 items of the 36 items or a non-missing total score). Clinically meaningful improvement is defined as a change from baseline ≥ 15 for the TranQoL domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: ...03-Team_Folder\06-Programing\YM\Programs\t_cmc_subgrp.sas
Data Source: ADTRQOL Run Date: 26SEP2022

Celgene Corporation Cutoff Date: 05JAN2021
Protocol: ACE-536-B-THAL-001 Page 1 of 3

Table 14.2.19.14.1.1.1.6
TranQoL Total Score – Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Improvement
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics		Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Mean pre-transfusion hemoglobin at baseline: <9 g/dL	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 48		N	78	43
	Number of subjects with clinically meaningful improvement at Week 48		n	11	2
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful improvement at Week 48 (observed case)		%	11/78 (14.1%)	2/43 (4.7%)
		RR (95% CI)[a]		3.03 (0.70, 13.05)	
		p-value [a]		0.1364	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects who completed the TranQoL assessment at baseline/screening and at least one post-baseline/screening assessment visit. Completion of TranQoL at a given visit is defined as greater than or equal to 75% of all items being answered (i.e., >27 items of the 36 items or a non-missing total score). Clinically meaningful improvement is defined as a change from baseline ≥ 15 for the TranQoL domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: ...03-Team_Folder\06-Programing\YM\Programs\t_cmc_subgrp.sas
Data Source: ADTRQOL Run Date: 26SEP2022

Celgene Corporation Cutoff Date: 05JAN2021
Protocol: ACE-536-B-THAL-001 Page 2 of 3

Table 14.2.19.14.1.1.1.6
TranQoL Total Score – Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Improvement
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics		Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Mean pre-transfusion hemoglobin at baseline: ≥9 g/dL	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 48		N	108	48
	Number of subjects with clinically meaningful improvement at Week 48		n	9	5
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful improvement at Week 48 (observed case)		%	9/108 (8.3%)	5/48 (10.4%)
		RR (95% CI)[a]		0.80 (0.28, 2.26)	
		p-value [a]		0.6738	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects who completed the TranQoL assessment at baseline/screening and at least one post-baseline/screening assessment visit. Completion of TranQoL at a given visit is defined as greater than or equal to 75% of all items being answered (i.e., >27 items of the 36 items or a non-missing total score). Clinically meaningful improvement is defined as a change from baseline ≥ 15 for the TranQoL domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: ...03-Team_Folder\06-Programing\YM\Programs\t_cmc_subgrp.sas
Data Source: ADTRQOL Run Date: 26SEP2022

Celgene Corporation Cutoff Date: 05JAN2021
Protocol: ACE-536-B-THAL-001

Table 14.2.19.14.1.1.1.6
TranQoL Total Score – 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]	0.1450	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects who completed the TranQoL assessment at baseline/screening and at least one post-baseline/screening assessment visit. Completion of TranQoL at a given visit is defined as greater than or equal to 75% of all items being answered (i.e., >27 items of the 36 items or a non-missing total score). Clinically meaningful improvement is defined as a change from baseline ≥ 15 for the TranQoL domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: ...03-Team_Folder\06-Programing\YM\Programs\t_cmc_subgrp.sas
Data Source: ADTRQOL Run Date: 26SEP2022

Celgene Corporation Cutoff Date: 05JAN2021
Protocol: ACE-536-B-THAL-001 Page 1 of 5

Table 14.2.19.14.1.1.1.7
TranQoL Total Score – Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Improvement
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics		Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Baseline liver iron content: ≤3 mg/g dry weight	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 48		N	58	31
	Number of subjects with clinically meaningful improvement at Week 48		n	4	2
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful improvement at Week 48 (observed case)		%	4/58 (6.9%)	2/31 (6.5%)
		RR (95% CI)[a]		1.07 (0.21, 5.51)	
		p-value [a]		0.9365	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects who completed the TranQoL assessment at baseline/screening and at least one post-baseline/screening assessment visit. Completion of TranQoL at a given visit is defined as greater than or equal to 75% of all items being answered (i.e., >27 items of the 36 items or a non-missing total score). Clinically meaningful improvement is defined as a change from baseline ≥ 15 for the TranQoL domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: ...03-Team_Folder\06-Programing\YM\Programs\t_cmc_subgrp.sas
Data Source: ADTRQOL Run Date: 26SEP2022

Table 14.2.19.14.1.1.1.7
TranQoL Total Score – Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Improvement
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics		Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Baseline liver iron content: >3-≤7 mg/g dry weight	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 48		N	38	22
	Number of subjects with clinically meaningful improvement at Week 48		n	4	1
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful improvement at Week 48 (observed case)		%	4/38 (10.5%)	1/22 (4.5%)
		RR (95% CI)[a]		2.32 (0.28, 19.44)	
		p-value [a]		0.4391	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects who completed the TranQoL assessment at baseline/screening and at least one post-baseline/screening assessment visit. Completion of TranQoL at a given visit is defined as greater than or equal to 75% of all items being answered (i.e., >27 items of the 36 items or a non-missing total score). Clinically meaningful improvement is defined as a change from baseline ≥ 15 for the TranQoL domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: ...03-Team_Folder\06-Programing\YM\Programs\t_cmc_subgrp.sas
Data Source: ADTRQOL Run Date: 26SEP2022

Table 14.2.19.14.1.1.1.7
TranQoL Total Score – Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Improvement
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics		Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Baseline liver iron content: >7-≤15 mg/g dry weight	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 48		N	34	18
	Number of subjects with clinically meaningful improvement at Week 48		n	5	2
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful improvement at Week 48 (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 who completed the TranQoL assessment at baseline/screening and at least one post-baseline/screening assessment visit. Completion of TranQoL at a given visit is defined as greater than or equal to 75% of all items being answered (i.e., >27 items of the 36 items or a non-missing total score). Clinically meaningful improvement is defined as a change from baseline ≥ 15 for the TranQoL domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: ...03-Team_Folder\06-Programing\YM\Programs\t_cmc_subgrp.sas
Data Source: ADTRQOL Run Date: 26SEP2022

Celgene Corporation Cutoff Date: 05JAN2021
Protocol: ACE-536-B-THAL-001 Page 4 of 5

Table 14.2.19.14.1.1.1.7
TranQoL Total Score – Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Improvement
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics		Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Baseline liver iron content: >15 mg/g dry weight	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 48		N	56	20
	Number of subjects with clinically meaningful improvement at Week 48		n	7	2
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful improvement at Week 48 (observed case)		%	7/56 (12.5%)	2/20 (10.0%)
		RR (95% CI)[a]		1.25 (0.28, 5.53)	
		p-value [a]		0.7685	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects who completed the TranQoL assessment at baseline/screening and at least one post-baseline/screening assessment visit. Completion of TranQoL at a given visit is defined as greater than or equal to 75% of all items being answered (i.e., >27 items of the 36 items or a non-missing total score). Clinically meaningful improvement is defined as a change from baseline ≥ 15 for the TranQoL domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: ...03-Team_Folder\06-Programing\YM\Programs\t_cmc_subgrp.sas
Data Source: ADTRQOL Run Date: 26SEP2022

Celgene Corporation Cutoff Date: 05JAN2021
Protocol: ACE-536-B-THAL-001 Page 5 of 5

Table 14.2.19.14.1.1.1.7
TranQoL Total Score – 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]	0.9532	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects who completed the TranQoL assessment at baseline/screening and at least one post-baseline/screening assessment visit. Completion of TranQoL at a given visit is defined as greater than or equal to 75% of all items being answered (i.e., >27 items of the 36 items or a non-missing total score). Clinically meaningful improvement is defined as a change from baseline ≥ 15 for the TranQoL domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: ...03-Team_Folder\06-Programing\YM\Programs\t_cmc_subgrp.sas
Data Source: ADTRQOL Run Date: 26SEP2022

Celgene Corporation Cutoff Date: 05JAN2021
Protocol: ACE-536-B-THAL-001 Page 1 of 3

Table 14.2.19.14.1.1.1.8
TranQoL Total Score – Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Improvement
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics		Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Baseline transfusion burden: ≤6 units/12 weeks	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 48		N	98	45
	Number of subjects with clinically meaningful improvement at Week 48		n	14	4
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful improvement at Week 48 (observed case)		%	14/98 (14.3%)	4/45 (8.9%)
		RR (95% CI)[a]		1.61 (0.56, 4.61)	
		p-value [a]		0.3775	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects who completed the TranQoL assessment at baseline/screening and at least one post-baseline/screening assessment visit. Completion of TranQoL at a given visit is defined as greater than or equal to 75% of all items being answered (i.e., >27 items of the 36 items or a non-missing total score). Clinically meaningful improvement is defined as a change from baseline ≥ 15 for the TranQoL domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: ...03-Team_Folder\06-Programing\YM\Programs\t_cmc_subgrp.sas
Data Source: ADTRQOL Run Date: 26SEP2022

Table 14.2.19.14.1.1.1.8
TranQoL Total Score – Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Improvement
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics		Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Baseline transfusion burden: >6 units/12 weeks	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 48		N	88	46
	Number of subjects with clinically meaningful improvement at Week 48		n	6	3
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful improvement at Week 48 (observed case)		%	6/88 (6.8%)	3/46 (6.5%)
		RR (95% CI)[a]		1.05 (0.27, 3.99)	
		p-value [a]		0.9481	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects who completed the TranQoL assessment at baseline/screening and at least one post-baseline/screening assessment visit. Completion of TranQoL at a given visit is defined as greater than or equal to 75% of all items being answered (i.e., >27 items of the 36 items or a non-missing total score). Clinically meaningful improvement is defined as a change from baseline ≥ 15 for the TranQoL domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: ...03-Team_Folder\06-Programing\YM\Programs\t_cmc_subgrp.sas
Data Source: ADTRQOL Run Date: 26SEP2022

Celgene Corporation Cutoff Date: 05JAN2021
Protocol: ACE-536-B-THAL-001

Table 14.2.19.14.1.1.1.8
TranQoL Total Score – 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]	0.6209	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects who completed the TranQoL assessment at baseline/screening and at least one post-baseline/screening assessment visit. Completion of TranQoL at a given visit is defined as greater than or equal to 75% of all items being answered (i.e., >27 items of the 36 items or a non-missing total score). Clinically meaningful improvement is defined as a change from baseline ≥ 15 for the TranQoL domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: ...03-Team_Folder\06-Programing\YM\Programs\t_cmc_subgrp.sas
Data Source: ADTRQOL Run Date: 26SEP2022

Celgene Corporation Cutoff Date: 05JAN2021
Protocol: ACE-536-B-THAL-001 Page 1 of 4

Table 14.2.19.14.2.1.1.1
TranQoL Total Score – Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Worsening
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics		Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Geographic region: North America and Europe	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 48		N	77	41
	Number of subjects with clinically meaningful worsening at Week 48		n	3	5
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful worsening at Week 48 (observed case)		%	3/77 (3.9%)	5/41 (12.2%)
		RR (95% CI)[a]		0.32 (0.08, 1.27)	
		p-value [a]		0.1052	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects who completed the TranQoL assessment at baseline/screening and at least one post-baseline/screening assessment visit. Completion of TranQoL at a given visit is defined as greater than or equal to 75% of all items being answered (i.e., >27 items of the 36 items or a non-missing total score). Clinically meaningful worsening is defined as a change from baseline ≤le - 15 for the TranQoL domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: ...03-Team_Folder\06-Programing\YM\Programs\t_cmc_subgrp.sas
Data Source: ADTRQOL Run Date: 26SEP2022

Table 14.2.19.14.2.1.1.1
TranQoL Total Score – Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Worsening
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics		Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Geographic region: Middle East and North Africa	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 48		N	45	21
	Number of subjects with clinically meaningful worsening at Week 48		n	10	3
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful worsening at Week 48 (observed case)		%	10/45 (22.2%)	3/21 (14.3%)
		RR (95% CI)[a]		1.56 (0.48, 5.07)	
		p-value [a]		0.4637	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects who completed the TranQoL assessment at baseline/screening and at least one post-baseline/screening assessment visit. Completion of TranQoL at a given visit is defined as greater than or equal to 75% of all items being answered (i.e., >27 items of the 36 items or a non-missing total score). Clinically meaningful worsening is defined as a change from baseline ≤le - 15 for the TranQoL domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: ...03-Team_Folder\06-Programing\YM\Programs\t_cmc_subgrp.sas
Data Source: ADTRQOL Run Date: 26SEP2022

Table 14.2.19.14.2.1.1.1
TranQoL Total Score – Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Worsening
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics		Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Geographic region: Asia-Pacific	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 48		N	64	29
	Number of subjects with clinically meaningful worsening at Week 48		n	7	4
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful worsening at Week 48 (observed case)		%	7/64 (10.9%)	4/29 (13.8%)
		RR (95% CI)[a]		0.79 (0.25, 2.50)	
		p-value [a]		0.6919	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects who completed the TranQoL assessment at baseline/screening and at least one post-baseline/screening assessment visit. Completion of TranQoL at a given visit is defined as greater than or equal to 75% of all items being answered (i.e., >27 items of the 36 items or a non-missing total score). Clinically meaningful worsening is defined as a change from baseline ≤le - 15 for the TranQoL domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: ...03-Team_Folder\06-Programing\YM\Programs\t_cmc_subgrp.sas
Data Source: ADTRQOL Run Date: 26SEP2022

Celgene Corporation Cutoff Date: 05JAN2021
Protocol: ACE-536-B-THAL-001 Page 4 of 4

Table 14.2.19.14.2.1.1.1
TranQoL Total Score – 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]	0.2328	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects who completed the TranQoL assessment at baseline/screening and at least one post-baseline/screening assessment visit. Completion of TranQoL at a given visit is defined as greater than or equal to 75% of all items being answered (i.e., >27 items of the 36 items or a non-missing total score). Clinically meaningful worsening is defined as a change from baseline ≤le - 15 for the TranQoL domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: ...03-Team_Folder\06-Programing\YM\Programs\t_cmc_subgrp.sas
Data Source: ADTRQOL Run Date: 26SEP2022

Celgene Corporation Cutoff Date: 05JAN2021
Protocol: ACE-536-B-THAL-001

Table 14.2.19.14.2.1.1.2
TranQoL Total Score – Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Worsening
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics		Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Age: ≤32	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 48		N	108	54
	Number of subjects with clinically meaningful worsening at Week 48		n	10	7
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful worsening at Week 48 (observed case)		%	10/108 (9.3%)	7/54 (13.0%)
		RR (95% CI)[a]		0.71 (0.29, 1.77)	
		p-value [a]		0.4681	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects who completed the TranQoL assessment at baseline/screening and at least one post-baseline/screening assessment visit. Completion of TranQoL at a given visit is defined as greater than or equal to 75% of all items being answered (i.e., >27 items of the 36 items or a non-missing total score). Clinically meaningful worsening is defined as a change from baseline ≤le - 15 for the TranQoL domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: ...03-Team_Folder\06-Programing\YM\Programs\t_cmc_subgrp.sas
Data Source: ADTRQOL Run Date: 26SEP2022

Celgene Corporation Cutoff Date: 05JAN2021
Protocol: ACE-536-B-THAL-001 Page 2 of 3

Table 14.2.19.14.2.1.1.2
TranQoL Total Score – Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Worsening
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics		Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Age: >32	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 48		N	78	37
	Number of subjects with clinically meaningful worsening at Week 48		n	10	5
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful worsening at Week 48 (observed case)		%	10/78 (12.8%)	5/37 (13.5%)
		RR (95% CI)[a]		0.95 (0.35, 2.58)	
		p-value [a]		0.9178	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects who completed the TranQoL assessment at baseline/screening and at least one post-baseline/screening assessment visit. Completion of TranQoL at a given visit is defined as greater than or equal to 75% of all items being answered (i.e., >27 items of the 36 items or a non-missing total score). Clinically meaningful worsening is defined as a change from baseline ≤le - 15 for the TranQoL domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: ...03-Team_Folder\06-Programing\YM\Programs\t_cmc_subgrp.sas
Data Source: ADTRQOL Run Date: 26SEP2022

Celgene Corporation Cutoff Date: 05JAN2021
Protocol: ACE-536-B-THAL-001

Table 14.2.19.14.2.1.1.2
TranQoL Total Score – 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]	0.6805	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects who completed the TranQoL assessment at baseline/screening and at least one post-baseline/screening assessment visit. Completion of TranQoL at a given visit is defined as greater than or equal to 75% of all items being answered (i.e., >27 items of the 36 items or a non-missing total score). Clinically meaningful worsening is defined as a change from baseline ≤le - 15 for the TranQoL domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: ...03-Team_Folder\06-Programing\YM\Programs\t_cmc_subgrp.sas
Data Source: ADTRQOL Run Date: 26SEP2022

Celgene Corporation Cutoff Date: 05JAN2021
Protocol: ACE-536-B-THAL-001 Page 1 of 3

Table 14.2.19.14.2.1.1.3
TranQoL Total Score – Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Worsening
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics		Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Splenectomy: Yes	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 48		N	110	52
	Number of subjects with clinically meaningful worsening at Week 48		n	14	7
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful worsening at Week 48 (observed case)		%	14/110 (12.7%)	7/52 (13.5%)
		RR (95% CI)[a]		0.95 (0.41, 2.20)	
		p-value [a]		0.8965	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects who completed the TranQoL assessment at baseline/screening and at least one post-baseline/screening assessment visit. Completion of TranQoL at a given visit is defined as greater than or equal to 75% of all items being answered (i.e., >27 items of the 36 items or a non-missing total score). Clinically meaningful worsening is defined as a change from baseline ≤le - 15 for the TranQoL domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: ...03-Team_Folder\06-Programing\YM\Programs\t_cmc_subgrp.sas
Data Source: ADTRQOL Run Date: 26SEP2022

Celgene Corporation Cutoff Date: 05JAN2021
Protocol: ACE-536-B-THAL-001

Table 14.2.19.14.2.1.1.3
TranQoL Total Score – Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Worsening
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics		Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Splenectomy: No	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 48		N	76	39
	Number of subjects with clinically meaningful worsening at Week 48		n	6	5
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful worsening at Week 48 (observed case)		%	6/76 (7.9%)	5/39 (12.8%)
		RR (95% CI)[a]		0.62 (0.20, 1.89)	
		p-value [a]		0.3971	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects who completed the TranQoL assessment at baseline/screening and at least one post-baseline/screening assessment visit. Completion of TranQoL at a given visit is defined as greater than or equal to 75% of all items being answered (i.e., >27 items of the 36 items or a non-missing total score). Clinically meaningful worsening is defined as a change from baseline ≤le - 15 for the TranQoL domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: ...03-Team_Folder\06-Programing\YM\Programs\t_cmc_subgrp.sas
Data Source: ADTRQOL Run Date: 26SEP2022

Celgene Corporation Cutoff Date: 05JAN2021
Protocol: ACE-536-B-THAL-001

Table 14.2.19.14.2.1.1.3
TranQoL Total Score – 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]	0.5497	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects who completed the TranQoL assessment at baseline/screening and at least one post-baseline/screening assessment visit. Completion of TranQoL at a given visit is defined as greater than or equal to 75% of all items being answered (i.e., >27 items of the 36 items or a non-missing total score). Clinically meaningful worsening is defined as a change from baseline ≤le - 15 for the TranQoL domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: ...03-Team_Folder\06-Programing\YM\Programs\t_cmc_subgrp.sas
Data Source: ADTRQOL Run Date: 26SEP2022

Celgene Corporation Cutoff Date: 05JAN2021
Protocol: ACE-536-B-THAL-001 Page 1 of 3

Table 14.2.19.14.2.1.1.4
TranQoL Total Score – Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Worsening
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics		Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Sex: Male	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 48		N	78	40
	Number of subjects with clinically meaningful worsening at Week 48		n	8	5
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful worsening at Week 48 (observed case)		%	8/78 (10.3%)	5/40 (12.5%)
		RR (95% CI)[a]		0.82 (0.29, 2.35)	
		p-value [a]		0.7120	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects who completed the TranQoL assessment at baseline/screening and at least one post-baseline/screening assessment visit. Completion of TranQoL at a given visit is defined as greater than or equal to 75% of all items being answered (i.e., >27 items of the 36 items or a non-missing total score). Clinically meaningful worsening is defined as a change from baseline ≤le - 15 for the TranQoL domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: ...03-Team_Folder\06-Programing\YM\Programs\t_cmc_subgrp.sas
Data Source: ADTRQOL Run Date: 26SEP2022

Celgene Corporation Cutoff Date: 05JAN2021
Protocol: ACE-536-B-THAL-001

Table 14.2.19.14.2.1.1.4
TranQoL Total Score – Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Worsening
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics		Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Sex: Female	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 48		N	108	51
	Number of subjects with clinically meaningful worsening at Week 48		n	12	7
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful worsening at Week 48 (observed case)		%	12/108 (11.1%)	7/51 (13.7%)
		RR (95% CI)[a]		0.81 (0.34, 1.93)	
		p-value [a]		0.6343	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects who completed the TranQoL assessment at baseline/screening and at least one post-baseline/screening assessment visit. Completion of TranQoL at a given visit is defined as greater than or equal to 75% of all items being answered (i.e., >27 items of the 36 items or a non-missing total score). Clinically meaningful worsening is defined as a change from baseline ≤le - 15 for the TranQoL domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: ...03-Team_Folder\06-Programing\YM\Programs\t_cmc_subgrp.sas
Data Source: ADTRQOL Run Date: 26SEP2022

Celgene Corporation Cutoff Date: 05JAN2021
Protocol: ACE-536-B-THAL-001 Page 3 of 3

Table 14.2.19.14.2.1.1.4
TranQoL Total Score – 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]	0.9845	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects who completed the TranQoL assessment at baseline/screening and at least one post-baseline/screening assessment visit. Completion of TranQoL at a given visit is defined as greater than or equal to 75% of all items being answered (i.e., >27 items of the 36 items or a non-missing total score). Clinically meaningful worsening is defined as a change from baseline ≤le - 15 for the TranQoL domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: ...03-Team_Folder\06-Programing\YM\Programs\t_cmc_subgrp.sas
Data Source: ADTRQOL Run Date: 26SEP2022

Celgene Corporation Cutoff Date: 05JAN2021
Protocol: ACE-536-B-THAL-001 Page 1 of 3

Table 14.2.19.14.2.1.1.5
TranQoL Total Score – Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Worsening
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics		Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Beta-thalassemia gene mutation grouping: B0/B0	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 48		N	57	29
	Number of subjects with clinically meaningful worsening at Week 48		n	3	4
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful worsening at Week 48 (observed case)		%	3/57 (5.3%)	4/29 (13.8%)
		RR (95% CI)[a]		0.38 (0.09, 1.59)	
		p-value [a]		0.1862	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects who completed the TranQoL assessment at baseline/screening and at least one post-baseline/screening assessment visit. Completion of TranQoL at a given visit is defined as greater than or equal to 75% of all items being answered (i.e., >27 items of the 36 items or a non-missing total score). Clinically meaningful worsening is defined as a change from baseline ≤le - 15 for the TranQoL domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: ...03-Team_Folder\06-Programing\YM\Programs\t_cmc_subgrp.sas
Data Source: ADTRQOL Run Date: 26SEP2022

Celgene Corporation Cutoff Date: 05JAN2021
Protocol: ACE-536-B-THAL-001 Page 2 of 3

Table 14.2.19.14.2.1.1.5
TranQoL Total Score – Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Worsening
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics		Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Beta-thalassemia gene mutation grouping: Non-B0/B0	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 48		N	129	62
	Number of subjects with clinically meaningful worsening at Week 48		n	17	8
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful worsening at Week 48 (observed case)		%	17/129 (13.2%)	8/62 (12.9%)
		RR (95% CI)[a]		1.02 (0.47, 2.24)	
		p-value [a]		0.9579	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects who completed the TranQoL assessment at baseline/screening and at least one post-baseline/screening assessment visit. Completion of TranQoL at a given visit is defined as greater than or equal to 75% of all items being answered (i.e., >27 items of the 36 items or a non-missing total score). Clinically meaningful worsening is defined as a change from baseline ≤le - 15 for the TranQoL domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: ...03-Team_Folder\06-Programing\YM\Programs\t_cmc_subgrp.sas
Data Source: ADTRQOL Run Date: 26SEP2022

Celgene Corporation Cutoff Date: 05JAN2021
Protocol: ACE-536-B-THAL-001

Table 14.2.19.14.2.1.1.5
TranQoL Total Score – 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]	0.2363	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects who completed the TranQoL assessment at baseline/screening and at least one post-baseline/screening assessment visit. Completion of TranQoL at a given visit is defined as greater than or equal to 75% of all items being answered (i.e., >27 items of the 36 items or a non-missing total score). Clinically meaningful worsening is defined as a change from baseline ≤le - 15 for the TranQoL domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: ...03-Team_Folder\06-Programing\YM\Programs\t_cmc_subgrp.sas
Data Source: ADTRQOL Run Date: 26SEP2022

Celgene Corporation Cutoff Date: 05JAN2021
Protocol: ACE-536-B-THAL-001 Page 1 of 3

Table 14.2.19.14.2.1.1.6
TranQoL Total Score – Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Worsening
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics		Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Mean pre-transfusion hemoglobin at baseline: <9 g/dL	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 48		N	78	43
	Number of subjects with clinically meaningful worsening at Week 48		n	8	6
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful worsening at Week 48 (observed case)		%	8/78 (10.3%)	6/43 (14.0%)
			RR (95% CI)[a]	0.74 (0.27, 1.98)	
			p-value [a]	0.5426	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects who completed the TranQoL assessment at baseline/screening and at least one post-baseline/screening assessment visit. Completion of TranQoL at a given visit is defined as greater than or equal to 75% of all items being answered (i.e., >27 items of the 36 items or a non-missing total score). Clinically meaningful worsening is defined as a change from baseline ≤le - 15 for the TranQoL domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: ...03-Team_Folder\06-Programing\YM\Programs\t_cmc_subgrp.sas
Data Source: ADTRQOL Run Date: 26SEP2022

Table 14.2.19.14.2.1.1.6
TranQoL Total Score – Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Worsening
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics		Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Mean pre-transfusion hemoglobin at baseline: ≥9 g/dL	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 48		N	108	48
	Number of subjects with clinically meaningful worsening at Week 48		n	12	6
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful worsening at Week 48 (observed case)		%	12/108 (11.1%)	6/48 (12.5%)
		RR (95% CI)[a]		0.89 (0.35, 2.23)	
		p-value [a]		0.8017	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects who completed the TranQoL assessment at baseline/screening and at least one post-baseline/screening assessment visit. Completion of TranQoL at a given visit is defined as greater than or equal to 75% of all items being answered (i.e., >27 items of the 36 items or a non-missing total score). Clinically meaningful worsening is defined as a change from baseline ≤le - 15 for the TranQoL domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: ...03-Team_Folder\06-Programing\YM\Programs\t_cmc_subgrp.sas
Data Source: ADTRQOL Run Date: 26SEP2022

Celgene Corporation Cutoff Date: 05JAN2021
Protocol: ACE-536-B-THAL-001

Table 14.2.19.14.2.1.1.6
TranQoL Total Score – 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]	0.7829	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects who completed the TranQoL assessment at baseline/screening and at least one post-baseline/screening assessment visit. Completion of TranQoL at a given visit is defined as greater than or equal to 75% of all items being answered (i.e., >27 items of the 36 items or a non-missing total score). Clinically meaningful worsening is defined as a change from baseline ≤le - 15 for the TranQoL domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: ...03-Team_Folder\06-Programing\YM\Programs\t_cmc_subgrp.sas
Data Source: ADTRQOL Run Date: 26SEP2022

Celgene Corporation Cutoff Date: 05JAN2021
Protocol: ACE-536-B-THAL-001 Page 1 of 5

Table 14.2.19.14.2.1.1.7
TranQoL Total Score – Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Worsening
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics		Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Baseline liver iron content: ≤3 mg/g dry weight	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 48		N	58	31
	Number of subjects with clinically meaningful worsening at Week 48		n	6	3
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful worsening at Week 48 (observed case)		%	6/58 (10.3%)	3/31 (9.7%)
		RR (95% CI)[a]		1.07 (0.29, 3.98)	
		p-value [a]		0.9209	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects who completed the TranQoL assessment at baseline/screening and at least one post-baseline/screening assessment visit. Completion of TranQoL at a given visit is defined as greater than or equal to 75% of all items being answered (i.e., >27 items of the 36 items or a non-missing total score). Clinically meaningful worsening is defined as a change from baseline ≤le - 15 for the TranQoL domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: ...03-Team_Folder\06-Programing\YM\Programs\t_cmc_subgrp.sas
Data Source: ADTRQOL Run Date: 26SEP2022

Table 14.2.19.14.2.1.1.7
TranQoL Total Score – Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Worsening
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics		Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Baseline liver iron content: >3-≤7 mg/g dry weight	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 48		N	38	22
	Number of subjects with clinically meaningful worsening at Week 48		n	5	1
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful worsening at Week 48 (observed case)		%	5/38 (13.2%)	1/22 (4.5%)
			RR (95% CI)[a]	2.89 (0.36, 23.21)	
			p-value [a]	0.3170	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects who completed the TranQoL assessment at baseline/screening and at least one post-baseline/screening assessment visit. Completion of TranQoL at a given visit is defined as greater than or equal to 75% of all items being answered (i.e., >27 items of the 36 items or a non-missing total score). Clinically meaningful worsening is defined as a change from baseline ≤le - 15 for the TranQoL domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: ...03-Team_Folder\06-Programing\YM\Programs\t_cmc_subgrp.sas
Data Source: ADTRQOL Run Date: 26SEP2022

Celgene Corporation Cutoff Date: 05JAN2021
Protocol: ACE-536-B-THAL-001 Page 3 of 5

Table 14.2.19.14.2.1.1.7
TranQoL Total Score – Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Worsening
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics		Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Baseline liver iron content: >7-≤15 mg/g dry weight	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 48		N	34	18
	Number of subjects with clinically meaningful worsening at Week 48		n	3	3
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful worsening at Week 48 (observed case)		%	3/34 (8.8%)	3/18 (16.7%)
		RR (95% CI)[a]		0.53 (0.12, 2.36)	
		p-value [a]		0.4044	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects who completed the TranQoL assessment at baseline/screening and at least one post-baseline/screening assessment visit. Completion of TranQoL at a given visit is defined as greater than or equal to 75% of all items being answered (i.e., >27 items of the 36 items or a non-missing total score). Clinically meaningful worsening is defined as a change from baseline ≤le - 15 for the TranQoL domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: ...03-Team_Folder\06-Programing\YM\Programs\t_cmc_subgrp.sas
Data Source: ADTRQOL Run Date: 26SEP2022

Table 14.2.19.14.2.1.1.7
TranQoL Total Score – Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Worsening
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics		Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Baseline liver iron content: >15 mg/g dry weight	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 48		N	56	20
	Number of subjects with clinically meaningful worsening at Week 48		n	6	5
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful worsening at Week 48 (observed case)		%	6/56 (10.7%)	5/20 (25.0%)
		RR (95% CI)[a]		0.43 (0.15, 1.25)	
		p-value [a]		0.1211	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects who completed the TranQoL assessment at baseline/screening and at least one post-baseline/screening assessment visit. Completion of TranQoL at a given visit is defined as greater than or equal to 75% of all items being answered (i.e., >27 items of the 36 items or a non-missing total score). Clinically meaningful worsening is defined as a change from baseline ≤le - 15 for the TranQoL domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: ...03-Team_Folder\06-Programing\YM\Programs\t_cmc_subgrp.sas
Data Source: ADTRQOL Run Date: 26SEP2022

Celgene Corporation Cutoff Date: 05JAN2021
Protocol: ACE-536-B-THAL-001 Page 5 of 5

Table 14.2.19.14.2.1.1.7
TranQoL Total Score – 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]	0.3730	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects who completed the TranQoL assessment at baseline/screening and at least one post-baseline/screening assessment visit. Completion of TranQoL at a given visit is defined as greater than or equal to 75% of all items being answered (i.e., >27 items of the 36 items or a non-missing total score). Clinically meaningful worsening is defined as a change from baseline ≤le - 15 for the TranQoL domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: ...03-Team_Folder\06-Programing\YM\Programs\t_cmc_subgrp.sas
Data Source: ADTRQOL Run Date: 26SEP2022

Celgene Corporation Cutoff Date: 05JAN2021
Protocol: ACE-536-B-THAL-001 Page 1 of 3

Table 14.2.19.14.2.1.1.8
TranQoL Total Score – Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Worsening
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics		Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Baseline transfusion burden: ≤6 units/12 weeks	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 48		N	98	45
	Number of subjects with clinically meaningful worsening at Week 48		n	7	8
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful worsening at Week 48 (observed case)		%	7/98 (7.1%)	8/45 (17.8%)
		RR (95% CI)[a]		0.40 (0.16, 1.04)	
		p-value [a]		0.0602	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects who completed the TranQoL assessment at baseline/screening and at least one post-baseline/screening assessment visit. Completion of TranQoL at a given visit is defined as greater than or equal to 75% of all items being answered (i.e., >27 items of the 36 items or a non-missing total score). Clinically meaningful worsening is defined as a change from baseline ≤le - 15 for the TranQoL domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: ...03-Team_Folder\06-Programing\YM\Programs\t_cmc_subgrp.sas
Data Source: ADTRQOL Run Date: 26SEP2022

Table 14.2.19.14.2.1.1.8
TranQoL Total Score – Proportions of Subjects with Clinically-Meaningful Worsening
(HRQoL Evaluable Population by Subgroup)

Subgroup	Description	Statistics		Luspatercept+BSC	Placebo+BSC
Baseline transfusion burden: >6 units/12 weeks	Number of HRQoL evaluable subjects at Week 48		N	88	46
	Number of subjects with clinically meaningful worsening at Week 48		n	13	4
	Percent of HRQoL evaluable subjects with clinically meaningful worsening at Week 48 (observed case)		%	13/88 (14.8%)	4/46 (8.7%)
		RR (95% CI)[a]		1.70 (0.59, 4.92)	
		p-value [a]		0.3282	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects who completed the TranQoL assessment at baseline/screening and at least one post-baseline/screening assessment visit. Completion of TranQoL at a given visit is defined as greater than or equal to 75% of all items being answered (i.e., >27 items of the 36 items or a non-missing total score). Clinically meaningful worsening is defined as a change from baseline ≤le - 15 for the TranQoL domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: ...03-Team_Folder\06-Programing\YM\Programs\t_cmc_subgrp.sas
Data Source: ADTRQOL Run Date: 26SEP2022

Celgene Corporation Cutoff Date: 05JAN2021
Protocol: ACE-536-B-THAL-001

Table 14.2.19.14.2.1.1.8
TranQoL Total Score – 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]	0.0475	

Note: "HRQoL evaluable population" are ITT subjects who completed the TranQoL assessment at baseline/screening and at least one post-baseline/screening assessment visit. Completion of TranQoL at a given visit is defined as greater than or equal to 75% of all items being answered (i.e., >27 items of the 36 items or a non-missing total score). Clinically meaningful worsening is defined as a change from baseline ≤le - 15 for the TranQoL domains. BSC = Best Supportive Care; CI = Confidence Interval; HRQoL = Health-related Quality of Life; RR = Relative Risk.
[a] Relative risk (RR; 95% CI and p-value) is calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.
[b] P value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups is calculated using the Cochran's Q test.
Program Path: ...03-Team_Folder\06-Programing\YM\Programs\t_cmc_subgrp.sas
Data Source: ADTRQOL Run Date: 26SEP2022

Celgene Corporation
Study ACE-536-B-THAL-001 - (Database Cutoff Date: 05JAN2021)
Proportion of sujects with Adverse Event during week 1-48
Safety Population

	Luspatercept + BSC (N=223)	Placebo + BSC (N=109)
Number of subjects with events, n (%)	208 (93.3)	98 (89.9)
Stratified analysis		
Relative Risk (95% CI)	1.04 (0.97, 1.11)	
p-value	0.315	
Odds Ratio (95% CI)	1.56 (0.69, 3.54)	
Risk Difference (95% CI)	3.38 (-3.15, 9.90)	
Unstratified analysis		
Relative Risk (95% CI)	1.04 (0.97, 1.11)	
p-value	0.318	
Odds Ratio (95% CI)	1.56 (0.69, 3.51)	
Risk Difference (95% CI)	3.37 (-3.18, 9.91)	

Stratification factor: Geographical regions defined at randomization.
CI and p-value for Relative risk, Odds ratio and risk difference are estimated using normal approximation.

Celgene Corporation
Study ACE-536-B-THAL-001 - (Database Cutoff Date: 05JAN2021)
Proportion of sujects with Adverse Event during week 1-48 - Subgroup analysis
Safety Population

Subgroup Level	Luspatercept + BSC (N=223) n/ N (%)	Placebo + BSC (N=109) n/ N (%)	Relative Risk (95% CI)	p-Value	p-value for interaction
Age					0.176
<=32 years	116/129 (89.9)	57/ 63 (90.5)	0.99 (0.90, 1.10)	0.903	
>32 years	92/ 94 (97.9)	41/ 46 (89.1)	1.10 (0.99, 1.22)	0.081	
Gender					0.506
female	125/132 (94.7)	57/ 61 (93.4)	1.01 (0.94, 1.10)	0.737	
male	83/ 91 (91.2)	41/ 48 (85.4)	1.07 (0.93, 1.22)	0.334	
Splenectomy					0.243
yes	120/128 (93.8)	54/ 62 (87.1)	1.08 (0.97, 1.20)	0.172	
no	88/ 95 (92.6)	44/ 47 (93.6)	0.99 (0.90, 1.09)	0.825	
Region					0.577
North America & Europe	93/ 99 (93.9)	46/ 49 (93.9)	1.00 (0.92, 1.09)	0.988	
Middle East & North Africa	49/ 52 (94.2)	23/ 25 (92.0)	1.02 (0.90, 1.17)	0.725	
Asia-Pacific	66/ 72 (91.7)	29/ 35 (82.9)	1.11 (0.94, 1.31)	0.233	
Region II					0.522
North America	25/ 25 (100.0)	12/ 13 (92.3)	1.08 (0.93, 1.27)	0.317	
Europe	68/ 74 (91.9)	34/ 36 (94.4)	0.97 (0.88, 1.08)	0.606	
Middle East & North Africa	49/ 52 (94.2)	23/ 25 (92.0)	1.02 (0.90, 1.17)	0.725	
Asia-Pacific	66/ 72 (91.7)	29/ 35 (82.9)	1.11 (0.94, 1.31)	0.233	
Beta-thalassemia gene mutation					0.659
B0/B0	63/ 68 (92.6)	32/ 35 (91.4)	1.01 (0.90, 1.14)	0.831	
Non-B0/B0	144/154 (93.5)	66/ 74 (89.2)	1.05 (0.96, 1.15)	0.301	
Baseline RBC Transfusion burden					0.635
<=6 units/12 weeks	103/112 (92.0)	47/ 54 (87.0)	1.06 (0.94, 1.19)	0.355	
>6 units/12 weeks	105/111 (94.6)	51/ 55 (92.7)	1.02 (0.94, 1.11)	0.651	
Baseline Hemoglobin					0.238
<9 g/dL	77/ 87 (88.5)	46/ 51 (90.2)	0.98 (0.87, 1.10)	0.753	
>=9 g/dL	131/136 (96.3)	52/ 58 (89.7)	1.07 (0.98, 1.18)	0.132	
Baseline Liver Iron					0.008
<=3 mg/gr dry weight	68/ 69 (98.6)	31/ 35 (88.6)	1.11 (0.98, 1.26)	0.087	
>3-<=7 mg/gr dry weight	44/ 51 (86.3)	29/ 29 (100.0)	0.86 (0.77, 0.96)	0.008	
>7-<=15 mg/gr dry weight	35/ 38 (92.1)	16/ 19 (84.2)	1.09 (0.88, 1.36)	0.416	
>15 mg/gr dry weight	61/ 65 (93.8)	22/ 26 (84.6)	1.11 (0.93, 1.32)	0.247	
Baseline RBC Transfusion burden (rolling 24-week)					0.245
<= 10 Units/24 Weeks	29/ 32 (90.6)	11/ 14 (78.6)	1.15 (0.86, 1.55)	0.344	
>10-<=15 Units/24 Weeks	90/ 96 (93.8)	38/ 44 (86.4)	1.09 (0.95, 1.23)	0.210	
>15 Units/24 Weeks	89/ 95 (93.7)	49/ 51 (96.1)	0.98 (0.90, 1.05)	0.516	
Baseline RBC Transfusion burden (rolling 12-week)					0.136
<= 5 Units/12 Weeks	38/ 41 (92.7)	12/ 17 (70.6)	1.31 (0.95, 1.81)	0.094	
>5-<=7 Units/12 Weeks	84/ 91 (92.3)	45/ 47 (95.7)	0.96 (0.89, 1.05)	0.397	
>7 Units/12 Weeks	86/ 91 (94.5)	41/ 45 (91.1)	1.04 (0.93, 1.15)	0.490	

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
Study ACE-536-B-THAL-001 - (Database Cutoff Date: 05JAN2021)
Proportion of sujects with Serious Adverse Event during week 1-48
Safety Population

	Luspatercept + BSC (N=223)	Placebo + BSC (N=109)
Number of subjects with events, n (%)	24 (10.8)	5 (4.6)
Stratified analysis		
Relative Risk (95% CI)	2.35 (0.92, 6.00)	
p-value	0.075	
Odds Ratio (95% CI)	2.49 (0.93, 6.70)	
Risk Difference (95% CI)	6.17 (0.50, 11.84)	
Unstratified analysis		
Relative Risk (95% CI)	2.35 (0.92, 5.98)	
p-value	0.074	
Odds Ratio (95% CI)	2.51 (0.93, 6.77)	
Risk Difference (95% CI)	6.18 (0.52, 11.83)	

Stratification factor: Geographical regions defined at randomization.
CI and p-value for Relative risk, Odds ratio and risk difference are estimated using normal approximation.

Celgene Corporation
Study ACE-536-B-THAL-001 - (Database Cutoff Date: 05JAN2021)
Proportion of sujects with Serious Adverse Event during week 1-48 - Subgroup analysis
Safety Population

Subgroup Level	Luspatercept + BSC (N=223) n/ N (%)	Placebo + BSC (N=109) n/ N (%)	Relative Risk (95% CI)	p-Value	p-value for interaction
Age					0.295
<=32 years	13/129 (10.1)	4/ 63 (6.3)	1.59 (0.54, 4.67)	0.402	
>32 years	11/ 94 (11.7)	1/ 46 (2.2)	5.38 (0.72, 40.44)	0.102	
Gender					0.469
female	11/132 (8.3)	3/ 61 (4.9)	1.69 (0.49, 5.86)	0.405	
male	13/ 91 (14.3)	2/ 48 (4.2)	3.43 (0.81, 14.57)	0.095	
Splenectomy					0.273
yes	16/128 (12.5)	2/ 62 (3.2)	3.88 (0.92, 16.33)	0.065	
no	8/ 95 (8.4)	3/ 47 (6.4)	1.32 (0.37, 4.75)	0.671	
Region					0.509
North America & Europe	8/ 99 (8.1)	3/ 49 (6.1)	1.32 (0.37, 4.76)	0.671	
Middle East & North Africa	5/ 52 (9.6)	1/ 25 (4.0)	2.40 (0.30, 19.50)	0.412	
Asia-Pacific	11/ 72 (15.3)	1/ 35 (2.9)	5.35 (0.72, 39.78)	0.102	
Region II					0.291
North America	3/ 25 (12.0)	0/ 13 (0.0)	NE	NE	
Europe	5/ 74 (6.8)	3/ 36 (8.3)	0.81 (0.21, 3.21)	0.765	
Middle East & North Africa	5/ 52 (9.6)	1/ 25 (4.0)	2.40 (0.30, 19.50)	0.412	
Asia-Pacific	11/ 72 (15.3)	1/ 35 (2.9)	5.35 (0.72, 39.78)	0.102	
Beta-thalassemia gene mutation					NE
B0/B0	8/ 68 (11.8)	0/ 35 (0.0)	NE	NE	
Non-B0/B0	16/154 (10.4)	5/ 74 (6.8)	1.54 (0.59, 4.04)	0.382	
Baseline RBC Transfusion burden					NE
<=6 units/12 weeks	10/112 (8.9)	0/ 54 (0.0)	NE	NE	
>6 units/12 weeks	14/111 (12.6)	5/ 55 (9.1)	1.39 (0.53, 3.65)	0.508	
Baseline Hemoglobin					0.567
<9 g/dL	11/ 87 (12.6)	2/ 51 (3.9)	3.22 (0.74, 13.97)	0.118	
>=9 g/dL	13/136 (9.6)	3/ 58 (5.2)	1.85 (0.55, 6.24)	0.323	
Baseline Liver Iron					0.717
<=3 mg/gr dry weight	2/ 69 (2.9)	1/ 35 (2.9)	1.01 (0.10, 10.81)	0.990	
>3-<=7 mg/gr dry weight	7/ 51 (13.7)	0/ 29 (0.0)	NE	NE	
>7-<=15 mg/gr dry weight	6/ 38 (15.8)	1/ 19 (5.3)	3.00 (0.39, 23.17)	0.292	
>15 mg/gr dry weight	9/ 65 (13.8)	3/ 26 (11.5)	1.20 (0.35, 4.08)	0.770	
Baseline RBC Transfusion burden (rolling 24-week)					0.794
<= 10 Units/24 Weeks	3/ 32 (9.4)	0/ 14 (0.0)	NE	NE	
>10-<=15 Units/24 Weeks	6/ 96 (6.3)	1/ 44 (2.3)	2.75 (0.34, 22.16)	0.342	
>15 Units/24 Weeks	15/ 95 (15.8)	4/ 51 (7.8)	2.01 (0.71, 5.75)	0.191	
Baseline RBC Transfusion burden (rolling 12-week)					0.389
<= 5 Units/12 Weeks	3/ 41 (7.3)	0/ 17 (0.0)	NE	NE	
>5-<=7 Units/12 Weeks	8/ 91 (8.8)	3/ 47 (6.4)	1.38 (0.38, 4.95)	0.624	
>7 Units/12 Weeks	13/ 91 (14.3)	2/ 45 (4.4)	3.21 (0.76, 13.64)	0.113	

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
Study ACE-536-B-THAL-001 - (Database Cutoff Date: 05JAN2021)
Proportion of sujects with Severe Adverse Event (CTCAE >=3) during week 1-48
Safety Population

	Luspatercept + BSC (N=223)	Placebo + BSC (N=109)
Number of subjects with events, n (%)	53 (23.8)	15 (13.8)
Stratified analysis		
Relative Risk (95% CI)	1.72 (1.02, 2.91)	
p-value	0.041	
Odds Ratio (95% CI)	1.97 (1.05, 3.70)	
Risk Difference (95% CI)	9.97 (1.49, 18.45)	
Unstratified analysis		
Relative Risk (95% CI)	1.73 (1.02, 2.92)	
p-value	0.042	
Odds Ratio (95% CI)	1.95 (1.04, 3.65)	
Risk Difference (95% CI)	10.01 (1.46, 18.55)	

Stratification factor: Geographical regions defined at randomization.
CI and p-value for Relative risk, Odds ratio and risk difference are estimated using normal approximation.

Celgene Corporation
Study ACE-536-B-THAL-001 - (Database Cutoff Date: 05JAN2021)
Proportion of sujects with Severe Adverse Event (CTCAE >=3) during week 1-48 - Subgroup analysis
Safety Population

Subgroup Level	Luspatercept + BSC (N=223) n/ N (%)	Placebo + BSC (N=109) n/ N (%)	Relative Risk (95% CI)	p-Value	p-value for interaction
Age					0.145
<=32 years	32/129 (24.8)	12/ 63 (19.0)	1.30 (0.72, 2.35)	0.381	
>32 years	21/ 94 (22.3)	3/ 46 (6.5)	3.43 (1.08, 10.90)	0.037	
Gender					0.773
female	32/132 (24.2)	8/ 61 (13.1)	1.85 (0.91, 3.77)	0.091	
male	21/ 91 (23.1)	7/ 48 (14.6)	1.58 (0.72, 3.45)	0.249	
Splenectomy					0.674
yes	28/128 (21.9)	7/ 62 (11.3)	1.94 (0.90, 4.19)	0.093	
no	25/ 95 (26.3)	8/ 47 (17.0)	1.55 (0.76, 3.16)	0.233	
Region					0.696
North America & Europe	16/ 99 (16.2)	6/ 49 (12.2)	1.32 (0.55, 3.16)	0.534	
Middle East & North Africa	10/ 52 (19.2)	3/ 25 (12.0)	1.60 (0.48, 5.31)	0.441	
Asia-Pacific	27/ 72 (37.5)	6/ 35 (17.1)	2.19 (1.00, 4.81)	0.051	
Region II					0.797
North America	7/ 25 (28.0)	2/ 13 (15.4)	1.82 (0.44, 7.54)	0.409	
Europe	9/ 74 (12.2)	4/ 36 (11.1)	1.09 (0.36, 3.32)	0.873	
Middle East & North Africa	10/ 52 (19.2)	3/ 25 (12.0)	1.60 (0.48, 5.31)	0.441	
Asia-Pacific	27/ 72 (37.5)	6/ 35 (17.1)	2.19 (1.00, 4.81)	0.051	
Beta-thalassemia gene mutation					0.563
B0/B0	13/ 68 (19.1)	5/ 35 (14.3)	1.34 (0.52, 3.45)	0.547	
Non-B0/B0	39/154 (25.3)	10/ 74 (13.5)	1.87 (0.99, 3.54)	0.053	
Baseline RBC Transfusion burden					0.712
<=6 units/12 weeks	26/112 (23.2)	8/ 54 (14.8)	1.57 (0.76, 3.23)	0.223	
>6 units/12 weeks	27/111 (24.3)	7/ 55 (12.7)	1.91 (0.89, 4.11)	0.097	
Baseline Hemoglobin					0.880
<9 g/dL	23/ 87 (26.4)	8/ 51 (15.7)	1.69 (0.82, 3.48)	0.159	
>=9 g/dL	30/136 (22.1)	7/ 58 (12.1)	1.83 (0.85, 3.92)	0.121	
Baseline Liver Iron					0.504
<=3 mg/gr dry weight	13/ 69 (18.8)	2/ 35 (5.7)	3.30 (0.79, 13.81)	0.103	
>3-<=7 mg/gr dry weight	10/ 51 (19.6)	5/ 29 (17.2)	1.14 (0.43, 3.01)	0.795	
>7-<=15 mg/gr dry weight	11/ 38 (28.9)	2/ 19 (10.5)	2.75 (0.68, 11.18)	0.157	
>15 mg/gr dry weight	19/ 65 (29.2)	6/ 26 (23.1)	1.27 (0.57, 2.81)	0.561	
Baseline RBC Transfusion burden (rolling 24-week)					0.786
<= 10 Units/24 Weeks	7/ 32 (21.9)	2/ 14 (14.3)	1.53 (0.36, 6.47)	0.562	
>10-<=15 Units/24 Weeks	24/ 96 (25.0)	5/ 44 (11.4)	2.20 (0.90, 5.38)	0.084	
>15 Units/24 Weeks	22/ 95 (23.2)	8/ 51 (15.7)	1.48 (0.71, 3.08)	0.298	
Baseline RBC Transfusion burden (rolling 12-week)					0.851
<= 5 Units/12 Weeks	10/ 41 (24.4)	3/ 17 (17.6)	1.38 (0.43, 4.41)	0.584	
>5-<=7 Units/12 Weeks	22/ 91 (24.2)	7/ 47 (14.9)	1.62 (0.75, 3.52)	0.220	
>7 Units/12 Weeks	21/ 91 (23.1)	5/ 45 (11.1)	2.08 (0.84, 5.15)	0.114	

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
Study ACE-536-B-THAL-001 - (Database Cutoff Date: 05JAN2021)
Proportion of sujects with Adverse Event leading to permanent discontinuation of study drug during week 1-48
Safety Population

	Luspatercept + BSC (N=223)	Placebo + BSC (N=109)
Number of subjects with events, n (%)	9 (4.0)	1 (0.9)
Stratified analysis		
Relative Risk (95% CI)	4.40 (0.56, 34.31)	
p-value	0.158	
Odds Ratio (95% CI)	4.49 (0.57, 35.68)	
Risk Difference (95% CI)	3.12 (-0.03, 6.28)	
Unstratified analysis		
Relative Risk (95% CI)	4.40 (0.56, 34.28)	
p-value	0.157	
Odds Ratio (95% CI)	4.54 (0.57, 36.32)	
Risk Difference (95% CI)	3.12 (-0.02, 6.26)	

Stratification factor: Geographical regions defined at randomization.
CI and p-value for Relative risk, Odds ratio and risk difference are estimated using normal approximation.

Celgene Corporation
Study ACE-536-B-THAL-001 - (Database Cutoff Date: 05JAN2021)
Proportion of sujects with Adverse Event leading to permanent discontinuation of study drug during week 1-48 - Subgroup analysis
Safety Population

Subgroup Level	Luspatercept + BSC (N=223) n/ N (%)	Placebo + BSC (N=109) n/ N (%)	Relative Risk (95% CI)	p-Value	p-value for interaction
Age					NC
<=32 years	2/129 (1.6)	1/ 63 (1.6)	NC		
>32 years	7/ 94 (7.4)	0/ 46 (0.0)	NC		
Gender					NC
female	5/132 (3.8)	0/ 61 (0.0)	NC		
male	4/ 91 (4.4)	1/ 48 (2.1)	NC		
Splenectomy					NC
yes	3/128 (2.3)	0/ 62 (0.0)	NC		
no	6/ 95 (6.3)	1/ 47 (2.1)	NC		
Region					NC
North America & Europe	5/ 99 (5.1)	0/ 49 (0.0)	NC		
Middle East & North Africa	2/ 52 (3.8)	0/ 25 (0.0)	NC		
Asia-Pacific	2/ 72 (2.8)	1/ 35 (2.9)	NC		
Region II					NC
North America	1/ 25 (4.0)	0/ 13 (0.0)	NC		
Europe	4/ 74 (5.4)	0/ 36 (0.0)	NC		
Middle East & North Africa	2/ 52 (3.8)	0/ 25 (0.0)	NC		
Asia-Pacific	2/ 72 (2.8)	1/ 35 (2.9)	NC		
Beta-thalassemia gene mutation					NC
B0/B0	3/ 68 (4.4)	0/ 35 (0.0)	NC		
Non-B0/B0	5/154 (3.2)	1/ 74 (1.4)	NC		
Baseline RBC Transfusion burden					NC
<=6 units/12 weeks	2/112 (1.8)	0/ 54 (0.0)	NC		
>6 units/12 weeks	7/111 (6.3)	1/ 55 (1.8)	NC		
Baseline Hemoglobin					NC
<9 g/dL	2/ 87 (2.3)	1/ 51 (2.0)	NC		
>=9 g/dL	7/136 (5.1)	0/ 58 (0.0)	NC		
Baseline Liver Iron					NC
<=3 mg/gr dry weight	2/ 69 (2.9)	0/ 35 (0.0)	NC		
>3-<=7 mg/gr dry weight	5/ 51 (9.8)	0/ 29 (0.0)	NC		
>7-<=15 mg/gr dry weight	1/ 38 (2.6)	0/ 19 (0.0)	NC		
>15 mg/gr dry weight	1/ 65 (1.5)	1/ 26 (3.8)	NC		
Baseline RBC Transfusion burden (rolling 24-week)					NC
<= 10 Units/24 Weeks	0/ 32 (0.0)	0/ 14 (0.0)	NC		
>10-<=15 Units/24 Weeks	1/ 96 (1.0)	1/ 44 (2.3)	NC		
>15 Units/24 Weeks	8/ 95 (8.4)	0/ 51 (0.0)	NC		
Baseline RBC Transfusion burden (rolling 12-week)					NC
<= 5 Units/12 Weeks	1/ 41 (2.4)	0/ 17 (0.0)	NC		
>5-<=7 Units/12 Weeks	2/ 91 (2.2)	1/ 47 (2.1)	NC		
>7 Units/12 Weeks	6/ 91 (6.6)	0/ 45 (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
Study ACE-536-B-THAL-001 - (Database Cutoff Date: 05JAN2021)
Proportion of sujects with Adverse Event of Special Interest during week 1-48: Premalignant disorder
Safety Population

	Luspatercept + BSC (N=223)	Placebo + BSC (N=109)
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 factor: Geographical regions defined at randomization.
CI and p-value for Relative risk, Odds ratio and risk difference are estimated using normal approximation.

Celgene Corporation
Study ACE-536-B-THAL-001 - (Database Cutoff Date: 05JAN2021)
Proportion of sujects with Adverse Event of Special Interest during week 1-48: Premalignant disorder - Subgroup analysis
Safety Population

Subgroup Level	Luspatercept + BSC (N=223) n/ N (%)	Placebo + BSC (N=109) n/ N (%)	Relative Risk (95% CI)	p-Value	p-value for interaction
Age					NC
<=32 years	0/129 (0.0)	0/ 63 (0.0)	NC		
>32 years	0/ 94 (0.0)	0/ 46 (0.0)	NC		
Gender					NC
female	0/132 (0.0)	0/ 61 (0.0)	NC		
male	0/ 91 (0.0)	0/ 48 (0.0)	NC		
Splenectomy					NC
yes	0/128 (0.0)	0/ 62 (0.0)	NC		
no	0/ 95 (0.0)	0/ 47 (0.0)	NC		
Region					NC
North America & Europe	0/ 99 (0.0)	0/ 49 (0.0)	NC		
Middle East & North Africa	0/ 52 (0.0)	0/ 25 (0.0)	NC		
Asia-Pacific	0/ 72 (0.0)	0/ 35 (0.0)	NC		
Region II					NC
North America	0/ 25 (0.0)	0/ 13 (0.0)	NC		
Europe	0/ 74 (0.0)	0/ 36 (0.0)	NC		
Middle East & North Africa	0/ 52 (0.0)	0/ 25 (0.0)	NC		
Asia-Pacific	0/ 72 (0.0)	0/ 35 (0.0)	NC		
Beta-thalassemia gene mutation					NC
B0/B0	0/ 68 (0.0)	0/ 35 (0.0)	NC		
Non-B0/B0	0/154 (0.0)	0/ 74 (0.0)	NC		
Baseline RBC Transfusion burden					NC
<=6 units/12 weeks	0/112 (0.0)	0/ 54 (0.0)	NC		
>6 units/12 weeks	0/111 (0.0)	0/ 55 (0.0)	NC		
Baseline Hemoglobin					NC
<9 g/dL	0/ 87 (0.0)	0/ 51 (0.0)	NC		
>=9 g/dL	0/136 (0.0)	0/ 58 (0.0)	NC		
Baseline Liver Iron					NC
<=3 mg/gr dry weight	0/ 69 (0.0)	0/ 35 (0.0)	NC		
>3-<=7 mg/gr dry weight	0/ 51 (0.0)	0/ 29 (0.0)	NC		
>7-<=15 mg/gr dry weight	0/ 38 (0.0)	0/ 19 (0.0)	NC		
>15 mg/gr dry weight	0/ 65 (0.0)	0/ 26 (0.0)	NC		
Baseline RBC Transfusion burden (rolling 24-week)					NC
<= 10 Units/24 Weeks	0/ 32 (0.0)	0/ 14 (0.0)	NC		
>10-<=15 Units/24 Weeks	0/ 96 (0.0)	0/ 44 (0.0)	NC		
>15 Units/24 Weeks	0/ 95 (0.0)	0/ 51 (0.0)	NC		
Baseline RBC Transfusion burden (rolling 12-week)					NC
<= 5 Units/12 Weeks	0/ 41 (0.0)	0/ 17 (0.0)	NC		
>5-<=7 Units/12 Weeks	0/ 91 (0.0)	0/ 47 (0.0)	NC		
>7 Units/12 Weeks	0/ 91 (0.0)	0/ 45 (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
Study ACE-536-B-THAL-001 - (Database Cutoff Date: 05JAN2021)
Proportion of sujects with Serious Adverse Event of Special Interest during week 1-48: Premalignant disorder
Safety Population

	Luspatercept + BSC (N=223)	Placebo + BSC (N=109)
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 factor: Geographical regions defined at randomization.
CI and p-value for Relative risk, Odds ratio and risk difference are estimated using normal approximation.

Celgene Corporation
Study ACE-536-B-THAL-001 - (Database Cutoff Date: 05JAN2021)
Proportion of sujects with Serious Adverse Event of Special Interest during week 1-48: Premalignant disorder - Subgroup analysis
Safety Population

Subgroup Level	Luspatercept + BSC (N=223) n/ N (%)	Placebo + BSC (N=109) n/ N (%)	Relative Risk (95% CI)	p-Value	p-value for interaction
Age					NC
<=32 years	0/129 (0.0)	0/ 63 (0.0)	NC		
>32 years	0/ 94 (0.0)	0/ 46 (0.0)	NC		
Gender					NC
female	0/132 (0.0)	0/ 61 (0.0)	NC		
male	0/ 91 (0.0)	0/ 48 (0.0)	NC		
Splenectomy					NC
yes	0/128 (0.0)	0/ 62 (0.0)	NC		
no	0/ 95 (0.0)	0/ 47 (0.0)	NC		
Region					NC
North America & Europe	0/ 99 (0.0)	0/ 49 (0.0)	NC		
Middle East & North Africa	0/ 52 (0.0)	0/ 25 (0.0)	NC		
Asia-Pacific	0/ 72 (0.0)	0/ 35 (0.0)	NC		
Region II					NC
North America	0/ 25 (0.0)	0/ 13 (0.0)	NC		
Europe	0/ 74 (0.0)	0/ 36 (0.0)	NC		
Middle East & North Africa	0/ 52 (0.0)	0/ 25 (0.0)	NC		
Asia-Pacific	0/ 72 (0.0)	0/ 35 (0.0)	NC		
Beta-thalassemia gene mutation					NC
B0/B0	0/ 68 (0.0)	0/ 35 (0.0)	NC		
Non-B0/B0	0/154 (0.0)	0/ 74 (0.0)	NC		
Baseline RBC Transfusion burden					NC
<=6 units/12 weeks	0/112 (0.0)	0/ 54 (0.0)	NC		
>6 units/12 weeks	0/111 (0.0)	0/ 55 (0.0)	NC		
Baseline Hemoglobin					NC
<9 g/dL	0/ 87 (0.0)	0/ 51 (0.0)	NC		
>=9 g/dL	0/136 (0.0)	0/ 58 (0.0)	NC		
Baseline Liver Iron					NC
<=3 mg/gr dry weight	0/ 69 (0.0)	0/ 35 (0.0)	NC		
>3-<=7 mg/gr dry weight	0/ 51 (0.0)	0/ 29 (0.0)	NC		
>7-<=15 mg/gr dry weight	0/ 38 (0.0)	0/ 19 (0.0)	NC		
>15 mg/gr dry weight	0/ 65 (0.0)	0/ 26 (0.0)	NC		
Baseline RBC Transfusion burden (rolling 24-week)					NC
<= 10 Units/24 Weeks	0/ 32 (0.0)	0/ 14 (0.0)	NC		
>10-<=15 Units/24 Weeks	0/ 96 (0.0)	0/ 44 (0.0)	NC		
>15 Units/24 Weeks	0/ 95 (0.0)	0/ 51 (0.0)	NC		
Baseline RBC Transfusion burden (rolling 12-week)					NC
<= 5 Units/12 Weeks	0/ 41 (0.0)	0/ 17 (0.0)	NC		
>5-<=7 Units/12 Weeks	0/ 91 (0.0)	0/ 47 (0.0)	NC		
>7 Units/12 Weeks	0/ 91 (0.0)	0/ 45 (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
Study ACE-536-B-THAL-001 - (Database Cutoff Date: 05JAN2021)
Proportion of sujects with Severe Adverse Event (CTCAE >=3) of Special Interest during week 1-48: Premalignant disorder
Safety Population

	Luspatercept + BSC (N=223)	Placebo + BSC (N=109)
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 factor: Geographical regions defined at randomization.
CI and p-value for Relative risk, Odds ratio and risk difference are estimated using normal approximation.

Celgene Corporation
Study ACE-536-B-THAL-001 - (Database Cutoff Date: 05JAN2021)
Proportion of sujects with Severe Adverse Event (CTCAE >=3) of Special Interest during week 1-48: Premalignant disorder - Subgroup analysis
Safety Population

Subgroup Level	Luspatercept + BSC (N=223) n/ N (%)	Placebo + BSC (N=109) n/ N (%)	Relative Risk (95% CI)	p-Value	p-value for interaction
Age					NC
<=32 years	0/129 (0.0)	0/ 63 (0.0)	NC		
>32 years	0/ 94 (0.0)	0/ 46 (0.0)	NC		
Gender					NC
female	0/132 (0.0)	0/ 61 (0.0)	NC		
male	0/ 91 (0.0)	0/ 48 (0.0)	NC		
Splenectomy					NC
yes	0/128 (0.0)	0/ 62 (0.0)	NC		
no	0/ 95 (0.0)	0/ 47 (0.0)	NC		
Region					NC
North America & Europe	0/ 99 (0.0)	0/ 49 (0.0)	NC		
Middle East & North Africa	0/ 52 (0.0)	0/ 25 (0.0)	NC		
Asia-Pacific	0/ 72 (0.0)	0/ 35 (0.0)	NC		
Region II					NC
North America	0/ 25 (0.0)	0/ 13 (0.0)	NC		
Europe	0/ 74 (0.0)	0/ 36 (0.0)	NC		
Middle East & North Africa	0/ 52 (0.0)	0/ 25 (0.0)	NC		
Asia-Pacific	0/ 72 (0.0)	0/ 35 (0.0)	NC		
Beta-thalassemia gene mutation					NC
B0/B0	0/ 68 (0.0)	0/ 35 (0.0)	NC		
Non-B0/B0	0/154 (0.0)	0/ 74 (0.0)	NC		
Baseline RBC Transfusion burden					NC
<=6 units/12 weeks	0/112 (0.0)	0/ 54 (0.0)	NC		
>6 units/12 weeks	0/111 (0.0)	0/ 55 (0.0)	NC		
Baseline Hemoglobin					NC
<9 g/dL	0/ 87 (0.0)	0/ 51 (0.0)	NC		
>=9 g/dL	0/136 (0.0)	0/ 58 (0.0)	NC		
Baseline Liver Iron					NC
<=3 mg/gr dry weight	0/ 69 (0.0)	0/ 35 (0.0)	NC		
>3-<=7 mg/gr dry weight	0/ 51 (0.0)	0/ 29 (0.0)	NC		
>7-<=15 mg/gr dry weight	0/ 38 (0.0)	0/ 19 (0.0)	NC		
>15 mg/gr dry weight	0/ 65 (0.0)	0/ 26 (0.0)	NC		
Baseline RBC Transfusion burden (rolling 24-week)					NC
<= 10 Units/24 Weeks	0/ 32 (0.0)	0/ 14 (0.0)	NC		
>10-<=15 Units/24 Weeks	0/ 96 (0.0)	0/ 44 (0.0)	NC		
>15 Units/24 Weeks	0/ 95 (0.0)	0/ 51 (0.0)	NC		
Baseline RBC Transfusion burden (rolling 12-week)					NC
<= 5 Units/12 Weeks	0/ 41 (0.0)	0/ 17 (0.0)	NC		
>5-<=7 Units/12 Weeks	0/ 91 (0.0)	0/ 47 (0.0)	NC		
>7 Units/12 Weeks	0/ 91 (0.0)	0/ 45 (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
Study ACE-536-B-THAL-001 - (Database Cutoff Date: 05JAN2021)
Proportion of sujects with Adverse Event of Special Interest during week 1-48: Malignancy
Safety Population

	Luspatercept + BSC (N=223)	Placebo + BSC (N=109)
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 factor: Geographical regions defined at randomization.
CI and p-value for Relative risk, Odds ratio and risk difference are estimated using normal approximation.

Celgene Corporation
Study ACE-536-B-THAL-001 - (Database Cutoff Date: 05JAN2021)
Proportion of sujects with Adverse Event of Special Interest during week 1-48: Malignancy - Subgroup analysis
Safety Population

Subgroup Level	Luspatercept + BSC (N=223) n/ N (%)	Placebo + BSC (N=109) n/ N (%)	Relative Risk (95% CI)	p-Value	p-value for interaction
Age					NC
<=32 years	0/129 (0.0)	0/ 63 (0.0)	NC		
>32 years	0/ 94 (0.0)	0/ 46 (0.0)	NC		
Gender					NC
female	0/132 (0.0)	0/ 61 (0.0)	NC		
male	0/ 91 (0.0)	0/ 48 (0.0)	NC		
Splenectomy					NC
yes	0/128 (0.0)	0/ 62 (0.0)	NC		
no	0/ 95 (0.0)	0/ 47 (0.0)	NC		
Region					NC
North America & Europe	0/ 99 (0.0)	0/ 49 (0.0)	NC		
Middle East & North Africa	0/ 52 (0.0)	0/ 25 (0.0)	NC		
Asia-Pacific	0/ 72 (0.0)	0/ 35 (0.0)	NC		
Region II					NC
North America	0/ 25 (0.0)	0/ 13 (0.0)	NC		
Europe	0/ 74 (0.0)	0/ 36 (0.0)	NC		
Middle East & North Africa	0/ 52 (0.0)	0/ 25 (0.0)	NC		
Asia-Pacific	0/ 72 (0.0)	0/ 35 (0.0)	NC		
Beta-thalassemia gene mutation					NC
B0/B0	0/ 68 (0.0)	0/ 35 (0.0)	NC		
Non-B0/B0	0/154 (0.0)	0/ 74 (0.0)	NC		
Baseline RBC Transfusion burden					NC
<=6 units/12 weeks	0/112 (0.0)	0/ 54 (0.0)	NC		
>6 units/12 weeks	0/111 (0.0)	0/ 55 (0.0)	NC		
Baseline Hemoglobin					NC
<9 g/dL	0/ 87 (0.0)	0/ 51 (0.0)	NC		
>=9 g/dL	0/136 (0.0)	0/ 58 (0.0)	NC		
Baseline Liver Iron					NC
<=3 mg/gr dry weight	0/ 69 (0.0)	0/ 35 (0.0)	NC		
>3-<=7 mg/gr dry weight	0/ 51 (0.0)	0/ 29 (0.0)	NC		
>7-<=15 mg/gr dry weight	0/ 38 (0.0)	0/ 19 (0.0)	NC		
>15 mg/gr dry weight	0/ 65 (0.0)	0/ 26 (0.0)	NC		
Baseline RBC Transfusion burden (rolling 24-week)					NC
<= 10 Units/24 Weeks	0/ 32 (0.0)	0/ 14 (0.0)	NC		
>10-<=15 Units/24 Weeks	0/ 96 (0.0)	0/ 44 (0.0)	NC		
>15 Units/24 Weeks	0/ 95 (0.0)	0/ 51 (0.0)	NC		
Baseline RBC Transfusion burden (rolling 12-week)					NC
<= 5 Units/12 Weeks	0/ 41 (0.0)	0/ 17 (0.0)	NC		
>5-<=7 Units/12 Weeks	0/ 91 (0.0)	0/ 47 (0.0)	NC		
>7 Units/12 Weeks	0/ 91 (0.0)	0/ 45 (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
Study ACE-536-B-THAL-001 - (Database Cutoff Date: 05JAN2021)
Proportion of sujects with Serious Adverse Event of Special Interest during week 1-48: Malignancy
Safety Population

	Luspatercept + BSC (N=223)	Placebo + BSC (N=109)
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 factor: Geographical regions defined at randomization.
CI and p-value for Relative risk, Odds ratio and risk difference are estimated using normal approximation.

Celgene Corporation
Study ACE-536-B-THAL-001 - (Database Cutoff Date: 05JAN2021)
Proportion of sujects with Serious Adverse Event of Special Interest during week 1-48: Malignancy - Subgroup analysis
Safety Population

Subgroup Level	Luspatercept + BSC (N=223) n/ N (%)	Placebo + BSC (N=109) n/ N (%)	Relative Risk (95% CI)	p-Value	p-value for interaction
Age					NC
<=32 years	0/129 (0.0)	0/ 63 (0.0)	NC		
>32 years	0/ 94 (0.0)	0/ 46 (0.0)	NC		
Gender					NC
female	0/132 (0.0)	0/ 61 (0.0)	NC		
male	0/ 91 (0.0)	0/ 48 (0.0)	NC		
Splenectomy					NC
yes	0/128 (0.0)	0/ 62 (0.0)	NC		
no	0/ 95 (0.0)	0/ 47 (0.0)	NC		
Region					NC
North America & Europe	0/ 99 (0.0)	0/ 49 (0.0)	NC		
Middle East & North Africa	0/ 52 (0.0)	0/ 25 (0.0)	NC		
Asia-Pacific	0/ 72 (0.0)	0/ 35 (0.0)	NC		
Region II					NC
North America	0/ 25 (0.0)	0/ 13 (0.0)	NC		
Europe	0/ 74 (0.0)	0/ 36 (0.0)	NC		
Middle East & North Africa	0/ 52 (0.0)	0/ 25 (0.0)	NC		
Asia-Pacific	0/ 72 (0.0)	0/ 35 (0.0)	NC		
Beta-thalassemia gene mutation					NC
B0/B0	0/ 68 (0.0)	0/ 35 (0.0)	NC		
Non-B0/B0	0/154 (0.0)	0/ 74 (0.0)	NC		
Baseline RBC Transfusion burden					NC
<=6 units/12 weeks	0/112 (0.0)	0/ 54 (0.0)	NC		
>6 units/12 weeks	0/111 (0.0)	0/ 55 (0.0)	NC		
Baseline Hemoglobin					NC
<9 g/dL	0/ 87 (0.0)	0/ 51 (0.0)	NC		
>=9 g/dL	0/136 (0.0)	0/ 58 (0.0)	NC		
Baseline Liver Iron					NC
<=3 mg/gr dry weight	0/ 69 (0.0)	0/ 35 (0.0)	NC		
>3-<=7 mg/gr dry weight	0/ 51 (0.0)	0/ 29 (0.0)	NC		
>7-<=15 mg/gr dry weight	0/ 38 (0.0)	0/ 19 (0.0)	NC		
>15 mg/gr dry weight	0/ 65 (0.0)	0/ 26 (0.0)	NC		
Baseline RBC Transfusion burden (rolling 24-week)					NC
<= 10 Units/24 Weeks	0/ 32 (0.0)	0/ 14 (0.0)	NC		
>10-<=15 Units/24 Weeks	0/ 96 (0.0)	0/ 44 (0.0)	NC		
>15 Units/24 Weeks	0/ 95 (0.0)	0/ 51 (0.0)	NC		
Baseline RBC Transfusion burden (rolling 12-week)					NC
<= 5 Units/12 Weeks	0/ 41 (0.0)	0/ 17 (0.0)	NC		
>5-<=7 Units/12 Weeks	0/ 91 (0.0)	0/ 47 (0.0)	NC		
>7 Units/12 Weeks	0/ 91 (0.0)	0/ 45 (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
Study ACE-536-B-THAL-001 - (Database Cutoff Date: 05JAN2021)
Proportion of sujects with Severe Adverse Event (CTCAE >=3) of Special Interest during week 1-48: Malignancy
Safety Population

	Luspatercept + BSC (N=223)	Placebo + BSC (N=109)
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 factor: Geographical regions defined at randomization.
CI and p-value for Relative risk, Odds ratio and risk difference are estimated using normal approximation.

Celgene Corporation
Study ACE-536-B-THAL-001 - (Database Cutoff Date: 05JAN2021)
Proportion of sujects with Severe Adverse Event (CTCAE >=3) of Special Interest during week 1-48: Malignancy - Subgroup analysis
Safety Population

Subgroup Level	Luspatercept + BSC (N=223) n/ N (%)	Placebo + BSC (N=109) n/ N (%)	Relative Risk (95% CI)	p-Value	p-value for interaction
Age					NC
<=32 years	0/129 (0.0)	0/ 63 (0.0)	NC		
>32 years	0/ 94 (0.0)	0/ 46 (0.0)	NC		
Gender					NC
female	0/132 (0.0)	0/ 61 (0.0)	NC		
male	0/ 91 (0.0)	0/ 48 (0.0)	NC		
Splenectomy					NC
yes	0/128 (0.0)	0/ 62 (0.0)	NC		
no	0/ 95 (0.0)	0/ 47 (0.0)	NC		
Region					NC
North America & Europe	0/ 99 (0.0)	0/ 49 (0.0)	NC		
Middle East & North Africa	0/ 52 (0.0)	0/ 25 (0.0)	NC		
Asia-Pacific	0/ 72 (0.0)	0/ 35 (0.0)	NC		
Region II					NC
North America	0/ 25 (0.0)	0/ 13 (0.0)	NC		
Europe	0/ 74 (0.0)	0/ 36 (0.0)	NC		
Middle East & North Africa	0/ 52 (0.0)	0/ 25 (0.0)	NC		
Asia-Pacific	0/ 72 (0.0)	0/ 35 (0.0)	NC		
Beta-thalassemia gene mutation					NC
B0/B0	0/ 68 (0.0)	0/ 35 (0.0)	NC		
Non-B0/B0	0/154 (0.0)	0/ 74 (0.0)	NC		
Baseline RBC Transfusion burden					NC
<=6 units/12 weeks	0/112 (0.0)	0/ 54 (0.0)	NC		
>6 units/12 weeks	0/111 (0.0)	0/ 55 (0.0)	NC		
Baseline Hemoglobin					NC
<9 g/dL	0/ 87 (0.0)	0/ 51 (0.0)	NC		
>=9 g/dL	0/136 (0.0)	0/ 58 (0.0)	NC		
Baseline Liver Iron					NC
<=3 mg/gr dry weight	0/ 69 (0.0)	0/ 35 (0.0)	NC		
>3-<=7 mg/gr dry weight	0/ 51 (0.0)	0/ 29 (0.0)	NC		
>7-<=15 mg/gr dry weight	0/ 38 (0.0)	0/ 19 (0.0)	NC		
>15 mg/gr dry weight	0/ 65 (0.0)	0/ 26 (0.0)	NC		
Baseline RBC Transfusion burden (rolling 24-week)					NC
<= 10 Units/24 Weeks	0/ 32 (0.0)	0/ 14 (0.0)	NC		
>10-<=15 Units/24 Weeks	0/ 96 (0.0)	0/ 44 (0.0)	NC		
>15 Units/24 Weeks	0/ 95 (0.0)	0/ 51 (0.0)	NC		
Baseline RBC Transfusion burden (rolling 12-week)					NC
<= 5 Units/12 Weeks	0/ 41 (0.0)	0/ 17 (0.0)	NC		
>5-<=7 Units/12 Weeks	0/ 91 (0.0)	0/ 47 (0.0)	NC		
>7 Units/12 Weeks	0/ 91 (0.0)	0/ 45 (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
Study ACE-536-B-THAL-001 - (Database Cutoff Date: 05JAN2021)
Proportion of sujects with Other Specific Adverse Event during week 1-48: Embolic and Thrombotic Event
Safety Population

	Luspatercept + BSC (N=223)	Placebo + BSC (N=109)
Number of subjects with events, n (%)	3 (1.3)	1 (0.9)
Stratified analysis		
Relative Risk (95% CI)	1.46 (0.16, 13.69)	
p-value	0.740	
Odds Ratio (95% CI)	1.47 (0.15, 14.33)	
Risk Difference (95% CI)	0.43 (-1.92, 2.77)	
Unstratified analysis		
Relative Risk (95% CI)	1.47 (0.15, 13.93)	
p-value	0.739	
Odds Ratio (95% CI)	1.47 (0.15, 14.32)	
Risk Difference (95% CI)	0.43 (-1.92, 2.77)	

Stratification factor: Geographical regions defined at randomization.
CI and p-value for Relative risk, Odds ratio and risk difference are estimated using normal approximation.

Celgene Corporation
Study ACE-536-B-THAL-001 - (Database Cutoff Date: 05JAN2021)
Proportion of sujects with Other Specific Adverse Event during week 1-48: Embolic and Thrombotic Event - Subgroup analysis
Safety Population

Subgroup Level	Luspatercept + BSC (N=223) n/ N (%)	Placebo + BSC (N=109) n/ N (%)	Relative Risk (95% CI)	p-Value	p-value for interaction
Age					NC
<=32 years	1/129 (0.8)	1/ 63 (1.6)	NC		
>32 years	2/ 94 (2.1)	0/ 46 (0.0)	NC		
Gender					NC
female	1/132 (0.8)	0/ 61 (0.0)	NC		
male	2/ 91 (2.2)	1/ 48 (2.1)	NC		
Splenectomy					NC
yes	3/128 (2.3)	1/ 62 (1.6)	NC		
no	0/ 95 (0.0)	0/ 47 (0.0)	NC		
Region					NC
North America & Europe	2/ 99 (2.0)	0/ 49 (0.0)	NC		
Middle East & North Africa	1/ 52 (1.9)	1/ 25 (4.0)	NC		
Asia-Pacific	0/ 72 (0.0)	0/ 35 (0.0)	NC		
Region II					NC
North America	1/ 25 (4.0)	0/ 13 (0.0)	NC		
Europe	1/ 74 (1.4)	0/ 36 (0.0)	NC		
Middle East & North Africa	1/ 52 (1.9)	1/ 25 (4.0)	NC		
Asia-Pacific	0/ 72 (0.0)	0/ 35 (0.0)	NC		
Beta-thalassemia gene mutation					NC
B0/B0	1/ 68 (1.5)	0/ 35 (0.0)	NC		
Non-B0/B0	2/154 (1.3)	1/ 74 (1.4)	NC		
Baseline RBC Transfusion burden					NC
<=6 units/12 weeks	1/112 (0.9)	1/ 54 (1.9)	NC		
>6 units/12 weeks	2/111 (1.8)	0/ 55 (0.0)	NC		
Baseline Hemoglobin					NC
<9 g/dL	0/ 87 (0.0)	0/ 51 (0.0)	NC		
>=9 g/dL	3/136 (2.2)	1/ 58 (1.7)	NC		
Baseline Liver Iron					NC
<=3 mg/gr dry weight	0/ 69 (0.0)	1/ 35 (2.9)	NC		
>3-<=7 mg/gr dry weight	2/ 51 (3.9)	0/ 29 (0.0)	NC		
>7-<=15 mg/gr dry weight	0/ 38 (0.0)	0/ 19 (0.0)	NC		
>15 mg/gr dry weight	1/ 65 (1.5)	0/ 26 (0.0)	NC		
Baseline RBC Transfusion burden (rolling 24-week)					NC
<= 10 Units/24 Weeks	0/ 32 (0.0)	0/ 14 (0.0)	NC		
>10-<=15 Units/24 Weeks	0/ 96 (0.0)	0/ 44 (0.0)	NC		
>15 Units/24 Weeks	3/ 95 (3.2)	1/ 51 (2.0)	NC		
Baseline RBC Transfusion burden (rolling 12-week)					NC
<= 5 Units/12 Weeks	0/ 41 (0.0)	0/ 17 (0.0)	NC		
>5-<=7 Units/12 Weeks	1/ 91 (1.1)	1/ 47 (2.1)	NC		
>7 Units/12 Weeks	2/ 91 (2.2)	0/ 45 (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
Study ACE-536-B-THAL-001 - (Database Cutoff Date: 05JAN2021)
Proportion of sujects with Serious Other Specific Adverse Event during week 1-48: Embolic and Thrombotic Event
Safety Population

	Luspatercept + BSC (N=223)	Placebo + BSC (N=109)
Number of subjects with events, n (%)	2 (0.9)	0 (0.0)
Stratified analysis		
Relative Risk (95% CI)	NE	
p-value		
Odds Ratio (95% CI)	NE	
Risk Difference (95% CI)	0.90 (-0.34, 2.15)	
Unstratified analysis		
Relative Risk (95% CI)	NE	
p-value		
Odds Ratio (95% CI)	NE	
Risk Difference (95% CI)	0.90 (-0.34, 2.13)	

Stratification factor: Geographical regions defined at randomization.
CI and p-value for Relative risk, Odds ratio and risk difference are estimated using normal approximation.

Celgene Corporation
Study ACE-536-B-THAL-001 - (Database Cutoff Date: 05JAN2021)
Proportion of sujects with Serious Other Specific Adverse Event during week 1-48: Embolic and Thrombotic Event - Subgroup analysis
Safety Population

Subgroup Level	Luspatercept + BSC (N=223) n/ N (%)	Placebo + BSC (N=109) n/ N (%)	Relative Risk (95% CI)	p-Value	p-value for interaction
Age					NC
<=32 years	0/129 (0.0)	0/ 63 (0.0)	NC		
>32 years	2/ 94 (2.1)	0/ 46 (0.0)	NC		
Gender					NC
female	1/132 (0.8)	0/ 61 (0.0)	NC		
male	1/ 91 (1.1)	0/ 48 (0.0)	NC		
Splenectomy					NC
yes	2/128 (1.6)	0/ 62 (0.0)	NC		
no	0/ 95 (0.0)	0/ 47 (0.0)	NC		
Region					NC
North America & Europe	2/ 99 (2.0)	0/ 49 (0.0)	NC		
Middle East & North Africa	0/ 52 (0.0)	0/ 25 (0.0)	NC		
Asia-Pacific	0/ 72 (0.0)	0/ 35 (0.0)	NC		
Region II					NC
North America	1/ 25 (4.0)	0/ 13 (0.0)	NC		
Europe	1/ 74 (1.4)	0/ 36 (0.0)	NC		
Middle East & North Africa	0/ 52 (0.0)	0/ 25 (0.0)	NC		
Asia-Pacific	0/ 72 (0.0)	0/ 35 (0.0)	NC		
Beta-thalassemia gene mutation					NC
B0/B0	1/ 68 (1.5)	0/ 35 (0.0)	NC		
Non-B0/B0	1/154 (0.6)	0/ 74 (0.0)	NC		
Baseline RBC Transfusion burden					NC
<=6 units/12 weeks	1/112 (0.9)	0/ 54 (0.0)	NC		
>6 units/12 weeks	1/111 (0.9)	0/ 55 (0.0)	NC		
Baseline Hemoglobin					NC
<9 g/dL	0/ 87 (0.0)	0/ 51 (0.0)	NC		
>=9 g/dL	2/136 (1.5)	0/ 58 (0.0)	NC		
Baseline Liver Iron					NC
<=3 mg/gr dry weight	0/ 69 (0.0)	0/ 35 (0.0)	NC		
>3-<=7 mg/gr dry weight	2/ 51 (3.9)	0/ 29 (0.0)	NC		
>7-<=15 mg/gr dry weight	0/ 38 (0.0)	0/ 19 (0.0)	NC		
>15 mg/gr dry weight	0/ 65 (0.0)	0/ 26 (0.0)	NC		
Baseline RBC Transfusion burden (rolling 24-week)					NC
<= 10 Units/24 Weeks	0/ 32 (0.0)	0/ 14 (0.0)	NC		
>10-<=15 Units/24 Weeks	0/ 96 (0.0)	0/ 44 (0.0)	NC		
>15 Units/24 Weeks	2/ 95 (2.1)	0/ 51 (0.0)	NC		
Baseline RBC Transfusion burden (rolling 12-week)					NC
<= 5 Units/12 Weeks	0/ 41 (0.0)	0/ 17 (0.0)	NC		
>5-<=7 Units/12 Weeks	1/ 91 (1.1)	0/ 47 (0.0)	NC		
>7 Units/12 Weeks	1/ 91 (1.1)	0/ 45 (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
Study ACE-536-B-THAL-001 - (Database Cutoff Date: 05JAN2021)
Proportion of sujects with Severe Other Specific Adverse Event (CTCAE >=3) during week 1-48: Embolic and Thrombotic Event
Safety Population

	Luspatercept + BSC (N=223)	Placebo + BSC (N=109)
Number of subjects with events, n (%)	1 (0.4)	0 (0.0)
Stratified analysis		
Relative Risk (95% CI)	NE	
p-value		
Odds Ratio (95% CI)	NE	
Risk Difference (95% CI)	0.45 (-0.43, 1.33)	
Unstratified analysis		
Relative Risk (95% CI)	NE	
p-value		
Odds Ratio (95% CI)	NE	
Risk Difference (95% CI)	0.45 (-0.43, 1.33)	

Stratification factor: Geographical regions defined at randomization.
CI and p-value for Relative risk, Odds ratio and risk difference are estimated using normal approximation.

Celgene Corporation
Study ACE-536-B-THAL-001 - (Database Cutoff Date: 05JAN2021)
Proportion of sujects with Severe Other Specific Adverse Event (CTCAE >=3) during week 1-48: Embolic and Thrombotic Event - Subgroup analysis
Safety Population

Subgroup Level	Luspatercept + BSC (N=223) n/ N (%)	Placebo + BSC (N=109) n/ N (%)	Relative Risk (95% CI)	p-Value	p-value for interaction
Age					NC
<=32 years	0/129 (0.0)	0/ 63 (0.0)	NC		
>32 years	1/ 94 (1.1)	0/ 46 (0.0)	NC		
Gender					NC
female	1/132 (0.8)	0/ 61 (0.0)	NC		
male	0/ 91 (0.0)	0/ 48 (0.0)	NC		
Splenectomy					NC
yes	1/128 (0.8)	0/ 62 (0.0)	NC		
no	0/ 95 (0.0)	0/ 47 (0.0)	NC		
Region					NC
North America & Europe	1/ 99 (1.0)	0/ 49 (0.0)	NC		
Middle East & North Africa	0/ 52 (0.0)	0/ 25 (0.0)	NC		
Asia-Pacific	0/ 72 (0.0)	0/ 35 (0.0)	NC		
Region II					NC
North America	1/ 25 (4.0)	0/ 13 (0.0)	NC		
Europe	0/ 74 (0.0)	0/ 36 (0.0)	NC		
Middle East & North Africa	0/ 52 (0.0)	0/ 25 (0.0)	NC		
Asia-Pacific	0/ 72 (0.0)	0/ 35 (0.0)	NC		
Beta-thalassemia gene mutation					NC
B0/B0	0/ 68 (0.0)	0/ 35 (0.0)	NC		
Non-B0/B0	1/154 (0.6)	0/ 74 (0.0)	NC		
Baseline RBC Transfusion burden					NC
<=6 units/12 weeks	1/112 (0.9)	0/ 54 (0.0)	NC		
>6 units/12 weeks	0/111 (0.0)	0/ 55 (0.0)	NC		
Baseline Hemoglobin					NC
<9 g/dL	0/ 87 (0.0)	0/ 51 (0.0)	NC		
>=9 g/dL	1/136 (0.7)	0/ 58 (0.0)	NC		
Baseline Liver Iron					NC
<=3 mg/gr dry weight	0/ 69 (0.0)	0/ 35 (0.0)	NC		
>3-<=7 mg/gr dry weight	1/ 51 (2.0)	0/ 29 (0.0)	NC		
>7-<=15 mg/gr dry weight	0/ 38 (0.0)	0/ 19 (0.0)	NC		
>15 mg/gr dry weight	0/ 65 (0.0)	0/ 26 (0.0)	NC		
Baseline RBC Transfusion burden (rolling 24-week)					NC
<= 10 Units/24 Weeks	0/ 32 (0.0)	0/ 14 (0.0)	NC		
>10-<=15 Units/24 Weeks	0/ 96 (0.0)	0/ 44 (0.0)	NC		
>15 Units/24 Weeks	1/ 95 (1.1)	0/ 51 (0.0)	NC		
Baseline RBC Transfusion burden (rolling 12-week)					NC
<= 5 Units/12 Weeks	0/ 41 (0.0)	0/ 17 (0.0)	NC		
>5-<=7 Units/12 Weeks	1/ 91 (1.1)	0/ 47 (0.0)	NC		
>7 Units/12 Weeks	0/ 91 (0.0)	0/ 45 (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
Study ACE-536-B-THAL-001 - (Database Cutoff Date: 05JAN2021)
Proportion of sujects with Other Specific Adverse Event during week 1-48: Bone Pain (PT)
Safety Population

	Luspatercept + BSC (N=223)	Placebo + BSC (N=109)
Number of subjects with events, n (%)	43 (19.3)	8 (7.3)
Stratified analysis		
Relative Risk (95% CI)	2.63 (1.29, 5.35)	
p-value	0.008	
Odds Ratio (95% CI)	3.16 (1.41, 7.10)	
Risk Difference (95% CI)	11.96 (4.98, 18.95)	
Unstratified analysis		
Relative Risk (95% CI)	2.63 (1.28, 5.39)	
p-value	0.008	
Odds Ratio (95% CI)	3.02 (1.36, 6.67)	
Risk Difference (95% CI)	11.94 (4.82, 19.07)	

Stratification factor: Geographical regions defined at randomization.
CI and p-value for Relative risk, Odds ratio and risk difference are estimated using normal approximation.

Celgene Corporation
Study ACE-536-B-THAL-001 - (Database Cutoff Date: 05JAN2021)
Proportion of sujects with Other Specific Adverse Event during week 1-48: Bone Pain (PT) - Subgroup analysis
Safety Population

Subgroup Level	Luspatercept + BSC (N=223) n/ N (%)	Placebo + BSC (N=109) n/ N (%)	Relative Risk (95% CI)	p-Value	p-value for interaction
Age					0.851
<=32 years	23/129 (17.8)	4/ 63 (6.3)	2.81 (1.01, 7.77)	0.047	
>32 years	20/ 94 (21.3)	4/ 46 (8.7)	2.45 (0.89, 6.74)	0.084	
Gender					0.875
female	27/132 (20.5)	5/ 61 (8.2)	2.50 (1.01, 6.17)	0.048	
male	16/ 91 (17.6)	3/ 48 (6.3)	2.81 (0.86, 9.18)	0.086	
Splenectomy					0.374
yes	20/128 (15.6)	5/ 62 (8.1)	1.94 (0.76, 4.92)	0.164	
no	23/ 95 (24.2)	3/ 47 (6.4)	3.79 (1.20, 11.99)	0.023	
Region					0.861
North America & Europe	24/ 99 (24.2)	5/ 49 (10.2)	2.38 (0.97, 5.85)	0.060	
Middle East & North Africa	13/ 52 (25.0)	3/ 25 (12.0)	2.08 (0.65, 6.65)	0.215	
Asia-Pacific	6/ 72 (8.3)	0/ 35 (0.0)	NE	NE	
Region II					0.971
North America	10/ 25 (40.0)	2/ 13 (15.4)	2.60 (0.67, 10.15)	0.169	
Europe	14/ 74 (18.9)	3/ 36 (8.3)	2.27 (0.70, 7.40)	0.174	
Middle East & North Africa	13/ 52 (25.0)	3/ 25 (12.0)	2.08 (0.65, 6.65)	0.215	
Asia-Pacific	6/ 72 (8.3)	0/ 35 (0.0)	NE	NE	
Beta-thalassemia gene mutation					0.388
B0/B0	11/ 68 (16.2)	1/ 35 (2.9)	5.66 (0.76, 42.09)	0.090	
Non-B0/B0	32/154 (20.8)	7/ 74 (9.5)	2.20 (1.02, 4.74)	0.045	
Baseline RBC Transfusion burden					0.741
<=6 units/12 weeks	19/112 (17.0)	3/ 54 (5.6)	3.05 (0.94, 9.87)	0.062	
>6 units/12 weeks	24/111 (21.6)	5/ 55 (9.1)	2.38 (0.96, 5.90)	0.061	
Baseline Hemoglobin					0.195
<9 g/dL	18/ 87 (20.7)	2/ 51 (3.9)	5.28 (1.28, 21.81)	0.022	
>=9 g/dL	25/136 (18.4)	6/ 58 (10.3)	1.78 (0.77, 4.10)	0.178	
Baseline Liver Iron					0.799
<=3 mg/gr dry weight	15/ 69 (21.7)	2/ 35 (5.7)	3.80 (0.92, 15.71)	0.065	
>3-<=7 mg/gr dry weight	8/ 51 (15.7)	3/ 29 (10.3)	1.52 (0.44, 5.27)	0.513	
>7-<=15 mg/gr dry weight	6/ 38 (15.8)	1/ 19 (5.3)	3.00 (0.39, 23.17)	0.292	
>15 mg/gr dry weight	14/ 65 (21.5)	2/ 26 (7.7)	2.80 (0.68, 11.47)	0.152	
Baseline RBC Transfusion burden (rolling 24-week)					0.661
<= 10 Units/24 Weeks	3/ 32 (9.4)	1/ 14 (7.1)	1.31 (0.15, 11.54)	0.806	
>10-<=15 Units/24 Weeks	18/ 96 (18.8)	2/ 44 (4.5)	4.13 (1.00, 17.01)	0.050	
>15 Units/24 Weeks	22/ 95 (23.2)	5/ 51 (9.8)	2.36 (0.95, 5.87)	0.064	
Baseline RBC Transfusion burden (rolling 12-week)					0.676
<= 5 Units/12 Weeks	7/ 41 (17.1)	1/ 17 (5.9)	2.90 (0.39, 21.83)	0.301	
>5-<=7 Units/12 Weeks	14/ 91 (15.4)	4/ 47 (8.5)	1.81 (0.63, 5.19)	0.271	
>7 Units/12 Weeks	22/ 91 (24.2)	3/ 45 (6.7)	3.63 (1.15, 11.48)	0.028	

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
Study ACE-536-B-THAL-001 - (Database Cutoff Date: 05JAN2021)
Proportion of sujects with Serious Other Specific Adverse Event during week 1-48: Bone Pain (PT)
Safety Population

	Luspatercept + BSC (N=223)	Placebo + BSC (N=109)
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 factor: Geographical regions defined at randomization.
CI and p-value for Relative risk, Odds ratio and risk difference are estimated using normal approximation.

Celgene Corporation
Study ACE-536-B-THAL-001 - (Database Cutoff Date: 05JAN2021)
Proportion of sujects with Serious Other Specific Adverse Event during week 1-48: Bone Pain (PT) - Subgroup analysis
Safety Population

Subgroup Level	Luspatercept + BSC (N=223) n/ N (%)	Placebo + BSC (N=109) n/ N (%)	Relative Risk (95% CI)	p-Value	p-value for interaction
Age					NC
<=32 years	0/129 (0.0)	0/ 63 (0.0)	NC		
>32 years	0/ 94 (0.0)	0/ 46 (0.0)	NC		
Gender					NC
female	0/132 (0.0)	0/ 61 (0.0)	NC		
male	0/ 91 (0.0)	0/ 48 (0.0)	NC		
Splenectomy					NC
yes	0/128 (0.0)	0/ 62 (0.0)	NC		
no	0/ 95 (0.0)	0/ 47 (0.0)	NC		
Region					NC
North America & Europe	0/ 99 (0.0)	0/ 49 (0.0)	NC		
Middle East & North Africa	0/ 52 (0.0)	0/ 25 (0.0)	NC		
Asia-Pacific	0/ 72 (0.0)	0/ 35 (0.0)	NC		
Region II					NC
North America	0/ 25 (0.0)	0/ 13 (0.0)	NC		
Europe	0/ 74 (0.0)	0/ 36 (0.0)	NC		
Middle East & North Africa	0/ 52 (0.0)	0/ 25 (0.0)	NC		
Asia-Pacific	0/ 72 (0.0)	0/ 35 (0.0)	NC		
Beta-thalassemia gene mutation					NC
B0/B0	0/ 68 (0.0)	0/ 35 (0.0)	NC		
Non-B0/B0	0/154 (0.0)	0/ 74 (0.0)	NC		
Baseline RBC Transfusion burden					NC
<=6 units/12 weeks	0/112 (0.0)	0/ 54 (0.0)	NC		
>6 units/12 weeks	0/111 (0.0)	0/ 55 (0.0)	NC		
Baseline Hemoglobin					NC
<9 g/dL	0/ 87 (0.0)	0/ 51 (0.0)	NC		
>=9 g/dL	0/136 (0.0)	0/ 58 (0.0)	NC		
Baseline Liver Iron					NC
<=3 mg/gr dry weight	0/ 69 (0.0)	0/ 35 (0.0)	NC		
>3-<=7 mg/gr dry weight	0/ 51 (0.0)	0/ 29 (0.0)	NC		
>7-<=15 mg/gr dry weight	0/ 38 (0.0)	0/ 19 (0.0)	NC		
>15 mg/gr dry weight	0/ 65 (0.0)	0/ 26 (0.0)	NC		
Baseline RBC Transfusion burden (rolling 24-week)					NC
<= 10 Units/24 Weeks	0/ 32 (0.0)	0/ 14 (0.0)	NC		
>10-<=15 Units/24 Weeks	0/ 96 (0.0)	0/ 44 (0.0)	NC		
>15 Units/24 Weeks	0/ 95 (0.0)	0/ 51 (0.0)	NC		
Baseline RBC Transfusion burden (rolling 12-week)					NC
<= 5 Units/12 Weeks	0/ 41 (0.0)	0/ 17 (0.0)	NC		
>5-<=7 Units/12 Weeks	0/ 91 (0.0)	0/ 47 (0.0)	NC		
>7 Units/12 Weeks	0/ 91 (0.0)	0/ 45 (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
Study ACE-536-B-THAL-001 - (Database Cutoff Date: 05JAN2021)
Proportion of sujects with Severe Other Specific Adverse Event (CTCAE >=3) during week 1-48: Bone Pain (PT)
Safety Population

	Luspatercept + BSC (N=223)	Placebo + BSC (N=109)
Number of subjects with events, n (%)	3 (1.3)	0 (0.0)
Stratified analysis		
Relative Risk (95% CI)	NE	
p-value		
Odds Ratio (95% CI)	NE	
Risk Difference (95% CI)	1.36 (-0.16, 2.87)	
Unstratified analysis		
Relative Risk (95% CI)	NE	
p-value		
Odds Ratio (95% CI)	NE	
Risk Difference (95% CI)	1.35 (-0.17, 2.86)	

Stratification factor: Geographical regions defined at randomization.
CI and p-value for Relative risk, Odds ratio and risk difference are estimated using normal approximation.

Celgene Corporation
Study ACE-536-B-THAL-001 - (Database Cutoff Date: 05JAN2021)
Proportion of sujects with Severe Other Specific Adverse Event (CTCAE >=3) during week 1-48: Bone Pain (PT) - Subgroup analysis
Safety Population

Subgroup Level	Luspatercept + BSC (N=223) n/ N (%)	Placebo + BSC (N=109) n/ N (%)	Relative Risk (95% CI)	p-Value	p-value for interaction
Age					NC
<=32 years	1/129 (0.8)	0/ 63 (0.0)	NC		
>32 years	2/ 94 (2.1)	0/ 46 (0.0)	NC		
Gender					NC
female	2/132 (1.5)	0/ 61 (0.0)	NC		
male	1/ 91 (1.1)	0/ 48 (0.0)	NC		
Splenectomy					NC
yes	1/128 (0.8)	0/ 62 (0.0)	NC		
no	2/ 95 (2.1)	0/ 47 (0.0)	NC		
Region					NC
North America & Europe	3/ 99 (3.0)	0/ 49 (0.0)	NC		
Middle East & North Africa	0/ 52 (0.0)	0/ 25 (0.0)	NC		
Asia-Pacific	0/ 72 (0.0)	0/ 35 (0.0)	NC		
Region II					NC
North America	0/ 25 (0.0)	0/ 13 (0.0)	NC		
Europe	3/ 74 (4.1)	0/ 36 (0.0)	NC		
Middle East & North Africa	0/ 52 (0.0)	0/ 25 (0.0)	NC		
Asia-Pacific	0/ 72 (0.0)	0/ 35 (0.0)	NC		
Beta-thalassemia gene mutation					NC
B0/B0	1/ 68 (1.5)	0/ 35 (0.0)	NC		
Non-B0/B0	2/154 (1.3)	0/ 74 (0.0)	NC		
Baseline RBC Transfusion burden					NC
<=6 units/12 weeks	3/112 (2.7)	0/ 54 (0.0)	NC		
>6 units/12 weeks	0/111 (0.0)	0/ 55 (0.0)	NC		
Baseline Hemoglobin					NC
<9 g/dL	2/ 87 (2.3)	0/ 51 (0.0)	NC		
>=9 g/dL	1/136 (0.7)	0/ 58 (0.0)	NC		
Baseline Liver Iron					NC
<=3 mg/gr dry weight	1/ 69 (1.4)	0/ 35 (0.0)	NC		
>3-<=7 mg/gr dry weight	1/ 51 (2.0)	0/ 29 (0.0)	NC		
>7-<=15 mg/gr dry weight	0/ 38 (0.0)	0/ 19 (0.0)	NC		
>15 mg/gr dry weight	1/ 65 (1.5)	0/ 26 (0.0)	NC		
Baseline RBC Transfusion burden (rolling 24-week)					NC
<= 10 Units/24 Weeks	1/ 32 (3.1)	0/ 14 (0.0)	NC		
>10-<=15 Units/24 Weeks	2/ 96 (2.1)	0/ 44 (0.0)	NC		
>15 Units/24 Weeks	0/ 95 (0.0)	0/ 51 (0.0)	NC		
Baseline RBC Transfusion burden (rolling 12-week)					NC
<= 5 Units/12 Weeks	2/ 41 (4.9)	0/ 17 (0.0)	NC		
>5-<=7 Units/12 Weeks	1/ 91 (1.1)	0/ 47 (0.0)	NC		
>7 Units/12 Weeks	0/ 91 (0.0)	0/ 45 (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
Study ACE-536-B-THAL-001 - (Database Cutoff Date: 05JAN2021)
Proportion of sujects with frequent Adverse Event by SOC, PT during week 1-48 (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Population

SOC/PT		Luspatercept + BSC (N=223)	Placebo + BSC (N=109)
SOC: Blood and lymphatic system disorders	Number of subjects with events, n (%)	31 (13.9)	6 (5.5)
	Stratified analysis		
	Relative Risk (95% CI)	2.53 (1.08, 5.89)	
	p-value	0.032	
	Odds Ratio (95% CI)	2.75 (1.12, 6.78)	
	Risk Difference (95% CI)	8.40 (2.13, 14.67)	
	Unstratified analysis		
	Relative Risk (95% CI)	2.53 (1.09, 5.87)	
	p-value	0.031	
	Odds Ratio (95% CI)	2.77 (1.12, 6.86)	
	Risk Difference (95% CI)	8.40 (2.16, 14.64)	

Stratification factor: Geographical regions defined at randomization.
CI and p-value for Relative risk, Odds ratio and risk difference are estimated using normal approximation.

Celgene Corporation
Study ACE-536-B-THAL-001 - (Database Cutoff Date: 05JAN2021)
Proportion of sujects with frequent Adverse Event by SOC, PT during week 1-48 (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Population

SOC/PT		Luspatercept + BSC (N=223)	Placebo + BSC (N=109)
SOC: Cardiac disorders	Number of subjects with events, n (%)	18 (8.1)	7 (6.4)
	Stratified analysis		
	Relative Risk (95% CI)	1.26 (0.54, 2.93)	
	p-value	0.594	
	Odds Ratio (95% CI)	1.28 (0.52, 3.17)	
	Risk Difference (95% CI)	1.65 (-4.17, 7.48)	
	Unstratified analysis		
	Relative Risk (95% CI)	1.26 (0.54, 2.92)	
	p-value	0.595	
	Odds Ratio (95% CI)	1.28 (0.52, 3.16)	
	Risk Difference (95% CI)	1.65 (-4.18, 7.48)	

Stratification factor: Geographical regions defined at randomization.
CI and p-value for Relative risk, Odds ratio and risk difference are estimated using normal approximation.

Celgene Corporation
Study ACE-536-B-THAL-001 - (Database Cutoff Date: 05JAN2021)
Proportion of sujects with frequent Adverse Event by SOC, PT during week 1-48 (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Population

SOC/PT		Luspatercept + BSC (N=223)	Placebo + BSC (N=109)
SOC: Ear and labyrinth disorders	Number of subjects with events, n (%)	15 (6.7)	5 (4.6)
	Stratified analysis		
	Relative Risk (95% CI)	1.47 (0.55, 3.95)	
	p-value	0.442	
	Odds Ratio (95% CI)	1.51 (0.53, 4.28)	
	Risk Difference (95% CI)	2.16 (-2.95, 7.27)	
	Unstratified analysis		
	Relative Risk (95% CI)	1.47 (0.55, 3.93)	
	p-value	0.447	
	Odds Ratio (95% CI)	1.50 (0.53, 4.24)	
	Risk Difference (95% CI)	2.14 (-2.98, 7.26)	

Stratification factor: Geographical regions defined at randomization.
CI and p-value for Relative risk, Odds ratio and risk difference are estimated using normal approximation.

Celgene Corporation
Study ACE-536-B-THAL-001 - (Database Cutoff Date: 05JAN2021)
Proportion of sujects with frequent Adverse Event by SOC, PT during week 1-48 (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Population

SOC/PT		Luspatercept + BSC (N=223)	Placebo + BSC (N=109)
SOC: Eye disorders	Number of subjects with events, n (%)	12 (5.4)	7 (6.4)
	Stratified analysis		
	Relative Risk (95% CI)	0.84 (0.34, 2.08)	
	p-value	0.708	
	Odds Ratio (95% CI)	0.83 (0.32, 2.17)	
	Risk Difference (95% CI)	-1.02 (-6.51, 4.47)	
	Unstratified analysis		
	Relative Risk (95% CI)	0.84 (0.34, 2.07)	
	p-value	0.701	
	Odds Ratio (95% CI)	0.83 (0.32, 2.17)	
	Risk Difference (95% CI)	-1.04 (-6.51, 4.43)	

Stratification factor: Geographical regions defined at randomization.
CI and p-value for Relative risk, Odds ratio and risk difference are estimated using normal approximation.

Celgene Corporation
Study ACE-536-B-THAL-001 - (Database Cutoff Date: 05JAN2021)
Proportion of sujects with frequent Adverse Event by SOC, PT during week 1-48 (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Population

SOC/PT		Luspatercept + BSC (N=223)	Placebo + BSC (N=109)
SOC: Gastrointestinal disorders	Number of subjects with events, n (%)	69 (30.9)	32 (29.4)
	Stratified analysis		
	Relative Risk (95% CI)	1.06 (0.74, 1.50)	
	p-value	0.766	
	Odds Ratio (95% CI)	1.08 (0.66, 1.78)	
	Risk Difference (95% CI)	1.61 (-8.91, 12.14)	
	Unstratified analysis		
	Relative Risk (95% CI)	1.05 (0.74, 1.50)	
	p-value	0.769	
	Odds Ratio (95% CI)	1.08 (0.65, 1.78)	
	Risk Difference (95% CI)	1.58 (-8.90, 12.07)	

Stratification factor: Geographical regions defined at randomization.
CI and p-value for Relative risk, Odds ratio and risk difference are estimated using normal approximation.

Celgene Corporation
Study ACE-536-B-THAL-001 - (Database Cutoff Date: 05JAN2021)
Proportion of sujects with frequent Adverse Event by SOC, PT during week 1-48 (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Population

SOC/PT		Luspatercept + BSC (N=223)	Placebo + BSC (N=109)
SOC: Gastrointestinal disorders, PT: Abdominal pain	Number of subjects with events, n (%)	14 (6.3)	6 (5.5)
	Stratified analysis		
	Relative Risk (95% CI)	1.14 (0.45, 2.89)	
	p-value	0.776	
	Odds Ratio (95% CI)	1.15 (0.43, 3.11)	
	Risk Difference (95% CI)	0.79 (-4.52, 6.10)	
	Unstratified analysis		
	Relative Risk (95% CI)	1.14 (0.45, 2.89)	
	p-value	0.781	
	Odds Ratio (95% CI)	1.15 (0.43, 3.08)	
	Risk Difference (95% CI)	0.77 (-4.56, 6.11)	

Stratification factor: Geographical regions defined at randomization.
CI and p-value for Relative risk, Odds ratio and risk difference are estimated using normal approximation.

Celgene Corporation
Study ACE-536-B-THAL-001 - (Database Cutoff Date: 05JAN2021)
Proportion of sujects with frequent Adverse Event by SOC, PT during week 1-48 (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Population

SOC/PT		Luspatercept + BSC (N=223)	Placebo + BSC (N=109)
SOC: Gastrointestinal disorders, PT: Abdominal pain upper	Number of subjects with events, n (%)	11 (4.9)	7 (6.4)
	Stratified analysis		
	Relative Risk (95% CI)	0.77 (0.30, 1.94)	
	p-value	0.580	
	Odds Ratio (95% CI)	0.76 (0.29, 2.01)	
	Risk Difference (95% CI)	-1.47 (-6.91, 3.96)	
	Unstratified analysis		
	Relative Risk (95% CI)	0.77 (0.31, 1.93)	
	p-value	0.574	
	Odds Ratio (95% CI)	0.76 (0.28, 2.01)	
	Risk Difference (95% CI)	-1.49 (-6.90, 3.92)	

Stratification factor: Geographical regions defined at randomization.
CI and p-value for Relative risk, Odds ratio and risk difference are estimated using normal approximation.

Celgene Corporation
Study ACE-536-B-THAL-001 - (Database Cutoff Date: 05JAN2021)
Proportion of sujects with frequent Adverse Event by SOC, PT during week 1-48 (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Population

SOC/PT		Luspatercept + BSC (N=223)	Placebo + BSC (N=109)
SOC: Gastrointestinal disorders, PT: Diarrhoea	Number of subjects with events, n (%)	21 (9.4)	10 (9.2)
	Stratified analysis		
	Relative Risk (95% CI)	1.03 (0.50, 2.11)	
	p-value	0.945	
	Odds Ratio (95% CI)	1.03 (0.47, 2.26)	
	Risk Difference (95% CI)	0.24 (-6.44, 6.91)	
	Unstratified analysis		
	Relative Risk (95% CI)	1.03 (0.50, 2.10)	
	p-value	0.943	
	Odds Ratio (95% CI)	1.03 (0.47, 2.27)	
	Risk Difference (95% CI)	0.24 (-6.40, 6.88)	

Stratification factor: Geographical regions defined at randomization.
CI and p-value for Relative risk, Odds ratio and risk difference are estimated using normal approximation.

Celgene Corporation
Study ACE-536-B-THAL-001 - (Database Cutoff Date: 05JAN2021)
Proportion of sujects with frequent Adverse Event by SOC, PT during week 1-48 (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Population

SOC/PT		Luspatercept + BSC (N=223)	Placebo + BSC (N=109)
SOC: Gastrointestinal disorders, PT: Nausea	Number of subjects with events, n (%)	14 (6.3)	6 (5.5)
	Stratified analysis		
	Relative Risk (95% CI)	1.14 (0.45, 2.89)	
	p-value	0.776	
	Odds Ratio (95% CI)	1.15 (0.43, 3.10)	
	Risk Difference (95% CI)	0.79 (-4.53, 6.12)	
	Unstratified analysis		
	Relative Risk (95% CI)	1.14 (0.45, 2.89)	
	p-value	0.781	
	Odds Ratio (95% CI)	1.15 (0.43, 3.08)	
	Risk Difference (95% CI)	0.77 (-4.56, 6.11)	

Stratification factor: Geographical regions defined at randomization.
CI and p-value for Relative risk, Odds ratio and risk difference are estimated using normal approximation.

Celgene Corporation
Study ACE-536-B-THAL-001 - (Database Cutoff Date: 05JAN2021)
Proportion of sujects with frequent Adverse Event by SOC, PT during week 1-48 (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Population

SOC/PT		Luspatercept + BSC (N=223)	Placebo + BSC (N=109)
SOC: Gastrointestinal disorders, PT: Vomiting	Number of subjects with events, n (%)	12 (5.4)	7 (6.4)
	Stratified analysis		
	Relative Risk (95% CI)	0.84 (0.34, 2.08)	
	p-value	0.710	
	Odds Ratio (95% CI)	0.83 (0.32, 2.19)	
	Risk Difference (95% CI)	-1.00 (-6.45, 4.44)	
	Unstratified analysis		
	Relative Risk (95% CI)	0.84 (0.34, 2.07)	
	p-value	0.701	
	Odds Ratio (95% CI)	0.83 (0.32, 2.17)	
	Risk Difference (95% CI)	-1.04 (-6.51, 4.43)	

Stratification factor: Geographical regions defined at randomization.
CI and p-value for Relative risk, Odds ratio and risk difference are estimated using normal approximation.

Celgene Corporation
Study ACE-536-B-THAL-001 - (Database Cutoff Date: 05JAN2021)
Proportion of sujects with frequent Adverse Event by SOC, PT during week 1-48 (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Population

SOC/PT		Luspatercept + BSC (N=223)	Placebo + BSC (N=109)
SOC: General disorders and administration site conditions	Number of subjects with events, n (%)	89 (39.9)	45 (41.3)
	Stratified analysis		
	Relative Risk (95% CI)	0.97 (0.74, 1.26)	
	p-value	0.816	
	Odds Ratio (95% CI)	0.94 (0.58, 1.54)	
	Risk Difference (95% CI)	-1.27 (-12.0, 9.50)	
	Unstratified analysis		
	Relative Risk (95% CI)	0.97 (0.73, 1.27)	
	p-value	0.810	
	Odds Ratio (95% CI)	0.94 (0.59, 1.51)	
	Risk Difference (95% CI)	-1.37 (-12.6, 9.88)	

Stratification factor: Geographical regions defined at randomization.
CI and p-value for Relative risk, Odds ratio and risk difference are estimated using normal approximation.

Celgene Corporation
Study ACE-536-B-THAL-001 - (Database Cutoff Date: 05JAN2021)
Proportion of sujects with frequent Adverse Event by SOC, PT during week 1-48 (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Population

SOC/PT		Luspatercept + BSC (N=223)	Placebo + BSC (N=109)
SOC: General disorders and administration site conditions, PT: Asthenia	Number of subjects with events, n (%)	20 (9.0)	11 (10.1)
	Stratified analysis		
	Relative Risk (95% CI)	0.89 (0.45, 1.76)	
	p-value	0.748	
	Odds Ratio (95% CI)	0.88 (0.39, 1.95)	
	Risk Difference (95% CI)	-1.06 (-7.63, 5.52)	
	Unstratified analysis		
	Relative Risk (95% CI)	0.89 (0.44, 1.79)	
	p-value	0.741	
	Odds Ratio (95% CI)	0.88 (0.40, 1.90)	
	Risk Difference (95% CI)	-1.12 (-7.91, 5.66)	

Stratification factor: Geographical regions defined at randomization.
CI and p-value for Relative risk, Odds ratio and risk difference are estimated using normal approximation.

Celgene Corporation
Study ACE-536-B-THAL-001 - (Database Cutoff Date: 05JAN2021)
Proportion of sujects with frequent Adverse Event by SOC, PT during week 1-48 (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Population

SOC/PT		Luspatercept + BSC (N=223)	Placebo + BSC (N=109)
SOC: General disorders and administration site conditions, PT: Fatigue	Number of subjects with events, n (%)	28 (12.6)	14 (12.8)
	Stratified analysis		
	Relative Risk (95% CI)	0.98 (0.54, 1.78)	
	p-value	0.948	
	Odds Ratio (95% CI)	0.98 (0.49, 1.94)	
	Risk Difference (95% CI)	-0.25 (-7.88, 7.37)	
	Unstratified analysis		
	Relative Risk (95% CI)	0.98 (0.54, 1.78)	
	p-value	0.941	
	Odds Ratio (95% CI)	0.97 (0.49, 1.94)	
	Risk Difference (95% CI)	-0.29 (-7.93, 7.35)	

Stratification factor: Geographical regions defined at randomization.
CI and p-value for Relative risk, Odds ratio and risk difference are estimated using normal approximation.

Celgene Corporation
Study ACE-536-B-THAL-001 - (Database Cutoff Date: 05JAN2021)
Proportion of sujects with frequent Adverse Event by SOC, PT during week 1-48 (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Population

SOC/PT		Luspatercept + BSC (N=223)	Placebo + BSC (N=109)
SOC: General disorders and administration site conditions, PT: Influenza like illness	Number of subjects with events, n (%)	13 (5.8)	4 (3.7)
	Stratified analysis		
	Relative Risk (95% CI)	1.60 (0.53, 4.77)	
	p-value	0.403	
	Odds Ratio (95% CI)	1.64 (0.52, 5.17)	
	Risk Difference (95% CI)	2.18 (-2.48, 6.84)	
	Unstratified analysis		
	Relative Risk (95% CI)	1.59 (0.53, 4.76)	
	p-value	0.408	
	Odds Ratio (95% CI)	1.63 (0.52, 5.11)	
	Risk Difference (95% CI)	2.16 (-2.52, 6.84)	

Stratification factor: Geographical regions defined at randomization.
CI and p-value for Relative risk, Odds ratio and risk difference are estimated using normal approximation.

Celgene Corporation
Study ACE-536-B-THAL-001 - (Database Cutoff Date: 05JAN2021)
Proportion of sujects with frequent Adverse Event by SOC, PT during week 1-48 (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Population

SOC/PT		Luspatercept + BSC (N=223)	Placebo + BSC (N=109)
SOC: General disorders and administration site conditions, PT: Pain	Number of subjects with events, n (%)	12 (5.4)	4 (3.7)
	Stratified analysis		
	Relative Risk (95% CI)	1.48 (0.49, 4.45)	
	p-value	0.489	
	Odds Ratio (95% CI)	1.51 (0.47, 4.85)	
	Risk Difference (95% CI)	1.74 (-2.83, 6.31)	
	Unstratified analysis		
	Relative Risk (95% CI)	1.47 (0.48, 4.44)	
	p-value	0.498	
	Odds Ratio (95% CI)	1.49 (0.47, 4.74)	
	Risk Difference (95% CI)	1.71 (-2.90, 6.32)	

Stratification factor: Geographical regions defined at randomization.
CI and p-value for Relative risk, Odds ratio and risk difference are estimated using normal approximation.

Celgene Corporation
Study ACE-536-B-THAL-001 - (Database Cutoff Date: 05JAN2021)
Proportion of sujects with frequent Adverse Event by SOC, PT during week 1-48 (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Population

SOC/PT		Luspatercept + BSC (N=223)	Placebo + BSC (N=109)
SOC: General disorders and administration site conditions, PT: Pyrexia	Number of subjects with events, n (%)	31 (13.9)	22 (20.2)
	Stratified analysis		
	Relative Risk (95% CI)	0.69 (0.42, 1.12)	
	p-value	0.135	
	Odds Ratio (95% CI)	0.63 (0.34, 1.16)	
	Risk Difference (95% CI)	-6.28 (-15.0, 2.41)	
	Unstratified analysis		
	Relative Risk (95% CI)	0.69 (0.42, 1.13)	
	p-value	0.141	
	Odds Ratio (95% CI)	0.64 (0.35, 1.17)	
	Risk Difference (95% CI)	-6.28 (-15.1, 2.52)	

Stratification factor: Geographical regions defined at randomization.
CI and p-value for Relative risk, Odds ratio and risk difference are estimated using normal approximation.

Celgene Corporation
Study ACE-536-B-THAL-001 - (Database Cutoff Date: 05JAN2021)
Proportion of sujects with frequent Adverse Event by SOC, PT during week 1-48 (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Population

SOC/PT		Luspatercept + BSC (N=223)	Placebo + BSC (N=109)
SOC: Hepatobiliary disorders	Number of subjects with events, n (%)	11 (4.9)	3 (2.8)
	Stratified analysis		
	Relative Risk (95% CI)	1.80 (0.51, 6.31)	
	p-value	0.358	
	Odds Ratio (95% CI)	1.85 (0.50, 6.79)	
	Risk Difference (95% CI)	2.20 (-1.97, 6.37)	
	Unstratified analysis		
	Relative Risk (95% CI)	1.79 (0.51, 6.29)	
	p-value	0.363	
	Odds Ratio (95% CI)	1.83 (0.50, 6.71)	
	Risk Difference (95% CI)	2.18 (-2.00, 6.37)	

Stratification factor: Geographical regions defined at randomization.
CI and p-value for Relative risk, Odds ratio and risk difference are estimated using normal approximation.

Celgene Corporation
Study ACE-536-B-THAL-001 - (Database Cutoff Date: 05JAN2021)
Proportion of sujects with frequent Adverse Event by SOC, PT during week 1-48 (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Population

SOC/PT		Luspatercept + BSC (N=223)	Placebo + BSC (N=109)
SOC: Infections and infestations	Number of subjects with events, n (%)	129 (57.8)	60 (55.0)
	Stratified analysis		
	Relative Risk (95% CI)	1.05 (0.86, 1.29)	
	p-value	0.636	
	Odds Ratio (95% CI)	1.12 (0.70, 1.78)	
	Risk Difference (95% CI)	2.76 (-8.55, 14.07)	
	Unstratified analysis		
	Relative Risk (95% CI)	1.05 (0.86, 1.29)	
	p-value	0.632	
	Odds Ratio (95% CI)	1.12 (0.71, 1.78)	
	Risk Difference (95% CI)	2.80 (-8.57, 14.17)	

Stratification factor: Geographical regions defined at randomization.
CI and p-value for Relative risk, Odds ratio and risk difference are estimated using normal approximation.

Celgene Corporation
Study ACE-536-B-THAL-001 - (Database Cutoff Date: 05JAN2021)
Proportion of sujects with frequent Adverse Event by SOC, PT during week 1-48 (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Population

SOC/PT		Luspatercept + BSC (N=223)	Placebo + BSC (N=109)
SOC: Infections and infestations, PT: Gastroenteritis	Number of subjects with events, n (%)	10 (4.5)	8 (7.3)
	Stratified analysis		
	Relative Risk (95% CI)	0.61 (0.25, 1.50)	
	p-value	0.283	
	Odds Ratio (95% CI)	0.59 (0.23, 1.54)	
	Risk Difference (95% CI)	-2.86 (-8.47, 2.74)	
	Unstratified analysis		
	Relative Risk (95% CI)	0.61 (0.25, 1.50)	
	p-value	0.284	
	Odds Ratio (95% CI)	0.59 (0.23, 1.55)	
	Risk Difference (95% CI)	-2.86 (-8.45, 2.74)	

Stratification factor: Geographical regions defined at randomization.
CI and p-value for Relative risk, Odds ratio and risk difference are estimated using normal approximation.

Celgene Corporation
Study ACE-536-B-THAL-001 - (Database Cutoff Date: 05JAN2021)
Proportion of sujects with frequent Adverse Event by SOC, PT during week 1-48 (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Population

SOC/PT		Luspatercept + BSC (N=223)	Placebo + BSC (N=109)
SOC: Infections and infestations, PT: Influenza	Number of subjects with events, n (%)	14 (6.3)	7 (6.4)
	Stratified analysis		
	Relative Risk (95% CI)	0.98 (0.41, 2.35)	
	p-value	0.960	
	Odds Ratio (95% CI)	0.98 (0.38, 2.50)	
	Risk Difference (95% CI)	-0.14 (-5.71, 5.43)	
	Unstratified analysis		
	Relative Risk (95% CI)	0.98 (0.41, 2.35)	
	p-value	0.960	
	Odds Ratio (95% CI)	0.98 (0.38, 2.49)	
	Risk Difference (95% CI)	-0.14 (-5.74, 5.45)	

Stratification factor: Geographical regions defined at randomization.
CI and p-value for Relative risk, Odds ratio and risk difference are estimated using normal approximation.

Celgene Corporation
Study ACE-536-B-THAL-001 - (Database Cutoff Date: 05JAN2021)
Proportion of sujects with frequent Adverse Event by SOC, PT during week 1-48 (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Population

SOC/PT		Luspatercept + BSC (N=223)	Placebo + BSC (N=109)
SOC: Infections and infestations, PT: Nasopharyngitis	Number of subjects with events, n (%)	10 (4.5)	2 (1.8)
	Stratified analysis		
	Relative Risk (95% CI)	2.43 (0.55, 10.81)	
	p-value	0.244	
	Odds Ratio (95% CI)	2.52 (0.54, 11.78)	
	Risk Difference (95% CI)	2.63 (-1.06, 6.32)	
	Unstratified analysis		
	Relative Risk (95% CI)	2.44 (0.54, 10.96)	
	p-value	0.243	
	Odds Ratio (95% CI)	2.51 (0.54, 11.67)	
	Risk Difference (95% CI)	2.65 (-1.06, 6.35)	

Stratification factor: Geographical regions defined at randomization.
CI and p-value for Relative risk, Odds ratio and risk difference are estimated using normal approximation.

Celgene Corporation
Study ACE-536-B-THAL-001 - (Database Cutoff Date: 05JAN2021)
Proportion of sujects with frequent Adverse Event by SOC, PT during week 1-48 (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Population

SOC/PT		Luspatercept + BSC (N=223)	Placebo + BSC (N=109)
SOC: Infections and infestations, PT: Pharyngitis	Number of subjects with events, n (%)	18 (8.1)	11 (10.1)
	Stratified analysis		
	Relative Risk (95% CI)	0.80 (0.39, 1.63)	
	p-value	0.538	
	Odds Ratio (95% CI)	0.78 (0.36, 1.72)	
	Risk Difference (95% CI)	-2.03 (-8.72, 4.66)	
	Unstratified analysis		
	Relative Risk (95% CI)	0.80 (0.39, 1.63)	
	p-value	0.540	
	Odds Ratio (95% CI)	0.78 (0.36, 1.72)	
	Risk Difference (95% CI)	-2.02 (-8.71, 4.67)	

Stratification factor: Geographical regions defined at randomization.
CI and p-value for Relative risk, Odds ratio and risk difference are estimated using normal approximation.

Celgene Corporation
Study ACE-536-B-THAL-001 - (Database Cutoff Date: 05JAN2021)
Proportion of sujects with frequent Adverse Event by SOC, PT during week 1-48 (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Population

SOC/PT		Luspatercept + BSC (N=223)	Placebo + BSC (N=109)
SOC: Infections and infestations, PT: Upper respiratory tract infection	Number of subjects with events, n (%)	53 (23.8)	29 (26.6)
	Stratified analysis		
	Relative Risk (95% CI)	0.89 (0.61, 1.31)	
	p-value	0.561	
	Odds Ratio (95% CI)	0.86 (0.50, 1.45)	
	Risk Difference (95% CI)	-2.88 (-12.8, 7.02)	
	Unstratified analysis		
	Relative Risk (95% CI)	0.89 (0.60, 1.32)	
	p-value	0.571	
	Odds Ratio (95% CI)	0.86 (0.51, 1.45)	
	Risk Difference (95% CI)	-2.84 (-12.8, 7.16)	

Stratification factor: Geographical regions defined at randomization.
CI and p-value for Relative risk, Odds ratio and risk difference are estimated using normal approximation.

Celgene Corporation
Study ACE-536-B-THAL-001 - (Database Cutoff Date: 05JAN2021)
Proportion of sujects with frequent Adverse Event by SOC, PT during week 1-48 (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Population

SOC/PT		Luspatercept + BSC (N=223)	Placebo + BSC (N=109)
SOC: Injury, poisoning and procedural complications	Number of subjects with events, n (%)	39 (17.5)	19 (17.4)
	Stratified analysis		
	Relative Risk (95% CI)	1.00 (0.61, 1.66)	
	p-value	0.986	
	Odds Ratio (95% CI)	1.01 (0.55, 1.83)	
	Risk Difference (95% CI)	0.08 (-8.64, 8.81)	
	Unstratified analysis		
	Relative Risk (95% CI)	1.00 (0.61, 1.65)	
	p-value	0.990	
	Odds Ratio (95% CI)	1.00 (0.55, 1.84)	
	Risk Difference (95% CI)	0.06 (-8.64, 8.75)	

Stratification factor: Geographical regions defined at randomization.
CI and p-value for Relative risk, Odds ratio and risk difference are estimated using normal approximation.

Celgene Corporation
Study ACE-536-B-THAL-001 - (Database Cutoff Date: 05JAN2021)
Proportion of sujects with frequent Adverse Event by SOC, PT during week 1-48 (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Population

SOC/PT		Luspatercept + BSC (N=223)	Placebo + BSC (N=109)
SOC: Investigations	Number of subjects with events, n (%)	44 (19.7)	10 (9.2)
	Stratified analysis		
	Relative Risk (95% CI)	2.15 (1.12, 4.12)	
	p-value	0.021	
	Odds Ratio (95% CI)	2.42 (1.17, 5.02)	
	Risk Difference (95% CI)	10.55 (3.01, 18.09)	
	Unstratified analysis		
	Relative Risk (95% CI)	2.15 (1.13, 4.11)	
	p-value	0.020	
	Odds Ratio (95% CI)	2.43 (1.17, 5.05)	
	Risk Difference (95% CI)	10.56 (3.03, 18.08)	

Stratification factor: Geographical regions defined at randomization.
CI and p-value for Relative risk, Odds ratio and risk difference are estimated using normal approximation.

Celgene Corporation
Study ACE-536-B-THAL-001 - (Database Cutoff Date: 05JAN2021)
Proportion of sujects with frequent Adverse Event by SOC, PT during week 1-48 (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Population

SOC/PT		Luspatercept + BSC (N=223)	Placebo + BSC (N=109)
SOC: Investigations, PT: Liver iron concentration increased	Number of subjects with events, n (%)	11 (4.9)	2 (1.8)
	Stratified analysis		
	Relative Risk (95% CI)	2.68 (0.61, 11.65)	
	p-value	0.190	
	Odds Ratio (95% CI)	2.86 (0.61, 13.46)	
	Risk Difference (95% CI)	3.08 (-0.65, 6.82)	
	Unstratified analysis		
	Relative Risk (95% CI)	2.69 (0.61, 11.92)	
	p-value	0.193	
	Odds Ratio (95% CI)	2.78 (0.60, 12.75)	
	Risk Difference (95% CI)	3.10 (-0.70, 6.90)	

Stratification factor: Geographical regions defined at randomization.
CI and p-value for Relative risk, Odds ratio and risk difference are estimated using normal approximation.

Celgene Corporation
Study ACE-536-B-THAL-001 - (Database Cutoff Date: 05JAN2021)
Proportion of sujects with frequent Adverse Event by SOC, PT during week 1-48 (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Population

SOC/PT		Luspatercept + BSC (N=223)	Placebo + BSC (N=109)
SOC: Metabolism and nutrition disorders	Number of subjects with events, n (%)	30 (13.5)	8 (7.3)
	Stratified analysis		
	Relative Risk (95% CI)	1.83 (0.87, 3.83)	
	p-value	0.111	
	Odds Ratio (95% CI)	1.97 (0.87, 4.50)	
	Risk Difference (95% CI)	6.08 (-0.51, 12.66)	
	Unstratified analysis		
	Relative Risk (95% CI)	1.83 (0.87, 3.86)	
	p-value	0.111	
	Odds Ratio (95% CI)	1.96 (0.87, 4.44)	
	Risk Difference (95% CI)	6.11 (-0.52, 12.75)	

Stratification factor: Geographical regions defined at randomization.
CI and p-value for Relative risk, Odds ratio and risk difference are estimated using normal approximation.

Celgene Corporation
Study ACE-536-B-THAL-001 - (Database Cutoff Date: 05JAN2021)
Proportion of sujects with frequent Adverse Event by SOC, PT during week 1-48 (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Population

SOC/PT		Luspatercept + BSC (N=223)	Placebo + BSC (N=109)
SOC: Metabolism and nutrition disorders, PT: Hyperuricaemia	Number of subjects with events, n (%)	15 (6.7)	0 (0.0)
	Stratified analysis		
	Relative Risk (95% CI)	NE	
	p-value		
	Odds Ratio (95% CI)	NE	
	Risk Difference (95% CI)	6.71 (3.43, 9.99)	
	Unstratified analysis		
	Relative Risk (95% CI)	NE	
	p-value		
	Odds Ratio (95% CI)	NE	
	Risk Difference (95% CI)	6.73 (3.44, 10.01)	

Stratification factor: Geographical regions defined at randomization.
CI and p-value for Relative risk, Odds ratio and risk difference are estimated using normal approximation.

Celgene Corporation
Study ACE-536-B-THAL-001 - (Database Cutoff Date: 05JAN2021)
Proportion of sujects with frequent Adverse Event by SOC, PT during week 1-48 (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Population

SOC/PT		Luspatercept + BSC (N=223)	Placebo + BSC (N=109)
SOC: Musculoskeletal and connective tissue disorders	Number of subjects with events, n (%)	132 (59.2)	57 (52.3)
	Stratified analysis		
	Relative Risk (95% CI)	1.13 (0.92, 1.40)	
	p-value	0.244	
	Odds Ratio (95% CI)	1.33 (0.84, 2.11)	
	Risk Difference (95% CI)	6.93 (-4.43, 18.29)	
	Unstratified analysis		
	Relative Risk (95% CI)	1.13 (0.92, 1.40)	
	p-value	0.247	
	Odds Ratio (95% CI)	1.32 (0.83, 2.10)	
	Risk Difference (95% CI)	6.90 (-4.48, 18.28)	

Stratification factor: Geographical regions defined at randomization.
CI and p-value for Relative risk, Odds ratio and risk difference are estimated using normal approximation.

Celgene Corporation
Study ACE-536-B-THAL-001 - (Database Cutoff Date: 05JAN2021)
Proportion of sujects with frequent Adverse Event by SOC, PT during week 1-48 (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Population

SOC/PT		Luspatercept + BSC (N=223)	Placebo + BSC (N=109)
SOC: Musculoskeletal and connective tissue disorders, PT: Arthralgia	Number of subjects with events, n (%)	37 (16.6)	13 (11.9)
	Stratified analysis		
	Relative Risk (95% CI)	1.39 (0.77, 2.50)	
	p-value	0.273	
	Odds Ratio (95% CI)	1.47 (0.74, 2.90)	
	Risk Difference (95% CI)	4.65 (-3.14, 12.44)	
	Unstratified analysis		
	Relative Risk (95% CI)	1.39 (0.77, 2.51)	
	p-value	0.272	
	Odds Ratio (95% CI)	1.47 (0.75, 2.89)	
	Risk Difference (95% CI)	4.67 (-3.14, 12.47)	

Stratification factor: Geographical regions defined at randomization.
CI and p-value for Relative risk, Odds ratio and risk difference are estimated using normal approximation.

Celgene Corporation
Study ACE-536-B-THAL-001 - (Database Cutoff Date: 05JAN2021)
Proportion of sujects with frequent Adverse Event by SOC, PT during week 1-48 (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Population

SOC/PT		Luspatercept + BSC (N=223)	Placebo + BSC (N=109)
SOC: Musculoskeletal and connective tissue disorders, PT: Back pain	Number of subjects with events, n (%)	55 (24.7)	30 (27.5)
	Stratified analysis		
	Relative Risk (95% CI)	0.90 (0.62, 1.31)	
	p-value	0.580	
	Odds Ratio (95% CI)	0.86 (0.51, 1.46)	
	Risk Difference (95% CI)	-2.77 (-12.7, 7.20)	
	Unstratified analysis		
	Relative Risk (95% CI)	0.90 (0.61, 1.31)	
	p-value	0.573	
	Odds Ratio (95% CI)	0.86 (0.51, 1.45)	
	Risk Difference (95% CI)	-2.86 (-13.0, 7.26)	

Stratification factor: Geographical regions defined at randomization.
CI and p-value for Relative risk, Odds ratio and risk difference are estimated using normal approximation.

Celgene Corporation
Study ACE-536-B-THAL-001 - (Database Cutoff Date: 05JAN2021)
Proportion of sujects with frequent Adverse Event by SOC, PT during week 1-48 (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Population

SOC/PT		Luspatercept + BSC (N=223)	Placebo + BSC (N=109)
SOC: Musculoskeletal and connective tissue disorders, PT: Bone pain	Number of subjects with events, n (%)	43 (19.3)	8 (7.3)
	Stratified analysis		
	Relative Risk (95% CI)	2.63 (1.29, 5.35)	
	p-value	0.008	
	Odds Ratio (95% CI)	3.16 (1.41, 7.10)	
	Risk Difference (95% CI)	11.96 (4.98, 18.95)	
	Unstratified analysis		
	Relative Risk (95% CI)	2.63 (1.28, 5.39)	
	p-value	0.008	
	Odds Ratio (95% CI)	3.02 (1.36, 6.67)	
	Risk Difference (95% CI)	11.94 (4.82, 19.07)	

Stratification factor: Geographical regions defined at randomization.
CI and p-value for Relative risk, Odds ratio and risk difference are estimated using normal approximation.

Celgene Corporation
Study ACE-536-B-THAL-001 - (Database Cutoff Date: 05JAN2021)
Proportion of sujects with frequent Adverse Event by SOC, PT during week 1-48 (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Population

SOC/PT		Luspatercept + BSC (N=223)	Placebo + BSC (N=109)
SOC: Musculoskeletal and connective tissue disorders, PT: Musculoskeletal pain	Number of subjects with events, n (%)	11 (4.9)	7 (6.4)
	Stratified analysis		
	Relative Risk (95% CI)	0.77 (0.31, 1.92)	
	p-value	0.571	
	Odds Ratio (95% CI)	0.75 (0.28, 2.01)	
	Risk Difference (95% CI)	-1.50 (-6.90, 3.90)	
	Unstratified analysis		
	Relative Risk (95% CI)	0.77 (0.31, 1.93)	
	p-value	0.574	
	Odds Ratio (95% CI)	0.76 (0.28, 2.01)	
	Risk Difference (95% CI)	-1.49 (-6.90, 3.92)	

Stratification factor: Geographical regions defined at randomization.
CI and p-value for Relative risk, Odds ratio and risk difference are estimated using normal approximation.

Celgene Corporation
Study ACE-536-B-THAL-001 - (Database Cutoff Date: 05JAN2021)
Proportion of sujects with frequent Adverse Event by SOC, PT during week 1-48 (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Population

SOC/PT		Luspatercept + BSC (N=223)	Placebo + BSC (N=109)
SOC: Musculoskeletal and connective tissue disorders, PT: Myalgia	Number of subjects with events, n (%)	20 (9.0)	10 (9.2)
	Stratified analysis		
	Relative Risk (95% CI)	0.98 (0.47, 2.02)	
	p-value	0.951	
	Odds Ratio (95% CI)	0.98 (0.44, 2.16)	
	Risk Difference (95% CI)	-0.21 (-6.80, 6.39)	
	Unstratified analysis		
	Relative Risk (95% CI)	0.98 (0.47, 2.02)	
	p-value	0.951	
	Odds Ratio (95% CI)	0.98 (0.44, 2.16)	
	Risk Difference (95% CI)	-0.21 (-6.80, 6.38)	

Stratification factor: Geographical regions defined at randomization.
CI and p-value for Relative risk, Odds ratio and risk difference are estimated using normal approximation.

Celgene Corporation
Study ACE-536-B-THAL-001 - (Database Cutoff Date: 05JAN2021)
Proportion of sujects with frequent Adverse Event by SOC, PT during week 1-48 (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Population

SOC/PT		Luspatercept + BSC (N=223)	Placebo + BSC (N=109)
SOC: Musculoskeletal and connective tissue disorders, PT: Neck pain	Number of subjects with events, n (%)	10 (4.5)	5 (4.6)
	Stratified analysis		
	Relative Risk (95% CI)	0.99 (0.35, 2.79)	
	p-value	0.978	
	Odds Ratio (95% CI)	0.98 (0.32, 2.98)	
	Risk Difference (95% CI)	-0.07 (-4.80, 4.66)	
	Unstratified analysis		
	Relative Risk (95% CI)	0.98 (0.34, 2.79)	
	p-value	0.966	
	Odds Ratio (95% CI)	0.98 (0.33, 2.93)	
	Risk Difference (95% CI)	-0.10 (-4.88, 4.67)	

Stratification factor: Geographical regions defined at randomization.
CI and p-value for Relative risk, Odds ratio and risk difference are estimated using normal approximation.

Celgene Corporation
Study ACE-536-B-THAL-001 - (Database Cutoff Date: 05JAN2021)
Proportion of sujects with frequent Adverse Event by SOC, PT during week 1-48 (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Population

SOC/PT		Luspatercept + BSC (N=223)	Placebo + BSC (N=109)
SOC: Musculoskeletal and connective tissue disorders, PT: Pain in extremity	Number of subjects with events, n (%)	18 (8.1)	9 (8.3)
	Stratified analysis		
	Relative Risk (95% CI)	0.98 (0.46, 2.09)	
	p-value	0.959	
	Odds Ratio (95% CI)	0.98 (0.42, 2.27)	
	Risk Difference (95% CI)	-0.16 (-6.38, 6.06)	
	Unstratified analysis		
	Relative Risk (95% CI)	0.98 (0.45, 2.10)	
	p-value	0.954	
	Odds Ratio (95% CI)	0.98 (0.42, 2.25)	
	Risk Difference (95% CI)	-0.19 (-6.47, 6.10)	

Stratification factor: Geographical regions defined at randomization.
CI and p-value for Relative risk, Odds ratio and risk difference are estimated using normal approximation.

Celgene Corporation
Study ACE-536-B-THAL-001 - (Database Cutoff Date: 05JAN2021)
Proportion of sujects with frequent Adverse Event by SOC, PT during week 1-48 (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Population

SOC/PT		Luspatercept + BSC (N=223)	Placebo + BSC (N=109)
SOC: Musculoskeletal and connective tissue disorders, PT: Pain in jaw	Number of subjects with events, n (%)	10 (4.5)	0 (0.0)
	Stratified analysis		
	Relative Risk (95% CI)	NE	
	p-value		
	Odds Ratio (95% CI)	NE	
	Risk Difference (95% CI)	4.50 (1.78, 7.22)	
	Unstratified analysis		
	Relative Risk (95% CI)	NE	
	p-value		
	Odds Ratio (95% CI)	NE	
	Risk Difference (95% CI)	4.48 (1.77, 7.20)	

Stratification factor: Geographical regions defined at randomization.
CI and p-value for Relative risk, Odds ratio and risk difference are estimated using normal approximation.

Celgene Corporation
Study ACE-536-B-THAL-001 - (Database Cutoff Date: 05JAN2021)
Proportion of sujects with frequent Adverse Event by SOC, PT during week 1-48 (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Population

SOC/PT		Luspatercept + BSC (N=223)	Placebo + BSC (N=109)
SOC: Nervous system disorders	Number of subjects with events, n (%)	78 (35.0)	28 (25.7)
	Stratified analysis		
	Relative Risk (95% CI)	1.36 (0.94, 1.97)	
	p-value	0.098	
	Odds Ratio (95% CI)	1.56 (0.93, 2.59)	
	Risk Difference (95% CI)	9.30 (-1.03, 19.64)	
	Unstratified analysis		
	Relative Risk (95% CI)	1.36 (0.94, 1.96)	
	p-value	0.098	
	Odds Ratio (95% CI)	1.56 (0.93, 2.59)	
	Risk Difference (95% CI)	9.29 (-1.03, 19.61)	

Stratification factor: Geographical regions defined at randomization.
CI and p-value for Relative risk, Odds ratio and risk difference are estimated using normal approximation.

Celgene Corporation
Study ACE-536-B-THAL-001 - (Database Cutoff Date: 05JAN2021)
Proportion of sujects with frequent Adverse Event by SOC, PT during week 1-48 (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Population

SOC/PT		Luspatercept + BSC (N=223)	Placebo + BSC (N=109)
SOC: Nervous system disorders, PT: Dizziness	Number of subjects with events, n (%)	20 (9.0)	4 (3.7)
	Stratified analysis		
	Relative Risk (95% CI)	2.45 (0.86, 6.96)	
	p-value	0.093	
	Odds Ratio (95% CI)	2.62 (0.87, 7.93)	
	Risk Difference (95% CI)	5.31 (0.20, 10.43)	
	Unstratified analysis		
	Relative Risk (95% CI)	2.44 (0.86, 6.98)	
	p-value	0.095	
	Odds Ratio (95% CI)	2.59 (0.86, 7.76)	
	Risk Difference (95% CI)	5.30 (0.15, 10.45)	

Stratification factor: Geographical regions defined at randomization.
CI and p-value for Relative risk, Odds ratio and risk difference are estimated using normal approximation.

Celgene Corporation
Study ACE-536-B-THAL-001 - (Database Cutoff Date: 05JAN2021)
Proportion of sujects with frequent Adverse Event by SOC, PT during week 1-48 (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Population

SOC/PT		Luspatercept + BSC (N=223)	Placebo + BSC (N=109)
SOC: Nervous system disorders, PT: Headache	Number of subjects with events, n (%)	51 (22.9)	23 (21.1)
	Stratified analysis		
	Relative Risk (95% CI)	1.08 (0.70, 1.67)	
	p-value	0.713	
	Odds Ratio (95% CI)	1.11 (0.63, 1.95)	
	Risk Difference (95% CI)	1.77 (-7.54, 11.08)	
	Unstratified analysis		
	Relative Risk (95% CI)	1.08 (0.70, 1.68)	
	p-value	0.717	
	Odds Ratio (95% CI)	1.11 (0.64, 1.93)	
	Risk Difference (95% CI)	1.77 (-7.67, 11.21)	

Stratification factor: Geographical regions defined at randomization.
CI and p-value for Relative risk, Odds ratio and risk difference are estimated using normal approximation.

Celgene Corporation
Study ACE-536-B-THAL-001 - (Database Cutoff Date: 05JAN2021)
Proportion of sujects with frequent Adverse Event by SOC, PT during week 1-48 (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Population

SOC/PT		Luspatercept + BSC (N=223)	Placebo + BSC (N=109)
SOC: Psychiatric disorders	Number of subjects with events, n (%)	14 (6.3)	4 (3.7)
	Stratified analysis		
	Relative Risk (95% CI)	1.72 (0.58, 5.06)	
	p-value	0.328	
	Odds Ratio (95% CI)	1.78 (0.57, 5.58)	
	Risk Difference (95% CI)	2.62 (-2.10, 7.34)	
	Unstratified analysis		
	Relative Risk (95% CI)	1.71 (0.58, 5.07)	
	p-value	0.333	
	Odds Ratio (95% CI)	1.76 (0.56, 5.47)	
	Risk Difference (95% CI)	2.61 (-2.15, 7.36)	

Stratification factor: Geographical regions defined at randomization.
CI and p-value for Relative risk, Odds ratio and risk difference are estimated using normal approximation.

Celgene Corporation
Study ACE-536-B-THAL-001 - (Database Cutoff Date: 05JAN2021)
Proportion of sujects with frequent Adverse Event by SOC, PT during week 1-48 (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Population

SOC/PT		Luspatercept + BSC (N=223)	Placebo + BSC (N=109)
SOC: Renal and urinary disorders	Number of subjects with events, n (%)	11 (4.9)	9 (8.3)
	Stratified analysis		
	Relative Risk (95% CI)	0.60 (0.26, 1.40)	
	p-value	0.236	
	Odds Ratio (95% CI)	0.58 (0.23, 1.44)	
	Risk Difference (95% CI)	-3.31 (-9.19, 2.57)	
	Unstratified analysis		
	Relative Risk (95% CI)	0.60 (0.26, 1.40)	
	p-value	0.235	
	Odds Ratio (95% CI)	0.58 (0.23, 1.44)	
	Risk Difference (95% CI)	-3.32 (-9.22, 2.57)	

Stratification factor: Geographical regions defined at randomization.
CI and p-value for Relative risk, Odds ratio and risk difference are estimated using normal approximation.

Celgene Corporation
Study ACE-536-B-THAL-001 - (Database Cutoff Date: 05JAN2021)
Proportion of sujects with frequent Adverse Event by SOC, PT during week 1-48 (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Population

SOC/PT		Luspatercept + BSC (N=223)	Placebo + BSC (N=109)
SOC: Reproductive system and breast disorders	Number of subjects with events, n (%)	15 (6.7)	8 (7.3)
	Stratified analysis		
	Relative Risk (95% CI)	0.92 (0.40, 2.10)	
	p-value	0.836	
	Odds Ratio (95% CI)	0.91 (0.37, 2.22)	
	Risk Difference (95% CI)	-0.61 (-6.52, 5.29)	
	Unstratified analysis		
	Relative Risk (95% CI)	0.92 (0.40, 2.10)	
	p-value	0.836	
	Odds Ratio (95% CI)	0.91 (0.37, 2.22)	
	Risk Difference (95% CI)	-0.61 (-6.51, 5.28)	

Stratification factor: Geographical regions defined at randomization.
CI and p-value for Relative risk, Odds ratio and risk difference are estimated using normal approximation.

Celgene Corporation
Study ACE-536-B-THAL-001 - (Database Cutoff Date: 05JAN2021)
Proportion of sujects with frequent Adverse Event by SOC, PT during week 1-48 (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Population

SOC/PT		Luspatercept + BSC (N=223)	Placebo + BSC (N=109)
SOC: Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	Number of subjects with events, n (%)	59 (26.5)	23 (21.1)
	Stratified analysis		
	Relative Risk (95% CI)	1.26 (0.83, 1.91)	
	p-value	0.281	
	Odds Ratio (95% CI)	1.37 (0.78, 2.39)	
	Risk Difference (95% CI)	5.44 (-3.99, 14.87)	
	Unstratified analysis		
	Relative Risk (95% CI)	1.25 (0.82, 1.92)	
	p-value	0.296	
	Odds Ratio (95% CI)	1.35 (0.78, 2.33)	
	Risk Difference (95% CI)	5.36 (-4.25, 14.96)	

Stratification factor: Geographical regions defined at randomization.
CI and p-value for Relative risk, Odds ratio and risk difference are estimated using normal approximation.

Celgene Corporation
Study ACE-536-B-THAL-001 - (Database Cutoff Date: 05JAN2021)
Proportion of sujects with frequent Adverse Event by SOC, PT during week 1-48 (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Population

SOC/PT		Luspatercept + BSC (N=223)	Placebo + BSC (N=109)
SOC: Respiratory, thoracic and mediastinal disorders, PT: Cough	Number of subjects with events, n (%)	22 (9.9)	10 (9.2)
	Stratified analysis		
	Relative Risk (95% CI)	1.08 (0.53, 2.19)	
	p-value	0.828	
	Odds Ratio (95% CI)	1.09 (0.49, 2.42)	
	Risk Difference (95% CI)	0.74 (-5.87, 7.35)	
	Unstratified analysis		
	Relative Risk (95% CI)	1.08 (0.53, 2.19)	
	p-value	0.841	
	Odds Ratio (95% CI)	1.08 (0.49, 2.38)	
	Risk Difference (95% CI)	0.69 (-5.99, 7.38)	

Stratification factor: Geographical regions defined at randomization.
CI and p-value for Relative risk, Odds ratio and risk difference are estimated using normal approximation.

Celgene Corporation
Study ACE-536-B-THAL-001 - (Database Cutoff Date: 05JAN2021)
Proportion of sujects with frequent Adverse Event by SOC, PT during week 1-48 (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Population

SOC/PT		Luspatercept + BSC (N=223)	Placebo + BSC (N=109)
SOC: Respiratory, thoracic and mediastinal disorders, PT: Oropharyngeal pain	Number of subjects with events, n (%)	25 (11.2)	9 (8.3)
	Stratified analysis		
	Relative Risk (95% CI)	1.36 (0.67, 2.78)	
	p-value	0.393	
	Odds Ratio (95% CI)	1.43 (0.63, 3.25)	
	Risk Difference (95% CI)	3.00 (-3.46, 9.47)	
	Unstratified analysis		
	Relative Risk (95% CI)	1.36 (0.66, 2.81)	
	p-value	0.409	
	Odds Ratio (95% CI)	1.40 (0.63, 3.12)	
	Risk Difference (95% CI)	2.95 (-3.67, 9.58)	

Stratification factor: Geographical regions defined at randomization.
CI and p-value for Relative risk, Odds ratio and risk difference are estimated using normal approximation.

Celgene Corporation
Study ACE-536-B-THAL-001 - (Database Cutoff Date: 05JAN2021)
Proportion of sujects with frequent Adverse Event by SOC, PT during week 1-48 (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Population

SOC/PT		Luspatercept + BSC (N=223)	Placebo + BSC (N=109)
SOC: Skin and subcutaneous tissue disorders	Number of subjects with events, n (%)	42 (18.8)	17 (15.6)
	Stratified analysis		
	Relative Risk (95% CI)	1.21 (0.72, 2.03)	
	p-value	0.468	
	Odds Ratio (95% CI)	1.26 (0.68, 2.33)	
	Risk Difference (95% CI)	3.28 (-5.27, 11.83)	
	Unstratified analysis		
	Relative Risk (95% CI)	1.21 (0.72, 2.02)	
	p-value	0.473	
	Odds Ratio (95% CI)	1.26 (0.68, 2.33)	
	Risk Difference (95% CI)	3.24 (-5.29, 11.77)	

Stratification factor: Geographical regions defined at randomization.
CI and p-value for Relative risk, Odds ratio and risk difference are estimated using normal approximation.

Celgene Corporation
Study ACE-536-B-THAL-001 - (Database Cutoff Date: 05JAN2021)
Proportion of sujects with frequent Adverse Event by SOC, PT during week 1-48 (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Population

SOC/PT		Luspatercept + BSC (N=223)	Placebo + BSC (N=109)
SOC: Vascular disorders	Number of subjects with events, n (%)	21 (9.4)	5 (4.6)
	Stratified analysis		
	Relative Risk (95% CI)	2.06 (0.80, 5.31)	
	p-value	0.136	
	Odds Ratio (95% CI)	2.16 (0.79, 5.87)	
	Risk Difference (95% CI)	4.85 (-0.65, 10.36)	
	Unstratified analysis		
	Relative Risk (95% CI)	2.05 (0.80, 5.30)	
	p-value	0.137	
	Odds Ratio (95% CI)	2.16 (0.79, 5.90)	
	Risk Difference (95% CI)	4.83 (-0.66, 10.32)	

Stratification factor: Geographical regions defined at randomization.
CI and p-value for Relative risk, Odds ratio and risk difference are estimated using normal approximation.

Celgene Corporation
Study ACE-536-B-THAL-001 - (Database Cutoff Date: 05JAN2021)
Proportion of sujects with frequent Adverse Event by SOC, PT during week 1-48 (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Population

SOC/PT		Luspatercept + BSC (N=223)	Placebo + BSC (N=109)
SOC: Vascular disorders, PT: Hypertension	Number of subjects with events, n (%)	14 (6.3)	2 (1.8)
	Stratified analysis		
	Relative Risk (95% CI)	3.41 (0.79, 14.74)	
	p-value	0.100	
	Odds Ratio (95% CI)	3.55 (0.80, 15.83)	
	Risk Difference (95% CI)	4.44 (0.37, 8.52)	
	Unstratified analysis		
	Relative Risk (95% CI)	3.42 (0.79, 14.79)	
	p-value	0.100	
	Odds Ratio (95% CI)	3.58 (0.80, 16.06)	
	Risk Difference (95% CI)	4.44 (0.38, 8.50)	

Stratification factor: Geographical regions defined at randomization.
CI and p-value for Relative risk, Odds ratio and risk difference are estimated using normal approximation.

Celgene Corporation
Study ACE-536-B-THAL-001 - (Database Cutoff Date: 05JAN2021)
Proportion of sujects with frequent Adverse Event by SOC, PT during week 1-48 (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients) - Subgroup analysis
Safety Population

SOC/PT	Subgroup Level	Luspatercept + BSC (N=223) n/ N (%)	Placebo + BSC (N=109) n/ N (%)	Relative Risk (95% CI)	p-Value	p-value for interaction
SOC: Blood and lymphatic system disorders	Age					0.915
	<=32 years	20/129 (15.5)	4/ 63 (6.3)	2.44 (0.87, 6.84)	0.089	
	>32 years	11/ 94 (11.7)	2/ 46 (4.3)	2.69 (0.62, 11.64)	0.185	
	Gender					0.937
	female	16/132 (12.1)	3/ 61 (4.9)	2.46 (0.75, 8.14)	0.139	
	male	15/ 91 (16.5)	3/ 48 (6.3)	2.64 (0.80, 8.66)	0.110	
	Splenectomy					0.273
	yes	18/128 (14.1)	2/ 62 (3.2)	4.36 (1.04, 18.20)	0.043	
	no	13/ 95 (13.7)	4/ 47 (8.5)	1.61 (0.55, 4.66)	0.382	
	Region					0.439
	North America & Europe	13/ 99 (13.1)	3/ 49 (6.1)	2.14 (0.64, 7.18)	0.216	
	Middle East & North Africa	5/ 52 (9.6)	2/ 25 (8.0)	1.20 (0.25, 5.77)	0.818	
	Asia-Pacific	13/ 72 (18.1)	1/ 35 (2.9)	6.32 (0.86, 46.39)	0.070	
	Region II					0.599
	North America	6/ 25 (24.0)	1/ 13 (7.7)	3.12 (0.42, 23.24)	0.267	
	Europe	7/ 74 (9.5)	2/ 36 (5.6)	1.70 (0.37, 7.79)	0.493	
	Middle East & North Africa	5/ 52 (9.6)	2/ 25 (8.0)	1.20 (0.25, 5.77)	0.818	
	Asia-Pacific	13/ 72 (18.1)	1/ 35 (2.9)	6.32 (0.86, 46.39)	0.070	
	Beta-thalassemia gene mutation					0.030
	B0/B0	6/ 68 (8.8)	4/ 35 (11.4)	0.77 (0.23, 2.56)	0.672	
	Non-B0/B0	25/154 (16.2)	2/ 74 (2.7)	6.01 (1.46, 24.68)	0.013	
	Baseline RBC Transfusion burden					0.617
	<=6 units/12 weeks	19/112 (17.0)	3/ 54 (5.6)	3.05 (0.94, 9.87)	0.062	
	>6 units/12 weeks	12/111 (10.8)	3/ 55 (5.5)	1.98 (0.58, 6.73)	0.273	
	Baseline Hemoglobin					0.451
	<9 g/dL	13/ 87 (14.9)	2/ 51 (3.9)	3.81 (0.90, 16.21)	0.070	
	>=9 g/dL	18/136 (13.2)	4/ 58 (6.9)	1.92 (0.68, 5.42)	0.219	
	Baseline Liver Iron					0.643
	<=3 mg/gr dry weight	7/ 69 (10.1)	2/ 35 (5.7)	1.78 (0.39, 8.10)	0.459	
	>3-<=7 mg/gr dry weight	8/ 51 (15.7)	4/ 29 (13.8)	1.14 (0.37, 3.45)	0.820	
	>7-<=15 mg/gr dry weight	7/ 38 (18.4)	0/ 19 (0.0)	NE	NE	
	>15 mg/gr dry weight	9/ 65 (13.8)	0/ 26 (0.0)	NE	NE	
	Baseline RBC Transfusion burden (rolling 24-week)					0.374
	<= 10 Units/24 Weeks	7/ 32 (21.9)	1/ 14 (7.1)	3.06 (0.41, 22.61)	0.272	
	>10-<=15 Units/24 Weeks	14/ 96 (14.6)	1/ 44 (2.3)	6.42 (0.87, 47.28)	0.068	
	>15 Units/24 Weeks	10/ 95 (10.5)	4/ 51 (7.8)	1.34 (0.44, 4.07)	0.603	
	Baseline RBC Transfusion burden (rolling 12-week)					0.876
	<= 5 Units/12 Weeks	10/ 41 (24.4)	0/ 17 (0.0)	NE	NE	
	>5-<=7 Units/12 Weeks	11/ 91 (12.1)	3/ 47 (6.4)	1.89 (0.56, 6.46)	0.308	
	>7 Units/12 Weeks	10/ 91 (11.0)	3/ 45 (6.7)	1.65 (0.48, 5.69)	0.429	

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
Study ACE-536-B-THAL-001 - (Database Cutoff Date: 05JAN2021)
Proportion of sujects with frequent Adverse Event by SOC, PT during week 1-48 (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients) - Subgroup analysis
Safety Population

SOC/PT	Subgroup Level	Luspatercept + BSC (N=223) n/ N (%)	Placebo + BSC (N=109) n/ N (%)	Relative Risk (95% CI)	p-Value	p-value for interaction
SOC: Investigations	Age					NE
	<=32 years	28/129 (21.7)	10/ 63 (15.9)	1.37 (0.71, 2.64)	0.350	
	>32 years	16/ 94 (17.0)	0/ 46 (0.0)	NE	NE	
	Gender					0.950
	female	23/132 (17.4)	5/ 61 (8.2)	2.13 (0.85, 5.32)	0.107	
	male	21/ 91 (23.1)	5/ 48 (10.4)	2.22 (0.89, 5.51)	0.087	
	Splenectomy					0.164
	yes	28/128 (21.9)	4/ 62 (6.5)	3.39 (1.24, 9.24)	0.017	
	no	16/ 95 (16.8)	6/ 47 (12.8)	1.32 (0.55, 3.15)	0.533	
	Region					0.536
	North America & Europe	18/ 99 (18.2)	5/ 49 (10.2)	1.78 (0.70, 4.52)	0.223	
	Middle East & North Africa	12/ 52 (23.1)	1/ 25 (4.0)	5.77 (0.79, 41.93)	0.083	
	Asia-Pacific	14/ 72 (19.4)	4/ 35 (11.4)	1.70 (0.60, 4.79)	0.314	
	Region II					0.679
	North America	5/ 25 (20.0)	2/ 13 (15.4)	1.30 (0.29, 5.81)	0.731	
	Europe	13/ 74 (17.6)	3/ 36 (8.3)	2.11 (0.64, 6.93)	0.220	
	Middle East & North Africa	12/ 52 (23.1)	1/ 25 (4.0)	5.77 (0.79, 41.93)	0.083	
	Asia-Pacific	14/ 72 (19.4)	4/ 35 (11.4)	1.70 (0.60, 4.79)	0.314	
	Beta-thalassemia gene mutation					0.562
	B0/B0	13/ 68 (19.1)	4/ 35 (11.4)	1.67 (0.59, 4.75)	0.334	
	Non-B0/B0	31/154 (20.1)	6/ 74 (8.1)	2.48 (1.08, 5.69)	0.032	
	Baseline RBC Transfusion burden					0.274
	<=6 units/12 weeks	23/112 (20.5)	7/ 54 (13.0)	1.58 (0.73, 3.46)	0.248	
	>6 units/12 weeks	21/111 (18.9)	3/ 55 (5.5)	3.47 (1.08, 11.13)	0.037	
	Baseline Hemoglobin					0.598
	<9 g/dL	18/ 87 (20.7)	4/ 51 (7.8)	2.64 (0.94, 7.37)	0.064	
	>=9 g/dL	26/136 (19.1)	6/ 58 (10.3)	1.85 (0.80, 4.25)	0.148	
	Baseline Liver Iron					0.825
	<=3 mg/gr dry weight	9/ 69 (13.0)	2/ 35 (5.7)	2.28 (0.52, 10.00)	0.273	
	>3-<=7 mg/gr dry weight	8/ 51 (15.7)	3/ 29 (10.3)	1.52 (0.44, 5.27)	0.513	
	>7-<=15 mg/gr dry weight	9/ 38 (23.7)	1/ 19 (5.3)	4.50 (0.61, 32.96)	0.139	
	>15 mg/gr dry weight	18/ 65 (27.7)	4/ 26 (15.4)	1.80 (0.67, 4.81)	0.241	
	Baseline RBC Transfusion burden (rolling 24-week)					0.286
	<= 10 Units/24 Weeks	6/ 32 (18.8)	2/ 14 (14.3)	1.31 (0.30, 5.72)	0.717	
	>10-<=15 Units/24 Weeks	22/ 96 (22.9)	2/ 44 (4.5)	5.04 (1.24, 20.50)	0.024	
	>15 Units/24 Weeks	16/ 95 (16.8)	6/ 51 (11.8)	1.43 (0.60, 3.43)	0.421	
	Baseline RBC Transfusion burden (rolling 12-week)					0.927
	<= 5 Units/12 Weeks	8/ 41 (19.5)	2/ 17 (11.8)	1.66 (0.39, 7.02)	0.492	
	>5-<=7 Units/12 Weeks	22/ 91 (24.2)	5/ 47 (10.6)	2.27 (0.92, 5.62)	0.075	
	>7 Units/12 Weeks	14/ 91 (15.4)	3/ 45 (6.7)	2.31 (0.70, 7.62)	0.170	

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
Study ACE-536-B-THAL-001 - (Database Cutoff Date: 05JAN2021)
Proportion of sujects with frequent Adverse Event by SOC, PT during week 1-48 (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients) - Subgroup analysis
Safety Population

SOC/PT	Subgroup Level	_Luspatercept + BSC (N=223)_ n/ N (%)	_Placebo + BSC (N=109)_ n/ N (%)	Relative Risk (95% CI)	p-Value	p-value for interaction
SOC: Musculoskeletal and connective tissue disorders, PT: Bone pain	Age					0.851
	<=32 years	23/129 (17.8)	4/ 63 (6.3)	2.81 (1.01, 7.77)	0.047	
	>32 years	20/ 94 (21.3)	4/ 46 (8.7)	2.45 (0.89, 6.74)	0.084	
	Gender					0.875
	female	27/132 (20.5)	5/ 61 (8.2)	2.50 (1.01, 6.17)	0.048	
	male	16/ 91 (17.6)	3/ 48 (6.3)	2.81 (0.86, 9.18)	0.086	
	Splenectomy					0.374
	yes	20/128 (15.6)	5/ 62 (8.1)	1.94 (0.76, 4.92)	0.164	
	no	23/ 95 (24.2)	3/ 47 (6.4)	3.79 (1.20, 11.99)	0.023	
	Region					0.861
	North America & Europe	24/ 99 (24.2)	5/ 49 (10.2)	2.38 (0.97, 5.85)	0.060	
	Middle East & North Africa	13/ 52 (25.0)	3/ 25 (12.0)	2.08 (0.65, 6.65)	0.215	
	Asia-Pacific	6/ 72 (8.3)	0/ 35 (0.0)	NE	NE	
	Region II					0.971
	North America	10/ 25 (40.0)	2/ 13 (15.4)	2.60 (0.67, 10.15)	0.169	
	Europe	14/ 74 (18.9)	3/ 36 (8.3)	2.27 (0.70, 7.40)	0.174	
	Middle East & North Africa	13/ 52 (25.0)	3/ 25 (12.0)	2.08 (0.65, 6.65)	0.215	
	Asia-Pacific	6/ 72 (8.3)	0/ 35 (0.0)	NE	NE	
	Beta-thalassemia gene mutation					0.388
	B0/B0	11/ 68 (16.2)	1/ 35 (2.9)	5.66 (0.76, 42.09)	0.090	
	Non-B0/B0	32/154 (20.8)	7/ 74 (9.5)	2.20 (1.02, 4.74)	0.045	
	Baseline RBC Transfusion burden					0.741
	<=6 units/12 weeks	19/112 (17.0)	3/ 54 (5.6)	3.05 (0.94, 9.87)	0.062	
	>6 units/12 weeks	24/111 (21.6)	5/ 55 (9.1)	2.38 (0.96, 5.90)	0.061	
	Baseline Hemoglobin					0.195
	<9 g/dL	18/ 87 (20.7)	2/ 51 (3.9)	5.28 (1.28, 21.81)	0.022	
	>=9 g/dL	25/136 (18.4)	6/ 58 (10.3)	1.78 (0.77, 4.10)	0.178	
	Baseline Liver Iron					0.799
	<=3 mg/gr dry weight	15/ 69 (21.7)	2/ 35 (5.7)	3.80 (0.92, 15.71)	0.065	
	>3-<=7 mg/gr dry weight	8/ 51 (15.7)	3/ 29 (10.3)	1.52 (0.44, 5.27)	0.513	
	>7-<=15 mg/gr dry weight	6/ 38 (15.8)	1/ 19 (5.3)	3.00 (0.39, 23.17)	0.292	
	>15 mg/gr dry weight	14/ 65 (21.5)	2/ 26 (7.7)	2.80 (0.68, 11.47)	0.152	
	Baseline RBC Transfusion burden (rolling 24-week)					0.661
	<= 10 Units/24 Weeks	3/ 32 (9.4)	1/ 14 (7.1)	1.31 (0.15, 11.54)	0.806	
	>10-<=15 Units/24 Weeks	18/ 96 (18.8)	2/ 44 (4.5)	4.13 (1.00, 17.01)	0.050	
	>15 Units/24 Weeks	22/ 95 (23.2)	5/ 51 (9.8)	2.36 (0.95, 5.87)	0.064	
	Baseline RBC Transfusion burden (rolling 12-week)					0.676
	<= 5 Units/12 Weeks	7/ 41 (17.1)	1/ 17 (5.9)	2.90 (0.39, 21.83)	0.301	
	>5-<=7 Units/12 Weeks	14/ 91 (15.4)	4/ 47 (8.5)	1.81 (0.63, 5.19)	0.271	
	>7 Units/12 Weeks	22/ 91 (24.2)	3/ 45 (6.7)	3.63 (1.15, 11.48)	0.028	

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
Study ACE-536-B-THAL-001 - (Database Cutoff Date: 05JAN2021)
Proportion of sujects with frequent Serious Adverse Event by SOC, PT during week 1-48 (incidence in either arm >= 5% or >=10 patients)
Safety Population

NO OBSERVATIONS FOR THIS ANALYSIS

Stratification factor: Geographical regions defined at randomization.
CI and p-value for Relative risk, Odds ratio and risk difference are estimated using normal approximation.

Celgene Corporation
Study ACE-536-B-THAL-001 - (Database Cutoff Date: 05JAN2021)
Proportion of sujects with frequent Adverse Event of CTCAE >=3 by SOC, PT during week 1-48 (incidence in either arm >= 5% or >=10 patients)
Safety Population

SOC/PT		Luspatercept + BSC (N=223)	Placebo + BSC (N=109)
SOC: Investigations	Number of subjects with events, n (%)	12 (5.4)	6 (5.5)
	Stratified analysis		
	Relative Risk (95% CI)	0.98 (0.38, 2.53)	
	p-value	0.961	
	Odds Ratio (95% CI)	0.97 (0.36, 2.67)	
	Risk Difference (95% CI)	-0.13 (-5.33, 5.07)	
	Unstratified analysis		
	Relative Risk (95% CI)	0.98 (0.38, 2.53)	
	p-value	0.963	
	Odds Ratio (95% CI)	0.98 (0.36, 2.67)	
	Risk Difference (95% CI)	-0.12 (-5.33, 5.08)	

Stratification factor: Geographical regions defined at randomization.
CI and p-value for Relative risk, Odds ratio and risk difference are estimated using normal approximation.

Celgene Corporation
Study ACE-536-B-THAL-001 - (Database Cutoff Date: 05JAN2021)
Incidence of Adverse Event leading to permanent discontinuation of study drug by SOC, PT during week 1-48
Safety Population

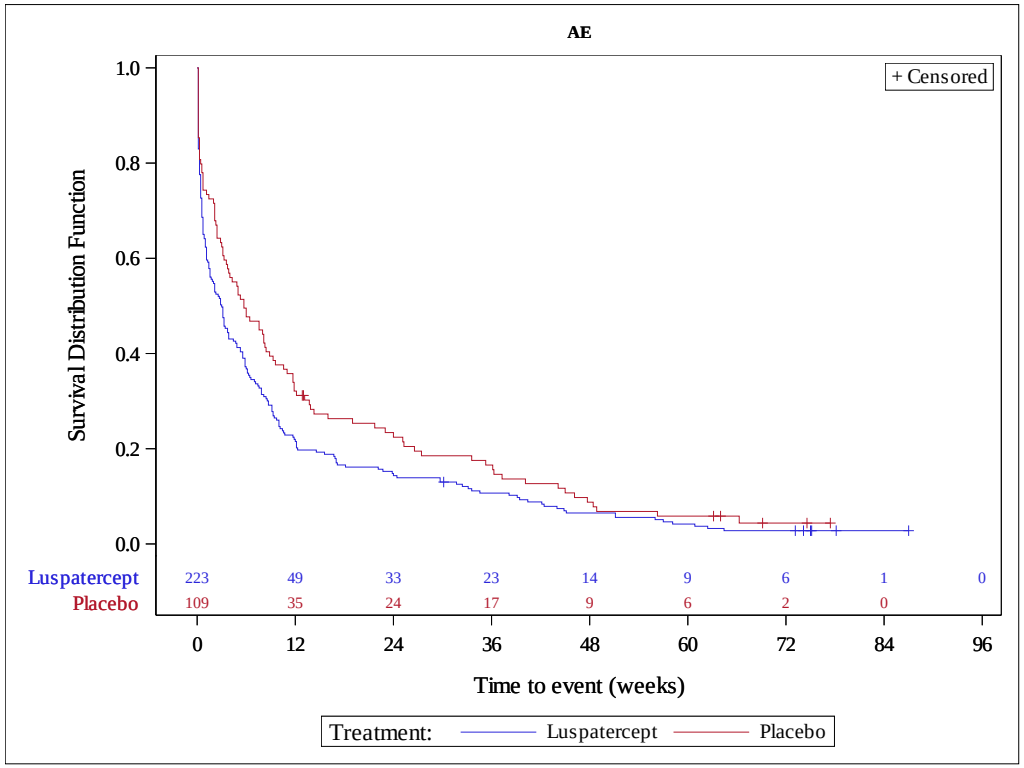
	Luspatercept + BSC (N=223)	Placebo + BSC (N=109)
SOC: Cardiac disorders	1 (0.4)	0 (0.0)
SOC: Cardiac disorders, PT: Sinus tachycardia	1 (0.4)	0 (0.0)
SOC: General disorders and administration site conditions	3 (1.3)	0 (0.0)
SOC: General disorders and administration site conditions, PT: Chest discomfort	1 (0.4)	0 (0.0)
SOC: General disorders and administration site conditions, PT: Malaise	1 (0.4)	0 (0.0)
SOC: General disorders and administration site conditions, PT: Pain	1 (0.4)	0 (0.0)
SOC: General disorders and administration site conditions, PT: Pyrexia	1 (0.4)	0 (0.0)
SOC: General disorders and administration site conditions, PT: Swelling face	1 (0.4)	0 (0.0)
SOC: Hepatobiliary disorders	0 (0.0)	1 (0.9)
SOC: Hepatobiliary disorders, PT: Cholecystitis acute	0 (0.0)	1 (0.9)
SOC: Investigations	1 (0.4)	0 (0.0)
SOC: Investigations, PT: Blood uric acid increased	1 (0.4)	0 (0.0)
SOC: Investigations, PT: Urine albumin/creatinine ratio increased	1 (0.4)	0 (0.0)
SOC: Musculoskeletal and connective tissue disorders	5 (2.2)	0 (0.0)
SOC: Musculoskeletal and connective tissue disorders, PT: Arthralgia	2 (0.9)	0 (0.0)
SOC: Musculoskeletal and connective tissue disorders, PT: Back pain	2 (0.9)	0 (0.0)
SOC: Musculoskeletal and connective tissue disorders, PT: Bone pain	1 (0.4)	0 (0.0)
SOC: Musculoskeletal and connective tissue disorders, PT: Myalgia	1 (0.4)	0 (0.0)
SOC: Nervous system disorders	1 (0.4)	0 (0.0)
SOC: Nervous system disorders, PT: Headache	1 (0.4)	0 (0.0)
SOC: Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	3 (1.3)	0 (0.0)
SOC: Respiratory, thoracic and mediastinal disorders, PT: Cough	1 (0.4)	0 (0.0)
SOC: Respiratory, thoracic and mediastinal disorders, PT: Dyspnoea exertional	1 (0.4)	0 (0.0)
SOC: Respiratory, thoracic and mediastinal disorders, PT: Pulmonary embolism	1 (0.4)	0 (0.0)
SOC: Vascular disorders	1 (0.4)	0 (0.0)
SOC: Vascular disorders, PT: Deep vein thrombosis	1 (0.4)	0 (0.0)

Celgene Corporation
Study ACE-536-B-THAL-001 - (Database Cutoff Date: 05JAN2021)
Time to first Adverse Event up to unblinding
Safety Population

	Luspatercept + BSC (N=223)	Placebo + BSC (N=109)
Number of subjects with events, n (%)	216 (96.9)	102 (93.6)
Number of censored subjects, n (%)	7 (3.1)	7 (6.4)
Kaplan-Meier estimates of Time to Event (weeks)		
Median (95% CI)	3.0 (1.6, 3.9)	5.7 (3.3, 8.4)
Stratified analysis		
Hazard Ratio (95% CI)	1.26 (1.00, 1.60)	
p-value	0.053	
Relative Risk (95% CI)	1.04 (0.98, 1.09)	
p-value	0.214	
Odds Ratio (95% CI)	2.12 (0.73, 6.20)	
Risk Difference (95% CI)	3.30 (-1.85, 8.44)	
Unstratified analysis		
Hazard Ratio (95% CI)	1.29 (1.02, 1.63)	
p-value	0.036	
Relative Risk (95% CI)	1.04 (0.98, 1.09)	
p-value	0.215	
Odds Ratio (95% CI)	2.12 (0.72, 6.20)	
Risk Difference (95% CI)	3.28 (-1.86, 8.42)	

Confidence intervals (CI) for Kaplan-Meier estimates derived using the log-log transformation
Stratification factor: Geographical regions defined at randomization.
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
Study ACE-536-B-THAL-001 - (Database Cutoff Date: 05JAN2021)
Kaplan Meier Plot of Time to first Adverse Event up to unblinding
Safety Population

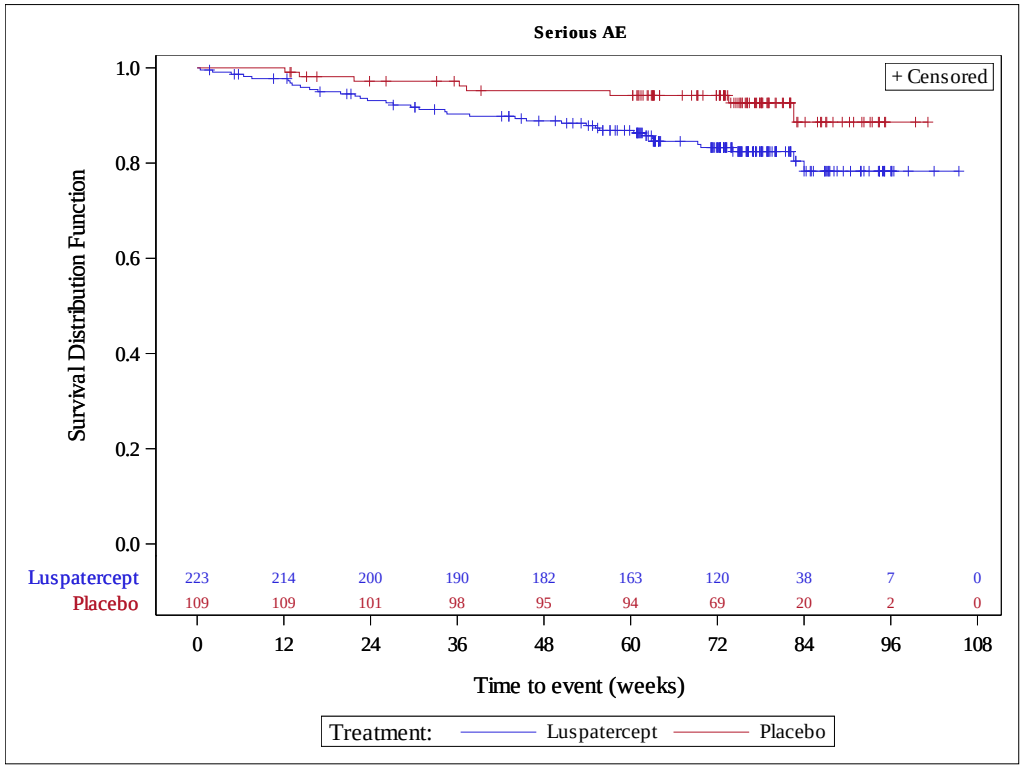


Celgene Corporation
Study ACE-536-B-THAL-001 - (Database Cutoff Date: 05JAN2021)
Time to first Serious Adverse Event up to unblinding
Safety Population

	Luspatercept + BSC (N=223)	Placebo + BSC (N=109)
Number of subjects with events, n (%)	37 (16.6)	8 (7.3)
Number of censored subjects, n (%)	186 (83.4)	101 (92.7)
Kaplan-Meier estimates of Time to Event (weeks)		
Median (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
Stratified analysis		
Hazard Ratio (95% CI)	2.44 (1.14, 5.24)	
p-value	0.018	
Relative Risk (95% CI)	2.26 (1.09, 4.69)	
p-value	0.029	
Odds Ratio (95% CI)	2.50 (1.13, 5.57)	
Risk Difference (95% CI)	9.25 (2.33, 16.18)	
Unstratified analysis		
Hazard Ratio (95% CI)	2.43 (1.13, 5.21)	
p-value	0.019	
Relative Risk (95% CI)	2.26 (1.09, 4.69)	
p-value	0.028	
Odds Ratio (95% CI)	2.51 (1.13, 5.60)	
Risk Difference (95% CI)	9.25 (2.34, 16.17)	

Confidence intervals (CI) for Kaplan-Meier estimates derived using the log-log transformation
Stratification factor: Geographical regions defined at randomization.
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
Study ACE-536-B-THAL-001 - (Database Cutoff Date: 05JAN2021)
Kaplan Meier Plot of Time to first Serious Adverse Event up to unblinding
Safety Population

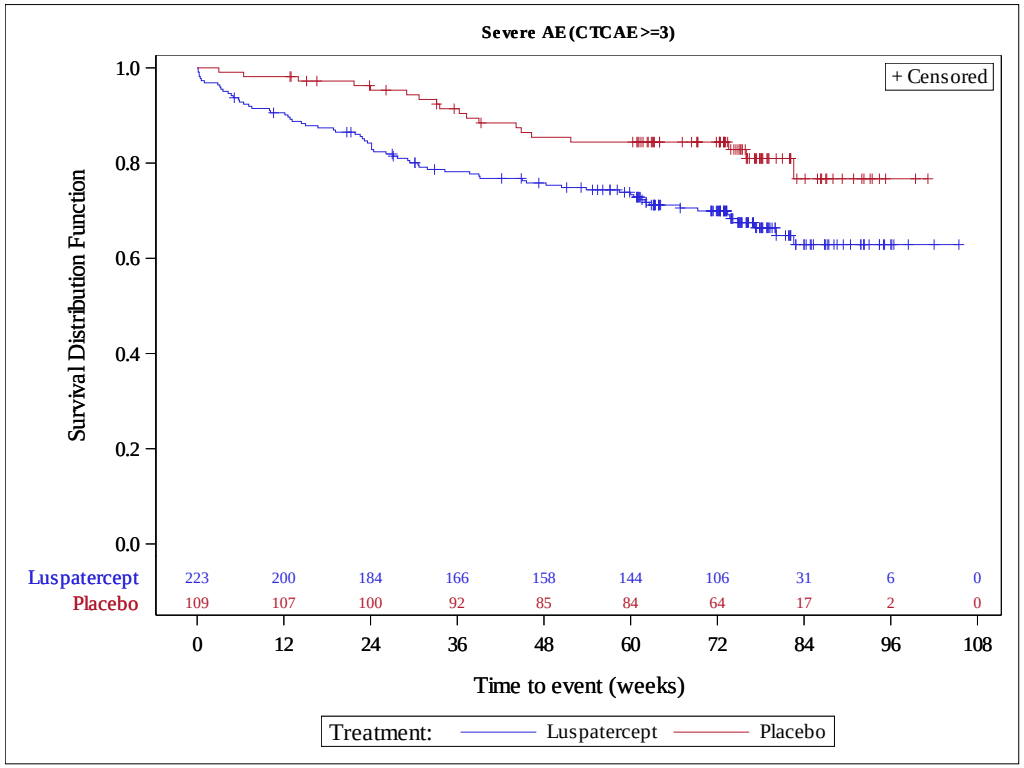


Celgene Corporation
Study ACE-536-B-THAL-001 - (Database Cutoff Date: 05JAN2021)
Time to first Severe Adverse Event (CTCAE >=3) up to unblinding
Safety Population

	Luspatercept + BSC (N=223)	Placebo + BSC (N=109)
Number of subjects with events, n (%)	70 (31.4)	19 (17.4)
Number of censored subjects, n (%)	153 (68.6)	90 (82.6)
Kaplan-Meier estimates of Time to Event (weeks)		
Median (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
Stratified analysis		
Hazard Ratio (95% CI)	2.04 (1.23, 3.38)	
p-value	0.005	
Relative Risk (95% CI)	1.80 (1.15, 2.83)	
p-value	0.011	
Odds Ratio (95% CI)	2.18 (1.23, 3.86)	
Risk Difference (95% CI)	13.95 (4.62, 23.29)	
Unstratified analysis		
Hazard Ratio (95% CI)	2.01 (1.21, 3.34)	
p-value	0.006	
Relative Risk (95% CI)	1.80 (1.15, 2.83)	
p-value	0.011	
Odds Ratio (95% CI)	2.17 (1.23, 3.83)	
Risk Difference (95% CI)	13.96 (4.59, 23.33)	

Confidence intervals (CI) for Kaplan-Meier estimates derived using the log-log transformation
Stratification factor: Geographical regions defined at randomization.
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
Study ACE-536-B-THAL-001 - (Database Cutoff Date: 05JAN2021)
Kaplan Meier Plot of Time to first Severe Adverse Event (CTCAE >=3) up to unblinding
Safety Population

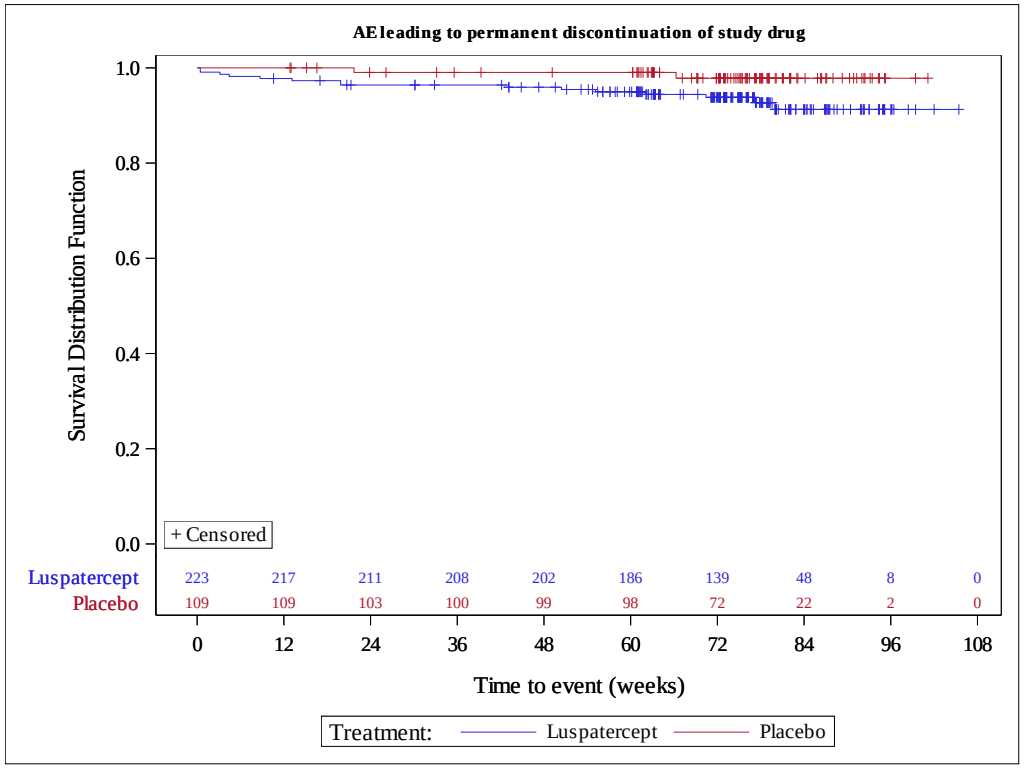


Celgene Corporation
Study ACE-536-B-THAL-001 - (Database Cutoff Date: 05JAN2021)
Time to first Adverse Event leading to permanent discontinuation of study drug up to unblinding
Safety Population

	Luspatercept + BSC (N=223)	Placebo + BSC (N=109)
Number of subjects with events, n (%)	15 (6.7)	2 (1.8)
Number of censored subjects, n (%)	208 (93.3)	107 (98.2)
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 (0.84, 16.02)	
p-value	0.064	
Relative Risk (95% CI)	3.67 (0.85, 15.77)	
p-value	0.080	
Odds Ratio (95% CI)	3.87 (0.87, 17.29)	
Risk Difference (95% CI)	4.90 (0.76, 9.04)	
Unstratified analysis		
Hazard Ratio (95% CI)	3.76 (0.86, 16.42)	
p-value	0.059	
Relative Risk (95% CI)	3.67 (0.85, 15.75)	
p-value	0.081	
Odds Ratio (95% CI)	3.86 (0.87, 17.18)	
Risk Difference (95% CI)	4.89 (0.75, 9.03)	

Confidence intervals (CI) for Kaplan-Meier estimates derived using the log-log transformation
Stratification factor: Geographical regions defined at randomization.
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
Study ACE-536-B-THAL-001 - (Database Cutoff Date: 05JAN2021)
Kaplan Meier Plot of Time to first Adverse Event leading to permanent discontinuation of study drug up to unblinding
Safety Population

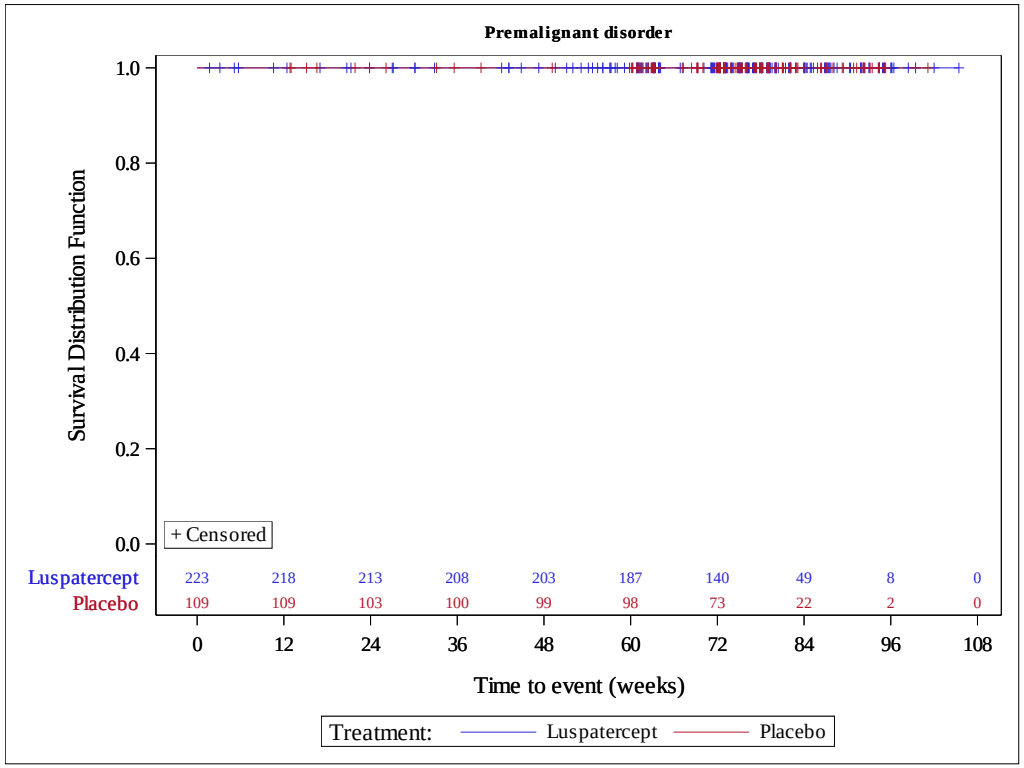


Celgene Corporation
Study ACE-536-B-THAL-001 - (Database Cutoff Date: 05JAN2021)
Time to first Adverse Event of Special Interest up to unblinding: Premalignant disorder
Safety Population

	Luspatercept + BSC (N=223)	Placebo + BSC (N=109)
Number of subjects with events, n (%)	0 (0.0)	0 (0.0)
Number of censored subjects, n (%)	223 (100.0)	109 (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		
Relative Risk (95% CI)	NE	
p-value		
Odds Ratio (95% CI)	NE	
Risk Difference (95% CI)	NE	
Unstratified analysis		
Hazard Ratio (95% CI)	NE	
p-value		
Relative Risk (95% CI)	NE	
p-value		
Odds Ratio (95% CI)	NE	
Risk Difference (95% CI)	NE	

Confidence intervals (CI) for Kaplan-Meier estimates derived using the log-log transformation
Stratification factor: Geographical regions defined at randomization.
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
Study ACE-536-B-THAL-001 - (Database Cutoff Date: 05JAN2021)
Kaplan Meier Plot of Time to first Adverse Event of Special Interest up to unblinding: Premalignant disorder
Safety Population

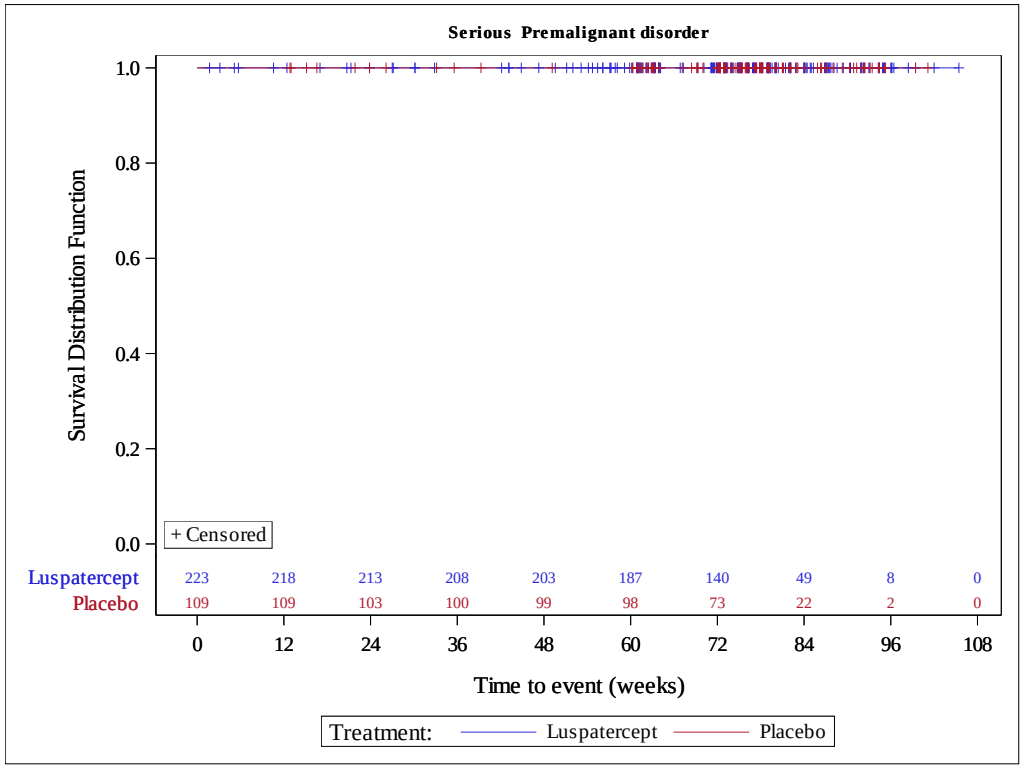


Celgene Corporation
Study ACE-536-B-THAL-001 - (Database Cutoff Date: 05JAN2021)
Time to first Serious Adverse Event of Special Interest up to unblinding: Premalignant disorder
Safety Population

	Luspatercept + BSC (N=223)	Placebo + BSC (N=109)
Number of subjects with events, n (%)	0 (0.0)	0 (0.0)
Number of censored subjects, n (%)	223 (100.0)	109 (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		
Relative Risk (95% CI)	NE	
p-value		
Odds Ratio (95% CI)	NE	
Risk Difference (95% CI)	NE	
Unstratified analysis		
Hazard Ratio (95% CI)	NE	
p-value		
Relative Risk (95% CI)	NE	
p-value		
Odds Ratio (95% CI)	NE	
Risk Difference (95% CI)	NE	

Confidence intervals (CI) for Kaplan-Meier estimates derived using the log-log transformation
Stratification factor: Geographical regions defined at randomization.
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
Study ACE-536-B-THAL-001 - (Database Cutoff Date: 05JAN2021)
Kaplan Meier Plot of Time to first Serious Adverse Event of Special Interest up to unblinding: Premalignant disorder
Safety Population

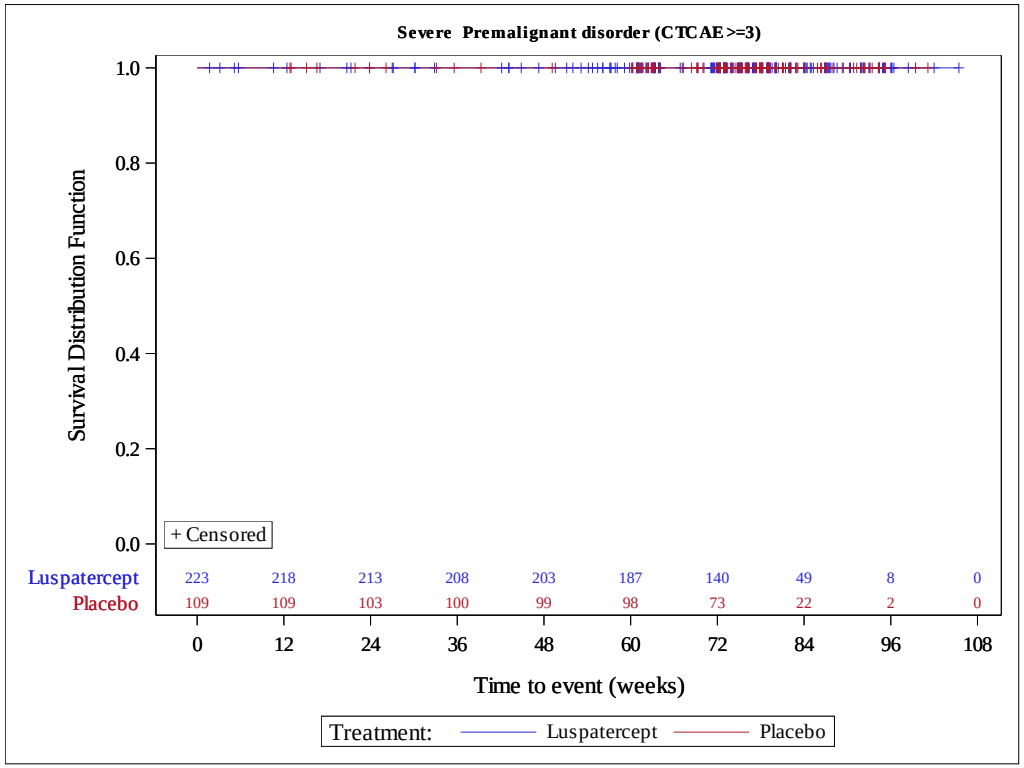


Celgene Corporation
Study ACE-536-B-THAL-001 - (Database Cutoff Date: 05JAN2021)
Time to first Severe Adverse Event (CTCAE >=3) of Special Interest up to unblinding: Premalignant disorder
Safety Population

	Luspatercept + BSC (N=223)	Placebo + BSC (N=109)
Number of subjects with events, n (%)	0 (0.0)	0 (0.0)
Number of censored subjects, n (%)	223 (100.0)	109 (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		
Relative Risk (95% CI)	NE	
p-value		
Odds Ratio (95% CI)	NE	
Risk Difference (95% CI)	NE	
Unstratified analysis		
Hazard Ratio (95% CI)	NE	
p-value		
Relative Risk (95% CI)	NE	
p-value		
Odds Ratio (95% CI)	NE	
Risk Difference (95% CI)	NE	

Confidence intervals (CI) for Kaplan-Meier estimates derived using the log-log transformation
Stratification factor: Geographical regions defined at randomization.
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
Study ACE-536-B-THAL-001 - (Database Cutoff Date: 05JAN2021)
Kaplan Meier Plot of Time to first Severe Adverse Event (CTCAE >=3) of Special Interest up to unblinding: Premalignant disorder
Safety Population

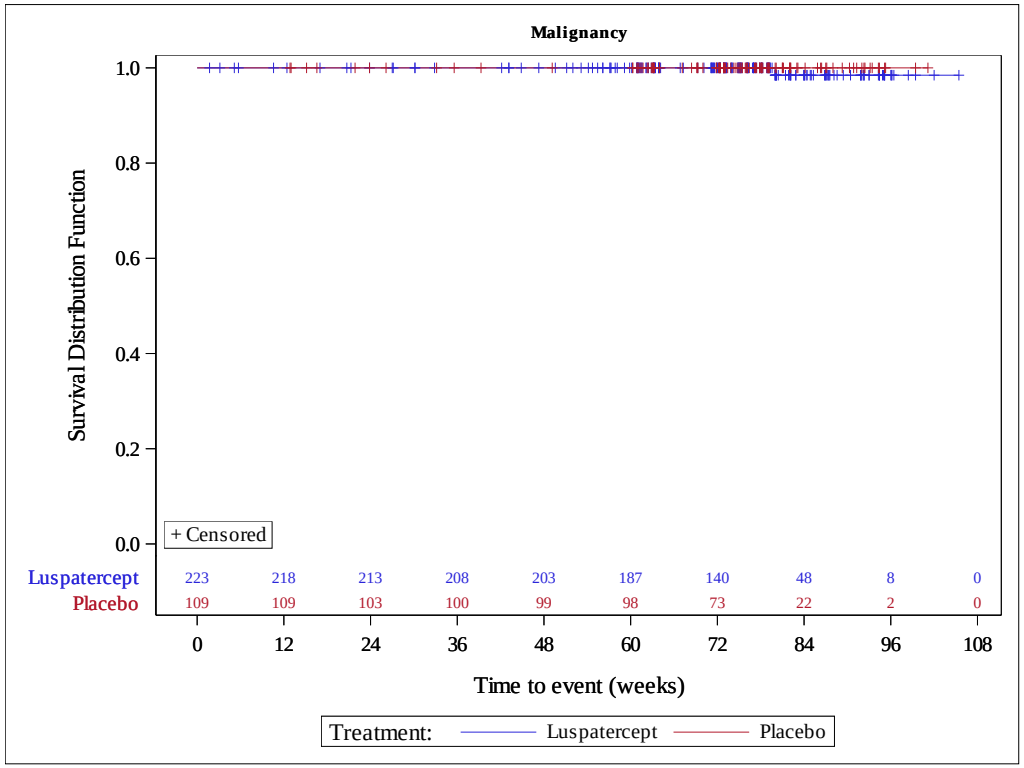


Celgene Corporation
Study ACE-536-B-THAL-001 - (Database Cutoff Date: 05JAN2021)
Time to first Adverse Event of Special Interest up to unblinding: Malignancy
Safety Population

	Luspatercept + BSC (N=223)	Placebo + BSC (N=109)
Number of subjects with events, n (%)	1 (0.4)	0 (0.0)
Number of censored subjects, n (%)	222 (99.6)	109 (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		
Relative Risk (95% CI)	NE	
p-value		
Odds Ratio (95% CI)	NE	
Risk Difference (95% CI)	0.45 (-0.43, 1.32)	
Unstratified analysis		
Hazard Ratio (95% CI)	NE	
p-value		
Relative Risk (95% CI)	NE	
p-value		
Odds Ratio (95% CI)	NE	
Risk Difference (95% CI)	0.45 (-0.43, 1.33)	

Confidence intervals (CI) for Kaplan-Meier estimates derived using the log-log transformation
Stratification factor: Geographical regions defined at randomization.
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
Study ACE-536-B-THAL-001 - (Database Cutoff Date: 05JAN2021)
Kaplan Meier Plot of Time to first Adverse Event of Special Interest up to unblinding: Malignancy
Safety Population

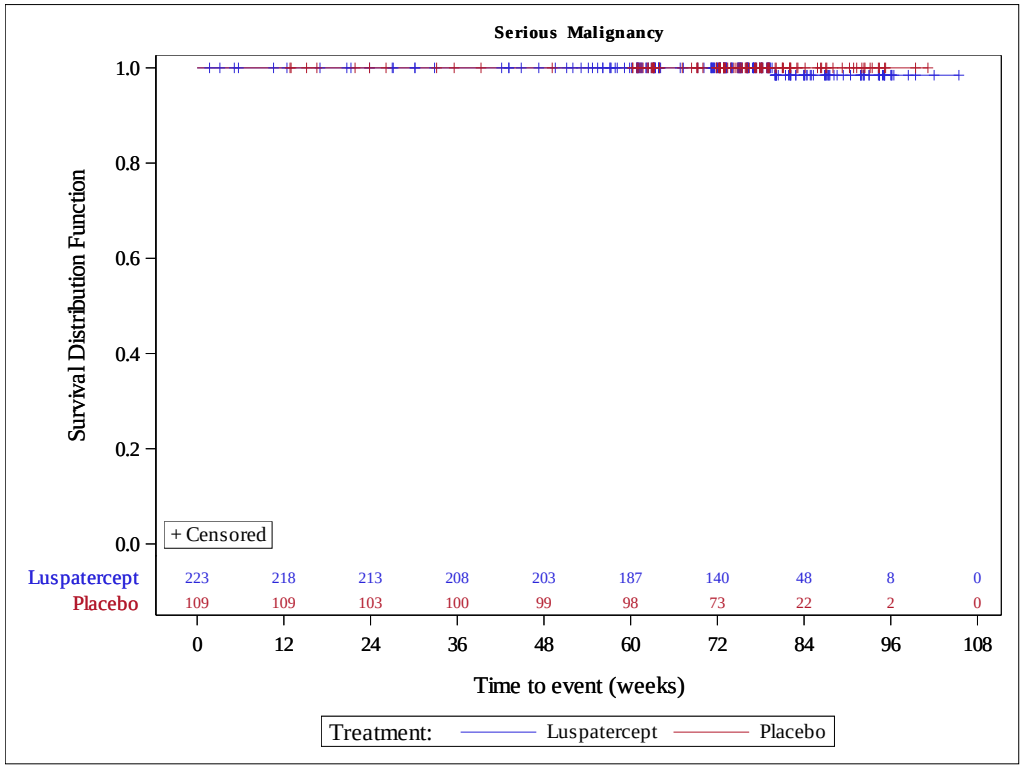


Celgene Corporation
Study ACE-536-B-THAL-001 - (Database Cutoff Date: 05JAN2021)
Time to first Serious Adverse Event of Special Interest up to unblinding: Malignancy
Safety Population

	Luspatercept + BSC (N=223)	Placebo + BSC (N=109)
Number of subjects with events, n (%)	1 (0.4)	0 (0.0)
Number of censored subjects, n (%)	222 (99.6)	109 (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		
Relative Risk (95% CI)	NE	
p-value		
Odds Ratio (95% CI)	NE	
Risk Difference (95% CI)	0.45 (-0.43, 1.32)	
Unstratified analysis		
Hazard Ratio (95% CI)	NE	
p-value		
Relative Risk (95% CI)	NE	
p-value		
Odds Ratio (95% CI)	NE	
Risk Difference (95% CI)	0.45 (-0.43, 1.33)	

Confidence intervals (CI) for Kaplan-Meier estimates derived using the log-log transformation
Stratification factor: Geographical regions defined at randomization.
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
Study ACE-536-B-THAL-001 - (Database Cutoff Date: 05JAN2021)
Kaplan Meier Plot of Time to first Serious Adverse Event of Special Interest up to unblinding: Malignancy
Safety Population

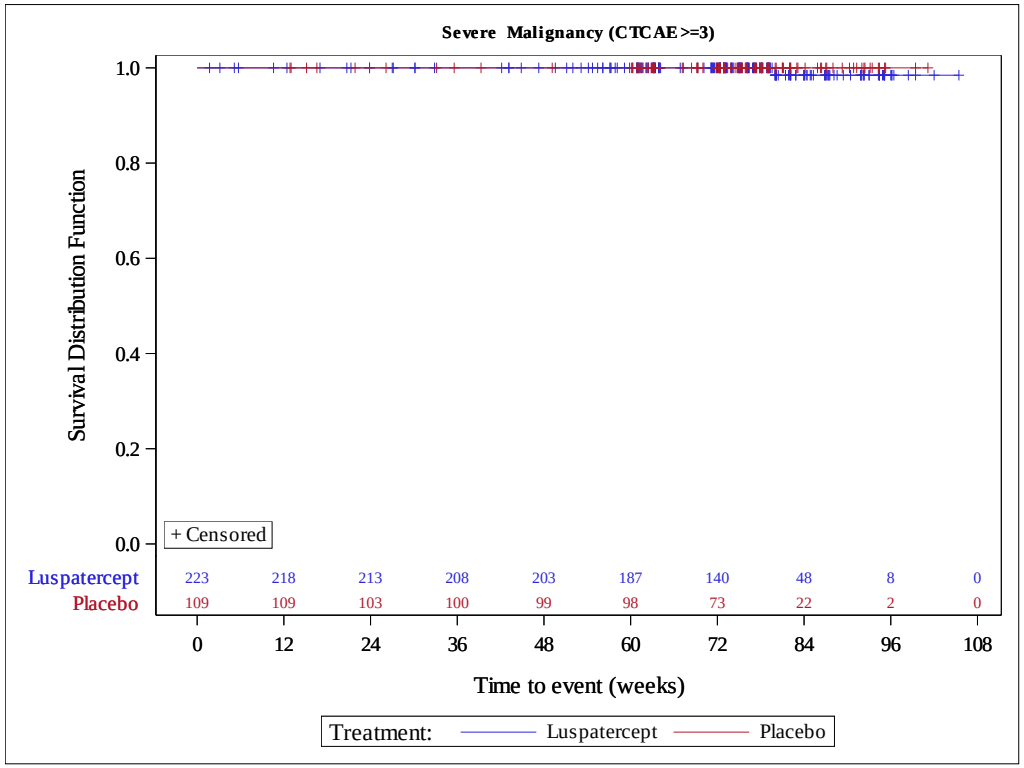


Celgene Corporation
Study ACE-536-B-THAL-001 - (Database Cutoff Date: 05JAN2021)
Time to first Severe Adverse Event (CTCAE >=3) of Special Interest up to unblinding: Malignancy
Safety Population

	Luspatercept + BSC (N=223)	Placebo + BSC (N=109)
Number of subjects with events, n (%)	1 (0.4)	0 (0.0)
Number of censored subjects, n (%)	222 (99.6)	109 (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		
Relative Risk (95% CI)	NE	
p-value		
Odds Ratio (95% CI)	NE	
Risk Difference (95% CI)	0.45 (-0.43, 1.32)	
Unstratified analysis		
Hazard Ratio (95% CI)	NE	
p-value		
Relative Risk (95% CI)	NE	
p-value		
Odds Ratio (95% CI)	NE	
Risk Difference (95% CI)	0.45 (-0.43, 1.33)	

Confidence intervals (CI) for Kaplan-Meier estimates derived using the log-log transformation
Stratification factor: Geographical regions defined at randomization.
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
Study ACE-536-B-THAL-001 - (Database Cutoff Date: 05JAN2021)
Kaplan Meier Plot of Time to first Severe Adverse Event (CTCAE >=3) of Special Interest up to unblinding: Malignancy
Safety Population

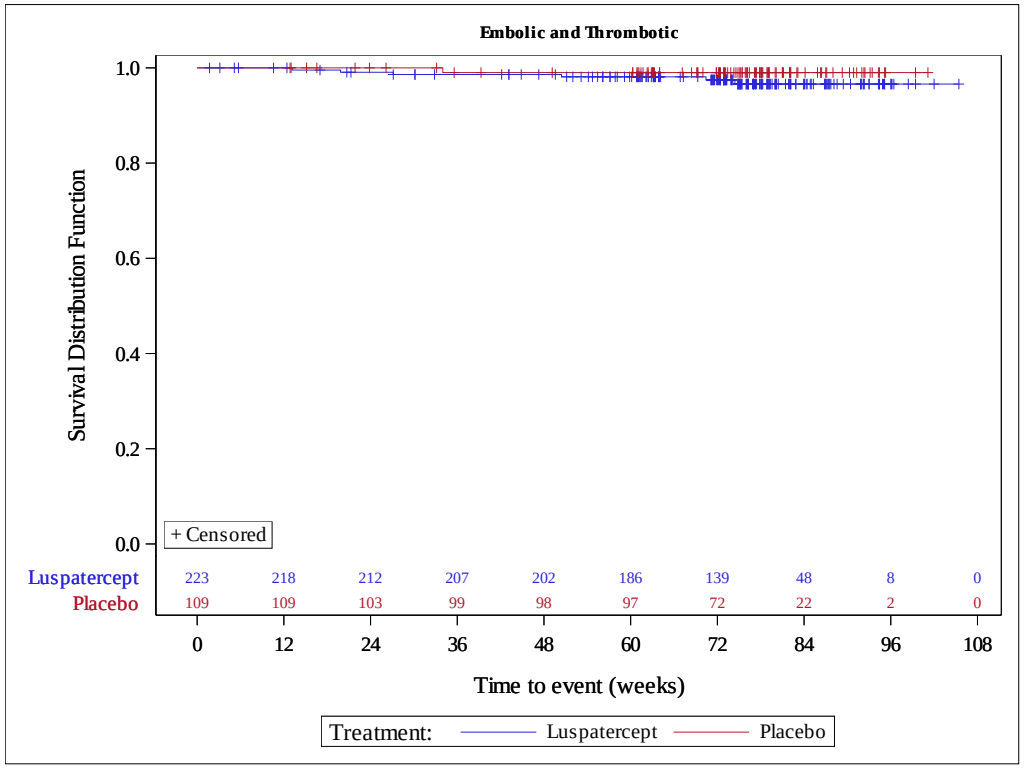


Celgene Corporation
Study ACE-536-B-THAL-001 - (Database Cutoff Date: 05JAN2021)
Time to first Other Specific Adverse Event up to unblinding: Embolic and Thrombotic Event
Safety Population

	Luspatercept + BSC (N=223)	Placebo + BSC (N=109)
Number of subjects with events, n (%)	6 (2.7)	1 (0.9)
Number of censored subjects, n (%)	217 (97.3)	108 (99.1)
Kaplan-Meier estimates of Time to Event (weeks)		
Median (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
Stratified analysis		
Hazard Ratio (95% CI)	3.00 (0.36, 24.92)	
p-value	0.285	
Relative Risk (95% CI)	2.93 (0.36, 23.91)	
p-value	0.315	
Odds Ratio (95% CI)	2.97 (0.36, 24.69)	
Risk Difference (95% CI)	1.78 (-1.01, 4.57)	
Unstratified analysis		
Hazard Ratio (95% CI)	2.96 (0.36, 24.61)	
p-value	0.291	
Relative Risk (95% CI)	2.93 (0.36, 24.06)	
p-value	0.316	
Odds Ratio (95% CI)	2.99 (0.36, 25.12)	
Risk Difference (95% CI)	1.77 (-1.00, 4.55)	

Confidence intervals (CI) for Kaplan-Meier estimates derived using the log-log transformation
Stratification factor: Geographical regions defined at randomization.
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
Study ACE-536-B-THAL-001 - (Database Cutoff Date: 05JAN2021)
Kaplan Meier Plot of Time to first Other Specific Adverse Event up to unblinding: Embolic and Thrombotic Event
Safety Population

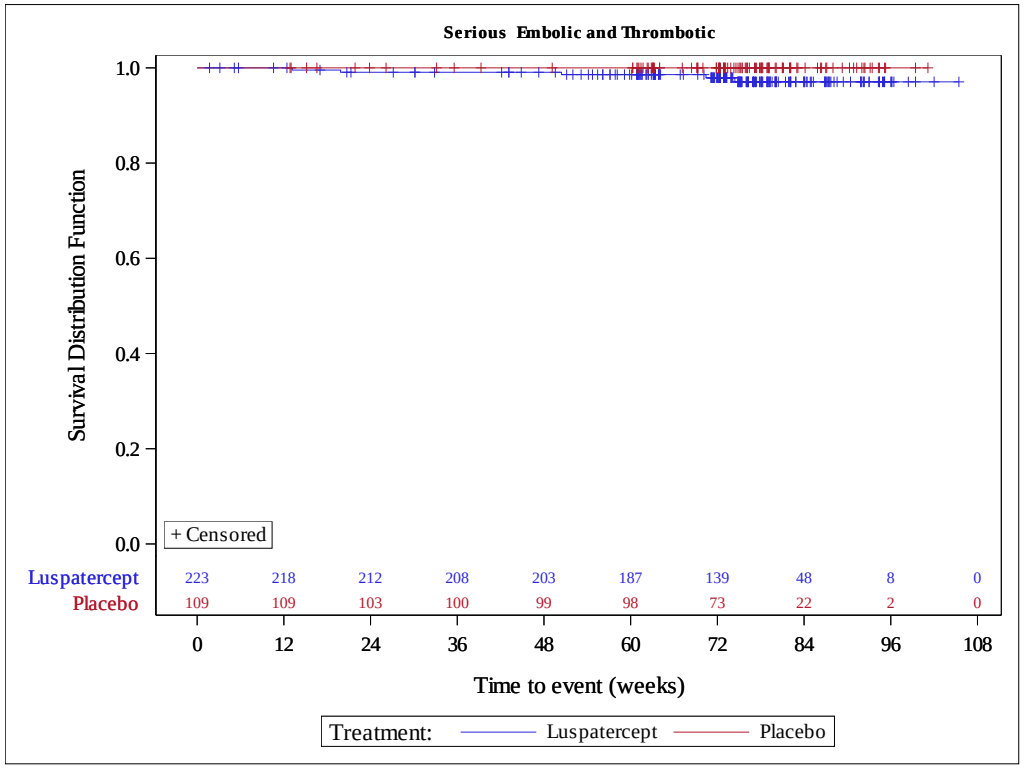


Celgene Corporation
Study ACE-536-B-THAL-001 - (Database Cutoff Date: 05JAN2021)
Time to first Serious Other Specific Adverse Event up to unblinding: Embolic and Thrombotic Event
Safety Population

	Luspatercept + BSC (N=223)	Placebo + BSC (N=109)
Number of subjects with events, n (%)	5 (2.2)	0 (0.0)
Number of censored subjects, n (%)	218 (97.8)	109 (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		
Relative Risk (95% CI)	NE	
p-value		
Odds Ratio (95% CI)	NE	
Risk Difference (95% CI)	2.26 (0.31, 4.21)	
Unstratified analysis		
Hazard Ratio (95% CI)	NE	
p-value		
Relative Risk (95% CI)	NE	
p-value		
Odds Ratio (95% CI)	NE	
Risk Difference (95% CI)	2.24 (0.30, 4.19)	

Confidence intervals (CI) for Kaplan-Meier estimates derived using the log-log transformation
Stratification factor: Geographical regions defined at randomization.
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
Study ACE-536-B-THAL-001 - (Database Cutoff Date: 05JAN2021)
Kaplan Meier Plot of Time to first Serious Other Specific Adverse Event up to unblinding: Embolic and Thrombotic Event
Safety Population

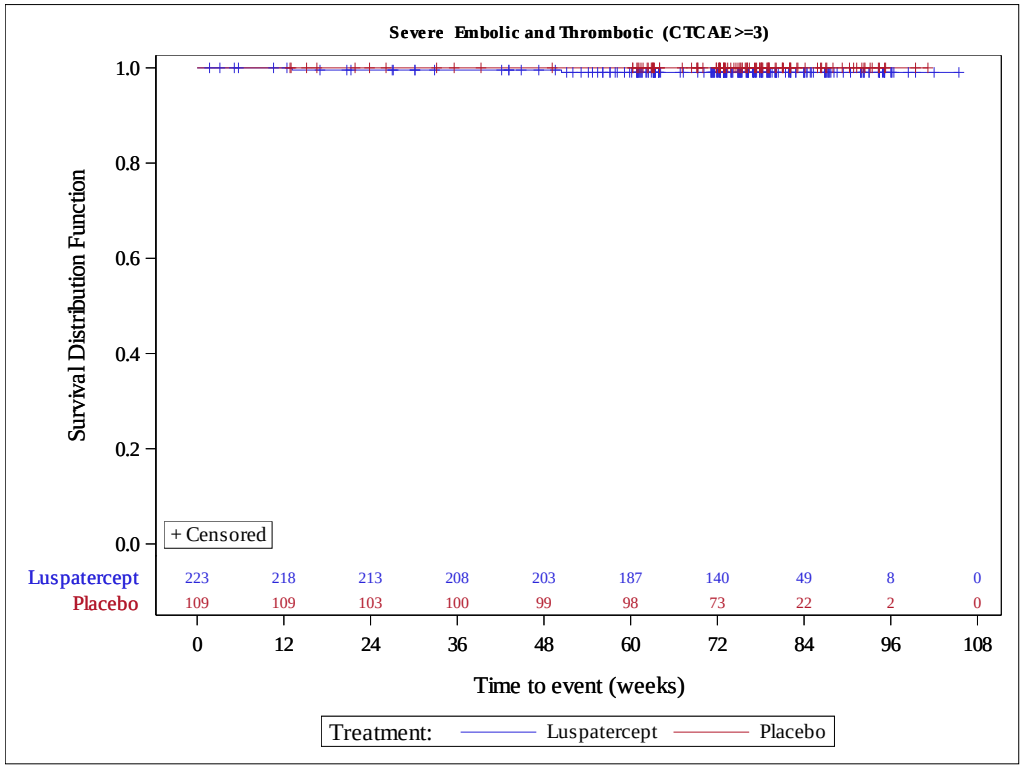


Celgene Corporation
Study ACE-536-B-THAL-001 - (Database Cutoff Date: 05JAN2021)
Time to first Severe Other Specific Adverse Event (CTCAE >=3) up to unblinding: Embolic and Thrombotic Event
Safety Population

	Luspatercept + BSC (N=223)	Placebo + BSC (N=109)
Number of subjects with events, n (%)	2 (0.9)	0 (0.0)
Number of censored subjects, n (%)	221 (99.1)	109 (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		
Relative Risk (95% CI)	NE	
p-value		
Odds Ratio (95% CI)	NE	
Risk Difference (95% CI)	0.90 (-0.34, 2.15)	
Unstratified analysis		
Hazard Ratio (95% CI)	NE	
p-value		
Relative Risk (95% CI)	NE	
p-value		
Odds Ratio (95% CI)	NE	
Risk Difference (95% CI)	0.90 (-0.34, 2.13)	

Confidence intervals (CI) for Kaplan-Meier estimates derived using the log-log transformation
Stratification factor: Geographical regions defined at randomization.
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
Study ACE-536-B-THAL-001 - (Database Cutoff Date: 05JAN2021)
Kaplan Meier Plot of Time to first Severe Other Specific Adverse Event (CTCAE >=3) up to unblinding: Embolic and Thrombotic Event
Safety Population

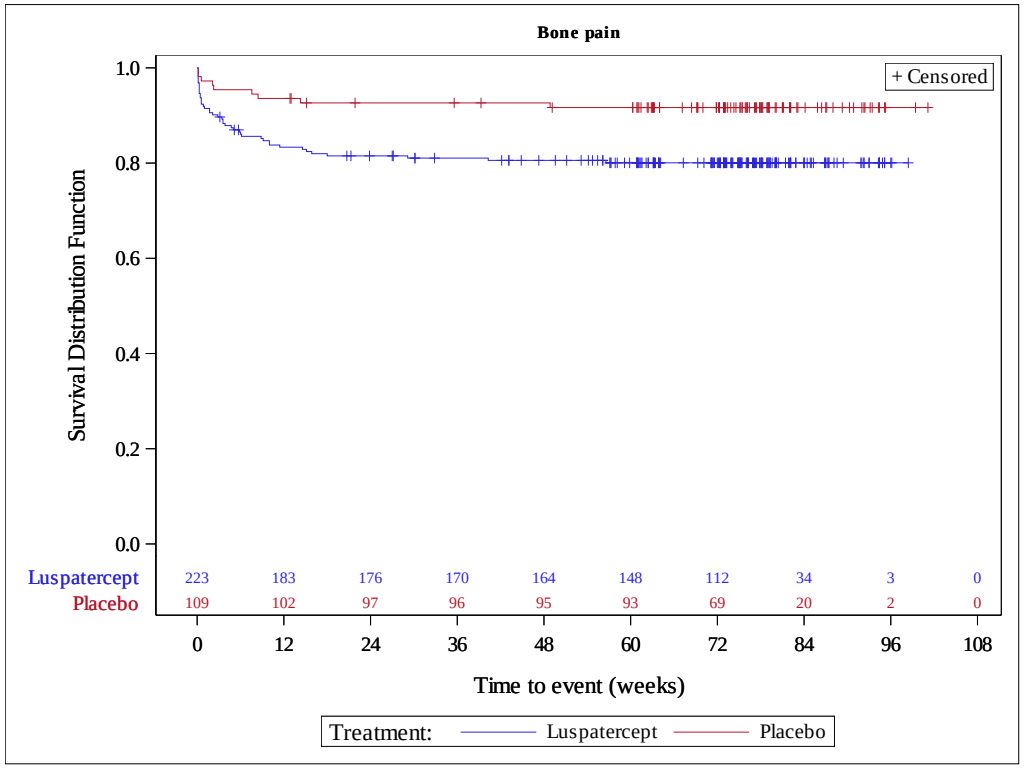


Celgene Corporation
Study ACE-536-B-THAL-001 - (Database Cutoff Date: 05JAN2021)
Time to first Other Specific Adverse Event up to unblinding: Bone Pain (PT)
Safety Population

	Luspatercept + BSC (N=223)	Placebo + BSC (N=109)
Number of subjects with events, n (%)	44 (19.7)	9 (8.3)
Number of censored subjects, n (%)	179 (80.3)	100 (91.7)
Kaplan-Meier estimates of Time to Event (weeks)		
Median (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
Stratified analysis		
Hazard Ratio (95% CI)	2.60 (1.27, 5.32)	
p-value	0.007	
Relative Risk (95% CI)	2.39 (1.23, 4.67)	
p-value	0.011	
Odds Ratio (95% CI)	2.86 (1.32, 6.20)	
Risk Difference (95% CI)	11.49 (4.31, 18.68)	
Unstratified analysis		
Hazard Ratio (95% CI)	2.57 (1.25, 5.26)	
p-value	0.008	
Relative Risk (95% CI)	2.39 (1.21, 4.71)	
p-value	0.012	
Odds Ratio (95% CI)	2.73 (1.28, 5.83)	
Risk Difference (95% CI)	11.47 (4.13, 18.82)	

Confidence intervals (CI) for Kaplan-Meier estimates derived using the log-log transformation
Stratification factor: Geographical regions defined at randomization.
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
Study ACE-536-B-THAL-001 - (Database Cutoff Date: 05JAN2021)
Kaplan Meier Plot of Time to first Other Specific Adverse Event up to unblinding: Bone Pain (PT)
Safety Population

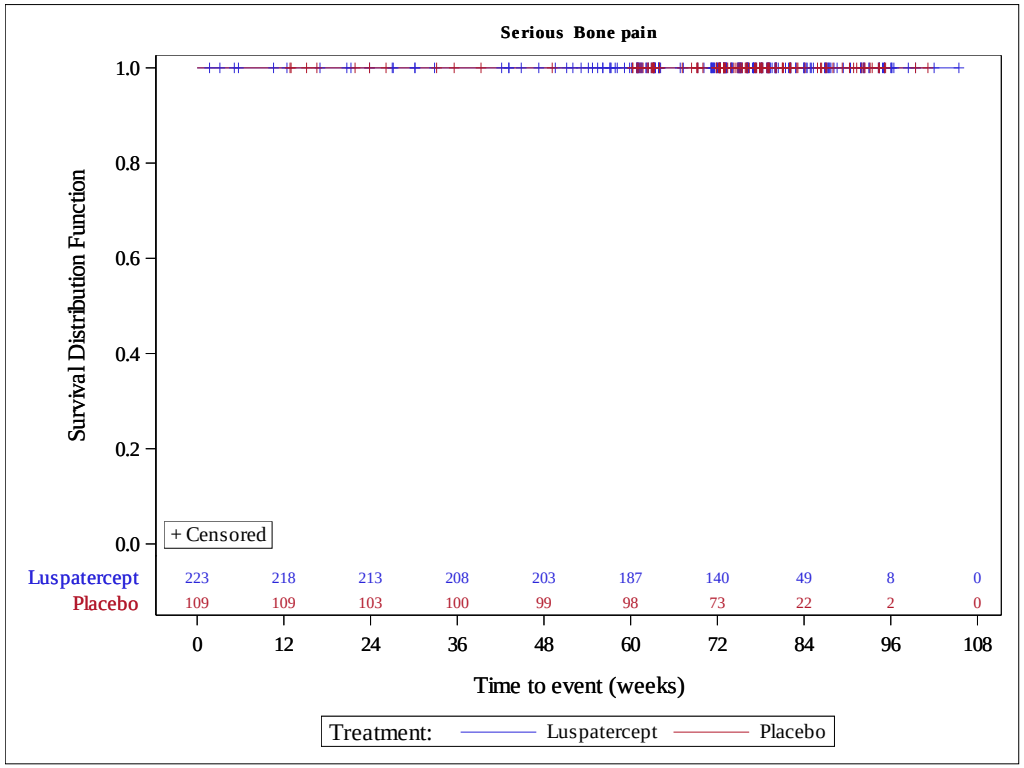


Celgene Corporation
Study ACE-536-B-THAL-001 - (Database Cutoff Date: 05JAN2021)
Time to first Serious Other Specific Adverse Event up to unblinding: Bone Pain (PT)
Safety Population

	Luspatercept + BSC (N=223)	Placebo + BSC (N=109)
Number of subjects with events, n (%)	0 (0.0)	0 (0.0)
Number of censored subjects, n (%)	223 (100.0)	109 (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		
Relative Risk (95% CI)	NE	
p-value		
Odds Ratio (95% CI)	NE	
Risk Difference (95% CI)	NE	
Unstratified analysis		
Hazard Ratio (95% CI)	NE	
p-value		
Relative Risk (95% CI)	NE	
p-value		
Odds Ratio (95% CI)	NE	
Risk Difference (95% CI)	NE	

Confidence intervals (CI) for Kaplan-Meier estimates derived using the log-log transformation
Stratification factor: Geographical regions defined at randomization.
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
Study ACE-536-B-THAL-001 - (Database Cutoff Date: 05JAN2021)
Kaplan Meier Plot of Time to first Serious Other Specific Adverse Event up to unblinding: Bone Pain (PT)
Safety Population

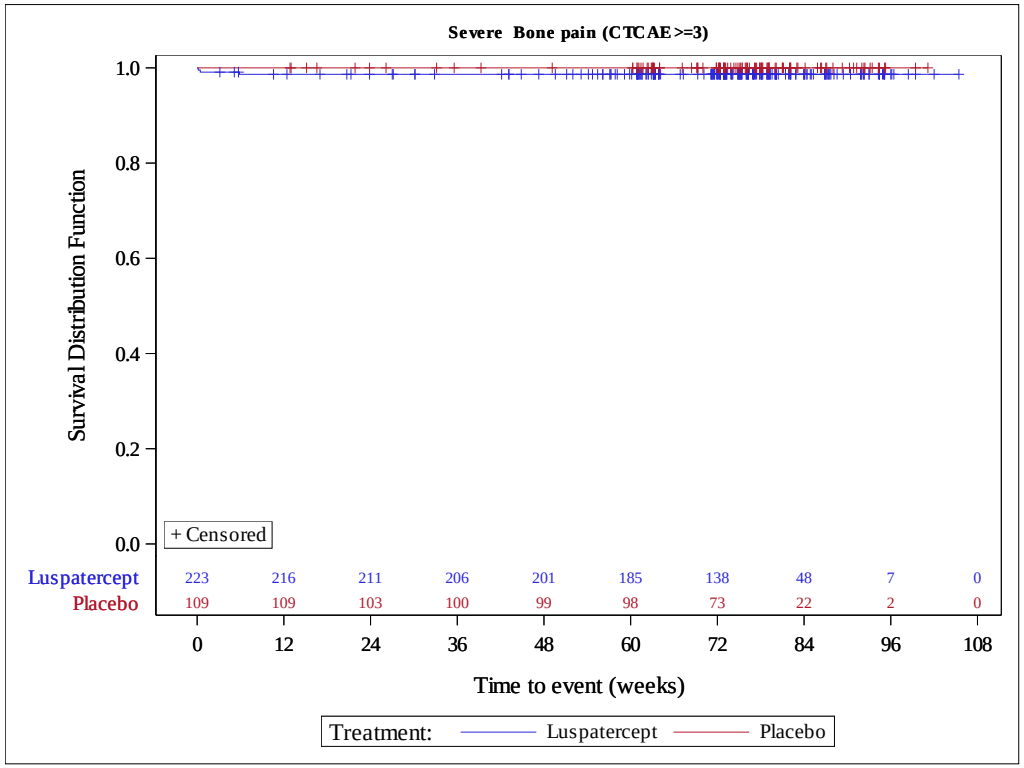


Celgene Corporation
Study ACE-536-B-THAL-001 - (Database Cutoff Date: 05JAN2021)
Time to first Severe Other Specific Adverse Event (CTCAE >=3) up to unblinding: Bone Pain (PT)
Safety Population

	Luspatercept + BSC (N=223)	Placebo + BSC (N=109)
Number of subjects with events, n (%)	3 (1.3)	0 (0.0)
Number of censored subjects, n (%)	220 (98.7)	109 (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		
Relative Risk (95% CI)	NE	
p-value		
Odds Ratio (95% CI)	NE	
Risk Difference (95% CI)	1.36 (-0.16, 2.87)	
Unstratified analysis		
Hazard Ratio (95% CI)	NE	
p-value		
Relative Risk (95% CI)	NE	
p-value		
Odds Ratio (95% CI)	NE	
Risk Difference (95% CI)	1.35 (-0.17, 2.86)	

Confidence intervals (CI) for Kaplan-Meier estimates derived using the log-log transformation
Stratification factor: Geographical regions defined at randomization.
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
Study ACE-536-B-THAL-001 - (Database Cutoff Date: 05JAN2021)
Kaplan Meier Plot of Time to first Severe Other Specific Adverse Event (CTCAE >=3) up to unblinding: Bone Pain (PT)
Safety Population



Celgene Corporation
Study ACE-536-B-THAL-001 - (Database Cutoff Date: 05JAN2021)
Time to first frequent Adverse Event by SOC, PT up to unblinding (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Population

SOC/PT		Luspatercept + BSC (N=223)	Placebo + BSC (N=109)
SOC: Blood and lymphatic system disorders	Number of subjects with events, n (%)	36 (16.1)	8 (7.3)
	Number of censored subjects, n (%)	187 (83.9)	101 (92.7)
	Kaplan-Meier estimates of Time to Event (weeks)		
	Median (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	Stratified analysis		
	Hazard Ratio (95% CI)	2.34 (1.09, 5.03)	
	p-value	0.025	
	Odds Ratio (95% CI)	2.41 (1.08, 5.34)	
	Risk Difference (95% CI)	8.81 (1.89, 15.73)	
	Unstratified analysis		
	Hazard Ratio (95% CI)	2.34 (1.09, 5.04)	
	p-value	0.025	
	Relative Risk (95% CI)	2.20 (1.06, 4.57)	
	p-value	0.035	
	Odds Ratio (95% CI)	2.43 (1.09, 5.43)	
	Risk Difference (95% CI)	8.80 (1.93, 15.68)	

Confidence intervals (CI) for Kaplan-Meier estimates derived using the log-log transformation
Stratification factor: Geographical regions defined at randomization.
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
Study ACE-536-B-THAL-001 - (Database Cutoff Date: 05JAN2021)
Time to first frequent Adverse Event by SOC, PT up to unblinding (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Population

SOC/PT		Luspatercept + BSC (N=223)	Placebo + BSC (N=109)
SOC: Blood and lymphatic system disorders, PT: Anaemia	Number of subjects with events, n (%)	11 (4.9)	2 (1.8)
	Number of censored subjects, n (%)	212 (95.1)	107 (98.2)
	Kaplan-Meier estimates of Time to Event (weeks)		
	Median (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	Stratified analysis		
	Hazard Ratio (95% CI)	2.85 (0.63, 12.87)	
	p-value	0.154	
	Odds Ratio (95% CI)	2.82 (0.61, 13.02)	
	Risk Difference (95% CI)	3.12 (-0.66, 6.90)	
	Unstratified analysis		
	Hazard Ratio (95% CI)	2.79 (0.62, 12.57)	
	p-value	0.164	
	Relative Risk (95% CI)	2.69 (0.61, 11.92)	
	p-value	0.193	
	Odds Ratio (95% CI)	2.78 (0.60, 12.75)	
	Risk Difference (95% CI)	3.10 (-0.70, 6.90)	

Confidence intervals (CI) for Kaplan-Meier estimates derived using the log-log transformation
Stratification factor: Geographical regions defined at randomization.
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
Study ACE-536-B-THAL-001 - (Database Cutoff Date: 05JAN2021)
Time to first frequent Adverse Event by SOC, PT up to unblinding (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Population

SOC/PT		Luspatercept + BSC (N=223)	Placebo + BSC (N=109)
SOC: Cardiac disorders	Number of subjects with events, n (%)	26 (11.7)	10 (9.2)
	Number of censored subjects, n (%)	197 (88.3)	99 (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)	1.27 (0.61, 2.63)	
	p-value	0.521	
	Odds Ratio (95% CI)	1.31 (0.61, 2.85)	
	Risk Difference (95% CI)	2.51 (-4.31, 9.33)	
	Unstratified analysis		
	Hazard Ratio (95% CI)	1.28 (0.62, 2.66)	
	p-value	0.501	
	Relative Risk (95% CI)	1.27 (0.64, 2.54)	
	p-value	0.497	
	Odds Ratio (95% CI)	1.31 (0.61, 2.82)	
	Risk Difference (95% CI)	2.48 (-4.38, 9.35)	

Confidence intervals (CI) for Kaplan-Meier estimates derived using the log-log transformation
Stratification factor: Geographical regions defined at randomization.
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
Study ACE-536-B-THAL-001 - (Database Cutoff Date: 05JAN2021)
Time to first frequent Adverse Event by SOC, PT up to unblinding (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Population

SOC/PT		Luspatercept + BSC (N=223)	Placebo + BSC (N=109)
SOC: Ear and labyrinth disorders	Number of subjects with events, n (%)	16 (7.2)	8 (7.3)
	Number of censored subjects, n (%)	207 (92.8)	101 (92.7)
	Kaplan-Meier estimates of Time to Event (weeks)		
	Median (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	Stratified analysis		
	Hazard Ratio (95% CI)	0.98 (0.42, 2.29)	
	p-value	0.962	
	Odds Ratio (95% CI)	0.98 (0.40, 2.37)	
	Risk Difference (95% CI)	-0.15 (-6.09, 5.78)	
	Unstratified analysis		
	Hazard Ratio (95% CI)	0.99 (0.42, 2.30)	
	p-value	0.973	
	Relative Risk (95% CI)	0.98 (0.43, 2.21)	
	p-value	0.957	
	Odds Ratio (95% CI)	0.98 (0.40, 2.36)	
	Risk Difference (95% CI)	-0.16 (-6.12, 5.79)	

Confidence intervals (CI) for Kaplan-Meier estimates derived using the log-log transformation
Stratification factor: Geographical regions defined at randomization.
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
Study ACE-536-B-THAL-001 - (Database Cutoff Date: 05JAN2021)
Time to first frequent Adverse Event by SOC, PT up to unblinding (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Population

SOC/PT		Luspatercept + BSC (N=223)	Placebo + BSC (N=109)
SOC: Eye disorders	Number of subjects with events, n (%)	15 (6.7)	10 (9.2)
	Number of censored subjects, n (%)	208 (93.3)	99 (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 (0.34, 1.67)	
	p-value	0.477	
	Odds Ratio (95% CI)	0.72 (0.31, 1.65)	
	Risk Difference (95% CI)	-2.42 (-8.75, 3.91)	
	Unstratified analysis		
	Hazard Ratio (95% CI)	0.73 (0.33, 1.63)	
	p-value	0.447	
	Relative Risk (95% CI)	0.73 (0.34, 1.58)	
	p-value	0.428	
	Odds Ratio (95% CI)	0.71 (0.31, 1.65)	
	Risk Difference (95% CI)	-2.45 (-8.79, 3.89)	

Confidence intervals (CI) for Kaplan-Meier estimates derived using the log-log transformation
Stratification factor: Geographical regions defined at randomization.
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
Study ACE-536-B-THAL-001 - (Database Cutoff Date: 05JAN2021)
Time to first frequent Adverse Event by SOC, PT up to unblinding (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Population

SOC/PT		Luspatercept + BSC (N=223)	Placebo + BSC (N=109)
SOC: Gastrointestinal disorders	Number of subjects with events, n (%)	87 (39.0)	40 (36.7)
	Number of censored subjects, n (%)	136 (61.0)	69 (63.3)
	Kaplan-Meier estimates of Time to Event (weeks)		
	Median (95% CI)	NE (85.0, NE)	NE (77.7, NE)
	Stratified analysis		
	Hazard Ratio (95% CI)	1.13 (0.78, 1.65)	
	p-value	0.515	
	Odds Ratio (95% CI)	1.10 (0.69, 1.77)	
	Risk Difference (95% CI)	2.34 (-8.75, 13.42)	
	Unstratified analysis		
	Hazard Ratio (95% CI)	1.10 (0.76, 1.60)	
	p-value	0.610	
	Relative Risk (95% CI)	1.06 (0.79, 1.43)	
	p-value	0.685	
	Odds Ratio (95% CI)	1.10 (0.69, 1.77)	
	Risk Difference (95% CI)	2.32 (-8.77, 13.40)	

Confidence intervals (CI) for Kaplan-Meier estimates derived using the log-log transformation
Stratification factor: Geographical regions defined at randomization.
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
Study ACE-536-B-THAL-001 - (Database Cutoff Date: 05JAN2021)
Time to first frequent Adverse Event by SOC, PT up to unblinding (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Population

SOC/PT		Luspatercept + BSC (N=223)	Placebo + BSC (N=109)
SOC: Gastrointestinal disorders, PT: Abdominal pain	Number of subjects with events, n (%)	19 (8.5)	7 (6.4)
	Number of censored subjects, n (%)	204 (91.5)	102 (93.6)
	Kaplan-Meier estimates of Time to Event (weeks)		
	Median (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	Stratified analysis		
	Hazard Ratio (95% CI)	1.33 (0.56, 3.18)	
	p-value	0.513	
	Odds Ratio (95% CI)	1.36 (0.55, 3.36)	
	Risk Difference (95% CI)	2.12 (-3.74, 7.98)	
	Unstratified analysis		
	Hazard Ratio (95% CI)	1.32 (0.55, 3.13)	
	p-value	0.532	
	Relative Risk (95% CI)	1.33 (0.58, 3.06)	
	p-value	0.507	
	Odds Ratio (95% CI)	1.36 (0.55, 3.33)	
	Risk Difference (95% CI)	2.10 (-3.78, 7.98)	

Confidence intervals (CI) for Kaplan-Meier estimates derived using the log-log transformation
Stratification factor: Geographical regions defined at randomization.
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
Study ACE-536-B-THAL-001 - (Database Cutoff Date: 05JAN2021)
Time to first frequent Adverse Event by SOC, PT up to unblinding (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Population

SOC/PT		Luspatercept + BSC (N=223)	Placebo + BSC (N=109)
SOC: Gastrointestinal disorders, PT: Abdominal pain upper	Number of subjects with events, n (%)	17 (7.6)	8 (7.3)
	Number of censored subjects, n (%)	206 (92.4)	101 (92.7)
	Kaplan-Meier estimates of Time to Event (weeks)		
	Median (95% CI)	NE (96.0, NE)	NE (NE, NE)
	Stratified analysis		
	Hazard Ratio (95% CI)	1.06 (0.46, 2.47)	
	p-value	0.884	
	Odds Ratio (95% CI)	1.04 (0.44, 2.49)	
	Risk Difference (95% CI)	0.30 (-5.75, 6.35)	
	Unstratified analysis		
	Hazard Ratio (95% CI)	1.04 (0.45, 2.40)	
	p-value	0.933	
	Relative Risk (95% CI)	1.04 (0.46, 2.33)	
	p-value	0.927	
	Odds Ratio (95% CI)	1.04 (0.44, 2.50)	
	Risk Difference (95% CI)	0.28 (-5.72, 6.29)	

Confidence intervals (CI) for Kaplan-Meier estimates derived using the log-log transformation
Stratification factor: Geographical regions defined at randomization.
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
Study ACE-536-B-THAL-001 - (Database Cutoff Date: 05JAN2021)
Time to first frequent Adverse Event by SOC, PT up to unblinding (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Population

SOC/PT		Luspatercept + BSC (N=223)	Placebo + BSC (N=109)
SOC: Gastrointestinal disorders, PT: Diarrhoea	Number of subjects with events, n (%)	29 (13.0)	14 (12.8)
	Number of censored subjects, n (%)	194 (87.0)	95 (87.2)
	Kaplan-Meier estimates of Time to Event (weeks)		
	Median (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	Stratified analysis		
	Hazard Ratio (95% CI)	1.05 (0.55, 1.98)	
	p-value	0.888	
	Odds Ratio (95% CI)	1.01 (0.51, 2.01)	
	Risk Difference (95% CI)	0.17 (-7.53, 7.86)	
	Unstratified analysis		
	Hazard Ratio (95% CI)	1.04 (0.55, 1.97)	
	p-value	0.899	
	Relative Risk (95% CI)	1.01 (0.56, 1.84)	
	p-value	0.967	
	Odds Ratio (95% CI)	1.01 (0.51, 2.01)	
	Risk Difference (95% CI)	0.16 (-7.52, 7.84)	

Confidence intervals (CI) for Kaplan-Meier estimates derived using the log-log transformation
Stratification factor: Geographical regions defined at randomization.
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
Study ACE-536-B-THAL-001 - (Database Cutoff Date: 05JAN2021)
Time to first frequent Adverse Event by SOC, PT up to unblinding (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Population

SOC/PT		Luspatercept + BSC (N=223)	Placebo + BSC (N=109)
SOC: Gastrointestinal disorders, PT: Dyspepsia	Number of subjects with events, n (%)	12 (5.4)	1 (0.9)
	Number of censored subjects, n (%)	211 (94.6)	108 (99.1)
	Kaplan-Meier estimates of Time to Event (weeks)		
	Median (95% CI)	NE (98.9, NE)	NE (NE, NE)
	Stratified analysis		
	Hazard Ratio (95% CI)	6.25 (0.81, 48.06)	
	p-value	0.044	
	Odds Ratio (95% CI)	6.16 (0.79, 47.98)	
	Risk Difference (95% CI)	4.48 (1.01, 7.94)	
	Unstratified analysis		
	Hazard Ratio (95% CI)	6.16 (0.80, 47.43)	
	p-value	0.046	
	Relative Risk (95% CI)	5.87 (0.77, 44.53)	
	p-value	0.087	
	Odds Ratio (95% CI)	6.14 (0.79, 47.86)	
	Risk Difference (95% CI)	4.46 (1.00, 7.92)	

Confidence intervals (CI) for Kaplan-Meier estimates derived using the log-log transformation
Stratification factor: Geographical regions defined at randomization.
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
Study ACE-536-B-THAL-001 - (Database Cutoff Date: 05JAN2021)
Time to first frequent Adverse Event by SOC, PT up to unblinding (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Population

SOC/PT		Luspatercept + BSC (N=223)	Placebo + BSC (N=109)
SOC: Gastrointestinal disorders, PT: Nausea	Number of subjects with events, n (%)	22 (9.9)	6 (5.5)
	Number of censored subjects, n (%)	201 (90.1)	103 (94.5)
	Kaplan-Meier estimates of Time to Event (weeks)		
	Median (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	Stratified analysis		
	Hazard Ratio (95% CI)	1.90 (0.77, 4.70)	
	p-value	0.156	
	Odds Ratio (95% CI)	1.89 (0.74, 4.82)	
	Risk Difference (95% CI)	4.40 (-1.39, 10.19)	
	Unstratified analysis		
	Hazard Ratio (95% CI)	1.84 (0.75, 4.55)	
	p-value	0.178	
	Relative Risk (95% CI)	1.79 (0.75, 4.29)	
	p-value	0.190	
	Odds Ratio (95% CI)	1.88 (0.74, 4.78)	
	Risk Difference (95% CI)	4.36 (-1.44, 10.16)	

Confidence intervals (CI) for Kaplan-Meier estimates derived using the log-log transformation
Stratification factor: Geographical regions defined at randomization.
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
Study ACE-536-B-THAL-001 - (Database Cutoff Date: 05JAN2021)
Time to first frequent Adverse Event by SOC, PT up to unblinding (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Population

SOC/PT		Luspatercept + BSC (N=223)	Placebo + BSC (N=109)
SOC: Gastrointestinal disorders, PT: Toothache	Number of subjects with events, n (%)	12 (5.4)	5 (4.6)
	Number of censored subjects, n (%)	211 (94.6)	104 (95.4)
	Kaplan-Meier estimates of Time to Event (weeks)		
	Median (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	Stratified analysis		
	Hazard Ratio (95% CI)	1.20 (0.42, 3.41)	
	p-value	0.730	
	Odds Ratio (95% CI)	1.18 (0.41, 3.44)	
	Risk Difference (95% CI)	0.79 (-4.13, 5.71)	
	Unstratified analysis		
	Hazard Ratio (95% CI)	1.19 (0.42, 3.39)	
	p-value	0.738	
	Relative Risk (95% CI)	1.17 (0.42, 3.25)	
	p-value	0.759	
	Odds Ratio (95% CI)	1.18 (0.41, 3.45)	
	Risk Difference (95% CI)	0.79 (-4.12, 5.71)	

Confidence intervals (CI) for Kaplan-Meier estimates derived using the log-log transformation
Stratification factor: Geographical regions defined at randomization.
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
Study ACE-536-B-THAL-001 - (Database Cutoff Date: 05JAN2021)
Time to first frequent Adverse Event by SOC, PT up to unblinding (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Population

SOC/PT		Luspatercept + BSC (N=223)	Placebo + BSC (N=109)
SOC: Gastrointestinal disorders, PT: Vomiting	Number of subjects with events, n (%)	21 (9.4)	8 (7.3)
	Number of censored subjects, n (%)	202 (90.6)	101 (92.7)
	Kaplan-Meier estimates of Time to Event (weeks)		
	Median (95% CI)	NE (96.0, NE)	NE (NE, NE)
	Stratified analysis		
	Hazard Ratio (95% CI)	1.26 (0.56, 2.84)	
	p-value	0.584	
	Odds Ratio (95% CI)	1.32 (0.56, 3.10)	
	Risk Difference (95% CI)	2.12 (-4.07, 8.31)	
	Unstratified analysis		
	Hazard Ratio (95% CI)	1.27 (0.56, 2.87)	
	p-value	0.565	
	Relative Risk (95% CI)	1.28 (0.59, 2.80)	
	p-value	0.532	
	Odds Ratio (95% CI)	1.31 (0.56, 3.07)	
	Risk Difference (95% CI)	2.08 (-4.14, 8.30)	

Confidence intervals (CI) for Kaplan-Meier estimates derived using the log-log transformation
Stratification factor: Geographical regions defined at randomization.
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
Study ACE-536-B-THAL-001 - (Database Cutoff Date: 05JAN2021)
Time to first frequent Adverse Event by SOC, PT up to unblinding (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Population

SOC/PT		Luspatercept + BSC (N=223)	Placebo + BSC (N=109)
SOC: General disorders and administration site conditions	Number of subjects with events, n (%)	108 (48.4)	48 (44.0)
	Number of censored subjects, n (%)	115 (51.6)	61 (56.0)
	Kaplan-Meier estimates of Time to Event (weeks)		
	Median (95% CI)	75.4 (53.9, NE)	NE (42.1, NE)
	Stratified analysis		
	Hazard Ratio (95% CI)	1.09 (0.77, 1.53)	
	p-value	0.622	
	Odds Ratio (95% CI)	1.22 (0.75, 1.96)	
	Risk Difference (95% CI)	4.49 (-6.46, 15.44)	
	Unstratified analysis		
	Hazard Ratio (95% CI)	1.11 (0.79, 1.56)	
	p-value	0.550	
	Relative Risk (95% CI)	1.10 (0.86, 1.41)	
	p-value	0.458	
	Odds Ratio (95% CI)	1.19 (0.75, 1.89)	
	Risk Difference (95% CI)	4.39 (-7.00, 15.79)	

Confidence intervals (CI) for Kaplan-Meier estimates derived using the log-log transformation
Stratification factor: Geographical regions defined at randomization.
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
Study ACE-536-B-THAL-001 - (Database Cutoff Date: 05JAN2021)
Time to first frequent Adverse Event by SOC, PT up to unblinding (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Population

SOC/PT		Luspatercept + BSC (N=223)	Placebo + BSC (N=109)
SOC: General disorders and administration site conditions, PT: Asthenia	Number of subjects with events, n (%)	24 (10.8)	11 (10.1)
	Number of censored subjects, n (%)	199 (89.2)	98 (89.9)
	Kaplan-Meier estimates of Time to Event (weeks)		
	Median (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	Stratified analysis		
	Hazard Ratio (95% CI)	1.05 (0.51, 2.14)	
	p-value	0.894	
	Odds Ratio (95% CI)	1.09 (0.50, 2.36)	
	Risk Difference (95% CI)	0.73 (-6.02, 7.49)	
	Unstratified analysis		
	Hazard Ratio (95% CI)	1.06 (0.52, 2.16)	
	p-value	0.877	
	Relative Risk (95% CI)	1.07 (0.54, 2.10)	
	p-value	0.852	
	Odds Ratio (95% CI)	1.07 (0.51, 2.28)	
	Risk Difference (95% CI)	0.67 (-6.30, 7.64)	

Confidence intervals (CI) for Kaplan-Meier estimates derived using the log-log transformation
Stratification factor: Geographical regions defined at randomization.
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
Study ACE-536-B-THAL-001 - (Database Cutoff Date: 05JAN2021)
Time to first frequent Adverse Event by SOC, PT up to unblinding (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Population

SOC/PT		Luspatercept + BSC (N=223)	Placebo + BSC (N=109)
SOC: General disorders and administration site conditions, PT: Fatigue	Number of subjects with events, n (%)	30 (13.5)	16 (14.7)
	Number of censored subjects, n (%)	193 (86.5)	93 (85.3)
	Kaplan-Meier estimates of Time to Event (weeks)		
	Median (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	Stratified analysis		
	Hazard Ratio (95% CI)	0.93 (0.51, 1.71)	
	p-value	0.824	
	Odds Ratio (95% CI)	0.91 (0.47, 1.75)	
	Risk Difference (95% CI)	-1.19 (-9.13, 6.76)	
	Unstratified analysis		
	Hazard Ratio (95% CI)	0.93 (0.51, 1.71)	
	p-value	0.817	
	Relative Risk (95% CI)	0.92 (0.52, 1.61)	
	p-value	0.761	
	Odds Ratio (95% CI)	0.90 (0.47, 1.74)	
	Risk Difference (95% CI)	-1.23 (-9.24, 6.79)	

Confidence intervals (CI) for Kaplan-Meier estimates derived using the log-log transformation
Stratification factor: Geographical regions defined at randomization.
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
Study ACE-536-B-THAL-001 - (Database Cutoff Date: 05JAN2021)
Time to first frequent Adverse Event by SOC, PT up to unblinding (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Population

SOC/PT		Luspatercept + BSC (N=223)	Placebo + BSC (N=109)
SOC: General disorders and administration site conditions, PT: Influenza like illness	Number of subjects with events, n (%)	18 (8.1)	8 (7.3)
	Number of censored subjects, n (%)	205 (91.9)	101 (92.7)
	Kaplan-Meier estimates of Time to Event (weeks)		
	Median (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	Stratified analysis		
	Hazard Ratio (95% CI)	1.14 (0.50, 2.62)	
	p-value	0.757	
	Odds Ratio (95% CI)	1.12 (0.47, 2.67)	
	Risk Difference (95% CI)	0.77 (-5.25, 6.79)	
	Unstratified analysis		
	Hazard Ratio (95% CI)	1.12 (0.49, 2.58)	
	p-value	0.785	
	Relative Risk (95% CI)	1.10 (0.49, 2.45)	
	p-value	0.816	
	Odds Ratio (95% CI)	1.11 (0.47, 2.64)	
	Risk Difference (95% CI)	0.73 (-5.33, 6.79)	

Confidence intervals (CI) for Kaplan-Meier estimates derived using the log-log transformation
Stratification factor: Geographical regions defined at randomization.
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
Study ACE-536-B-THAL-001 - (Database Cutoff Date: 05JAN2021)
Time to first frequent Adverse Event by SOC, PT up to unblinding (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Population

SOC/PT		Luspatercept + BSC (N=223)	Placebo + BSC (N=109)
SOC: General disorders and administration site conditions, PT: Pain	Number of subjects with events, n (%)	13 (5.8)	4 (3.7)
	Number of censored subjects, n (%)	210 (94.2)	105 (96.3)
	Kaplan-Meier estimates of Time to Event (weeks)		
	Median (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	Stratified analysis		
	Hazard Ratio (95% CI)	1.63 (0.53, 5.01)	
	p-value	0.386	
	Odds Ratio (95% CI)	1.65 (0.52, 5.26)	
	Risk Difference (95% CI)	2.19 (-2.44, 6.82)	
	Unstratified analysis		
	Hazard Ratio (95% CI)	1.61 (0.52, 4.93)	
	p-value	0.401	
	Relative Risk (95% CI)	1.59 (0.53, 4.76)	
	p-value	0.408	
	Odds Ratio (95% CI)	1.63 (0.52, 5.11)	
	Risk Difference (95% CI)	2.16 (-2.52, 6.84)	

Confidence intervals (CI) for Kaplan-Meier estimates derived using the log-log transformation
Stratification factor: Geographical regions defined at randomization.
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
Study ACE-536-B-THAL-001 - (Database Cutoff Date: 05JAN2021)
Time to first frequent Adverse Event by SOC, PT up to unblinding (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Population

SOC/PT		Luspatercept + BSC (N=223)	Placebo + BSC (N=109)
SOC: General disorders and administration site conditions, PT: Pyrexia	Number of subjects with events, n (%)	38 (17.0)	24 (22.0)
	Number of censored subjects, n (%)	185 (83.0)	85 (78.0)
	Kaplan-Meier estimates of Time to Event (weeks)		
	Median (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	Stratified analysis		
	Hazard Ratio (95% CI)	0.74 (0.45, 1.24)	
	p-value	0.255	
	Odds Ratio (95% CI)	0.72 (0.41, 1.29)	
	Risk Difference (95% CI)	-4.97 (-14.1, 4.16)	
	Unstratified analysis		
	Hazard Ratio (95% CI)	0.75 (0.45, 1.26)	
	p-value	0.277	
	Relative Risk (95% CI)	0.77 (0.49, 1.22)	
	p-value	0.272	
	Odds Ratio (95% CI)	0.73 (0.41, 1.29)	
	Risk Difference (95% CI)	-4.98 (-14.2, 4.23)	

Confidence intervals (CI) for Kaplan-Meier estimates derived using the log-log transformation
Stratification factor: Geographical regions defined at randomization.
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
Study ACE-536-B-THAL-001 - (Database Cutoff Date: 05JAN2021)
Time to first frequent Adverse Event by SOC, PT up to unblinding (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Population

SOC/PT		Luspatercept + BSC (N=223)	Placebo + BSC (N=109)
SOC: Hepatobiliary disorders	Number of subjects with events, n (%)	17 (7.6)	5 (4.6)
	Number of censored subjects, n (%)	206 (92.4)	104 (95.4)
	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 (0.64, 4.68)	
	p-value	0.277	
	Odds Ratio (95% CI)	1.72 (0.62, 4.80)	
	Risk Difference (95% CI)	3.04 (-2.20, 8.29)	
	Unstratified analysis		
	Hazard Ratio (95% CI)	1.70 (0.63, 4.62)	
	p-value	0.290	
	Relative Risk (95% CI)	1.66 (0.63, 4.39)	
	p-value	0.305	
	Odds Ratio (95% CI)	1.72 (0.62, 4.78)	
	Risk Difference (95% CI)	3.04 (-2.21, 8.29)	

Confidence intervals (CI) for Kaplan-Meier estimates derived using the log-log transformation
Stratification factor: Geographical regions defined at randomization.
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
Study ACE-536-B-THAL-001 - (Database Cutoff Date: 05JAN2021)
Time to first frequent Adverse Event by SOC, PT up to unblinding (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Population

SOC/PT		Luspatercept + BSC (N=223)	Placebo + BSC (N=109)
SOC: Infections and infestations	Number of subjects with events, n (%)	151 (67.7)	74 (67.9)
	Number of censored subjects, n (%)	72 (32.3)	35 (32.1)
	Kaplan-Meier estimates of Time to Event (weeks)		
	Median (95% CI)	37.7 (29.7, 43.6)	33.6 (23.6, 49.4)
	Stratified analysis		
	Hazard Ratio (95% CI)	0.92 (0.70, 1.22)	
	p-value	0.566	
	Odds Ratio (95% CI)	0.99 (0.60, 1.62)	
	Risk Difference (95% CI)	-0.22 (-10.8, 10.39)	
	Unstratified analysis		
	Hazard Ratio (95% CI)	0.93 (0.71, 1.23)	
	p-value	0.630	
	Relative Risk (95% CI)	1.00 (0.85, 1.17)	
	p-value	0.974	
	Odds Ratio (95% CI)	0.99 (0.61, 1.62)	
	Risk Difference (95% CI)	-0.18 (-10.9, 10.52)	

Confidence intervals (CI) for Kaplan-Meier estimates derived using the log-log transformation
Stratification factor: Geographical regions defined at randomization.
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
Study ACE-536-B-THAL-001 - (Database Cutoff Date: 05JAN2021)
Time to first frequent Adverse Event by SOC, PT up to unblinding (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Population

SOC/PT		Luspatercept + BSC (N=223)	Placebo + BSC (N=109)
SOC: Infections and infestations, PT: Gastroenteritis	Number of subjects with events, n (%)	13 (5.8)	9 (8.3)
	Number of censored subjects, n (%)	210 (94.2)	100 (91.7)
	Kaplan-Meier estimates of Time to Event (weeks)		
	Median (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	Stratified analysis		
	Hazard Ratio (95% CI)	0.70 (0.30, 1.65)	
	p-value	0.417	
	Odds Ratio (95% CI)	0.69 (0.29, 1.66)	
	Risk Difference (95% CI)	-2.44 (-8.47, 3.60)	
	Unstratified analysis		
	Hazard Ratio (95% CI)	0.70 (0.30, 1.64)	
	p-value	0.414	
	Relative Risk (95% CI)	0.71 (0.31, 1.60)	
	p-value	0.405	
	Odds Ratio (95% CI)	0.69 (0.28, 1.66)	
	Risk Difference (95% CI)	-2.43 (-8.44, 3.59)	

Confidence intervals (CI) for Kaplan-Meier estimates derived using the log-log transformation
Stratification factor: Geographical regions defined at randomization.
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
Study ACE-536-B-THAL-001 - (Database Cutoff Date: 05JAN2021)
Time to first frequent Adverse Event by SOC, PT up to unblinding (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Population

SOC/PT		Luspatercept + BSC (N=223)	Placebo + BSC (N=109)
SOC: Infections and infestations, PT: Influenza	Number of subjects with events, n (%)	19 (8.5)	8 (7.3)
	Number of censored subjects, n (%)	204 (91.5)	101 (92.7)
	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 (0.51, 2.66)	
	p-value	0.720	
	Odds Ratio (95% CI)	1.18 (0.50, 2.80)	
	Risk Difference (95% CI)	1.19 (-4.88, 7.27)	
	Unstratified analysis		
	Hazard Ratio (95% CI)	1.17 (0.51, 2.67)	
	p-value	0.709	
	Relative Risk (95% CI)	1.16 (0.52, 2.57)	
	p-value	0.713	
	Odds Ratio (95% CI)	1.18 (0.50, 2.78)	
	Risk Difference (95% CI)	1.18 (-4.93, 7.30)	

Confidence intervals (CI) for Kaplan-Meier estimates derived using the log-log transformation
Stratification factor: Geographical regions defined at randomization.
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
Study ACE-536-B-THAL-001 - (Database Cutoff Date: 05JAN2021)
Time to first frequent Adverse Event by SOC, PT up to unblinding (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Population

SOC/PT		Luspatercept + BSC (N=223)	Placebo + BSC (N=109)
SOC: Infections and infestations, PT: Nasopharyngitis	Number of subjects with events, n (%)	11 (4.9)	4 (3.7)
	Number of censored subjects, n (%)	212 (95.1)	105 (96.3)
	Kaplan-Meier estimates of Time to Event (weeks)		
	Median (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	Stratified analysis		
	Hazard Ratio (95% CI)	1.36 (0.43, 4.26)	
	p-value	0.600	
	Odds Ratio (95% CI)	1.36 (0.42, 4.38)	
	Risk Difference (95% CI)	1.25 (-3.27, 5.78)	
	Unstratified analysis		
	Hazard Ratio (95% CI)	1.35 (0.43, 4.23)	
	p-value	0.608	
	Relative Risk (95% CI)	1.34 (0.44, 4.12)	
	p-value	0.605	
	Odds Ratio (95% CI)	1.36 (0.42, 4.38)	
	Risk Difference (95% CI)	1.26 (-3.27, 5.79)	

Confidence intervals (CI) for Kaplan-Meier estimates derived using the log-log transformation
Stratification factor: Geographical regions defined at randomization.
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
Study ACE-536-B-THAL-001 - (Database Cutoff Date: 05JAN2021)
Time to first frequent Adverse Event by SOC, PT up to unblinding (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Population

SOC/PT		Luspatercept + BSC (N=223)	Placebo + BSC (N=109)
SOC: Infections and infestations, PT: Pharyngitis	Number of subjects with events, n (%)	23 (10.3)	15 (13.8)
	Number of censored subjects, n (%)	200 (89.7)	94 (86.2)
	Kaplan-Meier estimates of Time to Event (weeks)		
	Median (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	Stratified analysis		
	Hazard Ratio (95% CI)	0.73 (0.38, 1.41)	
	p-value	0.351	
	Odds Ratio (95% CI)	0.72 (0.36, 1.44)	
	Risk Difference (95% CI)	-3.47 (-11.0, 4.11)	
	Unstratified analysis		
	Hazard Ratio (95% CI)	0.73 (0.38, 1.40)	
	p-value	0.347	
	Relative Risk (95% CI)	0.75 (0.41, 1.38)	
	p-value	0.353	
	Odds Ratio (95% CI)	0.72 (0.36, 1.44)	
	Risk Difference (95% CI)	-3.45 (-11.0, 4.15)	

Confidence intervals (CI) for Kaplan-Meier estimates derived using the log-log transformation
Stratification factor: Geographical regions defined at randomization.
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
Study ACE-536-B-THAL-001 - (Database Cutoff Date: 05JAN2021)
Time to first frequent Adverse Event by SOC, PT up to unblinding (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Population

SOC/PT		Luspatercept + BSC (N=223)	Placebo + BSC (N=109)
SOC: Infections and infestations, PT: Tonsillitis	Number of subjects with events, n (%)	11 (4.9)	2 (1.8)
	Number of censored subjects, n (%)	212 (95.1)	107 (98.2)
	Kaplan-Meier estimates of Time to Event (weeks)		
	Median (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	Stratified analysis		
	Hazard Ratio (95% CI)	2.75 (0.61, 12.42)	
	p-value	0.169	
	Odds Ratio (95% CI)	2.79 (0.60, 12.92)	
	Risk Difference (95% CI)	3.08 (-0.70, 6.85)	
	Unstratified analysis		
	Hazard Ratio (95% CI)	2.79 (0.62, 12.57)	
	p-value	0.164	
	Relative Risk (95% CI)	2.69 (0.61, 11.92)	
	p-value	0.193	
	Odds Ratio (95% CI)	2.78 (0.60, 12.75)	
	Risk Difference (95% CI)	3.10 (-0.70, 6.90)	

Confidence intervals (CI) for Kaplan-Meier estimates derived using the log-log transformation
Stratification factor: Geographical regions defined at randomization.
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
Study ACE-536-B-THAL-001 - (Database Cutoff Date: 05JAN2021)
Time to first frequent Adverse Event by SOC, PT up to unblinding (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Population

SOC/PT		Luspatercept + BSC (N=223)	Placebo + BSC (N=109)
SOC: Infections and infestations, PT: Upper respiratory tract infection	Number of subjects with events, n (%)	67 (30.0)	42 (38.5)
	Number of censored subjects, n (%)	156 (70.0)	67 (61.5)
	Kaplan-Meier estimates of Time to Event (weeks)		
	Median (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (71.3, NE)
	Stratified analysis		
	Hazard Ratio (95% CI)	0.73 (0.50, 1.08)	
	p-value	0.115	
	Odds Ratio (95% CI)	0.67 (0.41, 1.10)	
	Risk Difference (95% CI)	-8.57 (-19.3, 2.12)	
	Unstratified analysis		
	Hazard Ratio (95% CI)	0.76 (0.52, 1.12)	
	p-value	0.165	
	Relative Risk (95% CI)	0.78 (0.57, 1.06)	
	p-value	0.116	
	Odds Ratio (95% CI)	0.69 (0.42, 1.11)	
	Risk Difference (95% CI)	-8.49 (-19.4, 2.45)	

Confidence intervals (CI) for Kaplan-Meier estimates derived using the log-log transformation
Stratification factor: Geographical regions defined at randomization.
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
Study ACE-536-B-THAL-001 - (Database Cutoff Date: 05JAN2021)
Time to first frequent Adverse Event by SOC, PT up to unblinding (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Population

SOC/PT		Luspatercept + BSC (N=223)	Placebo + BSC (N=109)
SOC: Injury, poisoning and procedural complications	Number of subjects with events, n (%)	51 (22.9)	25 (22.9)
	Number of censored subjects, n (%)	172 (77.1)	84 (77.1)
	Kaplan-Meier estimates of Time to Event (weeks)		
	Median (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	Stratified analysis		
	Hazard Ratio (95% CI)	0.97 (0.60, 1.57)	
	p-value	0.912	
	Odds Ratio (95% CI)	1.00 (0.58, 1.72)	
	Risk Difference (95% CI)	-0.01 (-9.63, 9.60)	
	Unstratified analysis		
	Hazard Ratio (95% CI)	0.98 (0.61, 1.59)	
	p-value	0.941	
	Relative Risk (95% CI)	1.00 (0.66, 1.52)	
	p-value	0.989	
	Odds Ratio (95% CI)	1.00 (0.58, 1.72)	
	Risk Difference (95% CI)	-0.07 (-9.69, 9.56)	

Confidence intervals (CI) for Kaplan-Meier estimates derived using the log-log transformation
Stratification factor: Geographical regions defined at randomization.
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
Study ACE-536-B-THAL-001 - (Database Cutoff Date: 05JAN2021)
Time to first frequent Adverse Event by SOC, PT up to unblinding (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Population

SOC/PT		Luspatercept + BSC (N=223)	Placebo + BSC (N=109)
SOC: Investigations	Number of subjects with events, n (%)	53 (23.8)	14 (12.8)
	Number of censored subjects, n (%)	170 (76.2)	95 (87.2)
	Kaplan-Meier estimates of Time to Event (weeks)		
	Median (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	Stratified analysis		
	Hazard Ratio (95% CI)	2.00 (1.11, 3.60)	
	p-value	0.019	
	Odds Ratio (95% CI)	2.11 (1.11, 4.01)	
	Risk Difference (95% CI)	10.93 (2.52, 19.34)	
	Unstratified analysis		
	Hazard Ratio (95% CI)	2.02 (1.12, 3.64)	
	p-value	0.017	
	Relative Risk (95% CI)	1.85 (1.08, 3.18)	
	p-value	0.026	
	Odds Ratio (95% CI)	2.12 (1.12, 4.01)	
	Risk Difference (95% CI)	10.92 (2.52, 19.33)	

Confidence intervals (CI) for Kaplan-Meier estimates derived using the log-log transformation
Stratification factor: Geographical regions defined at randomization.
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
Study ACE-536-B-THAL-001 - (Database Cutoff Date: 05JAN2021)
Time to first frequent Adverse Event by SOC, PT up to unblinding (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Population

SOC/PT		Luspatercept + BSC (N=223)	Placebo + BSC (N=109)
SOC: Investigations, PT: Liver iron concentration increased	Number of subjects with events, n (%)	11 (4.9)	2 (1.8)
	Number of censored subjects, n (%)	212 (95.1)	107 (98.2)
	Kaplan-Meier estimates of Time to Event (weeks)		
	Median (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	Stratified analysis		
	Hazard Ratio (95% CI)	2.55 (0.56, 11.49)	
	p-value	0.208	
	Odds Ratio (95% CI)	2.86 (0.61, 13.46)	
	Risk Difference (95% CI)	3.08 (-0.65, 6.82)	
	Unstratified analysis		
	Hazard Ratio (95% CI)	2.68 (0.59, 12.08)	
	p-value	0.183	
	Relative Risk (95% CI)	2.69 (0.61, 11.92)	
	p-value	0.193	
	Odds Ratio (95% CI)	2.78 (0.60, 12.75)	
	Risk Difference (95% CI)	3.10 (-0.70, 6.90)	

Confidence intervals (CI) for Kaplan-Meier estimates derived using the log-log transformation
Stratification factor: Geographical regions defined at randomization.
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
Study ACE-536-B-THAL-001 - (Database Cutoff Date: 05JAN2021)
Time to first frequent Adverse Event by SOC, PT up to unblinding (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Population

SOC/PT		Luspatercept + BSC (N=223)	Placebo + BSC (N=109)
SOC: Metabolism and nutrition disorders	Number of subjects with events, n (%)	36 (16.1)	10 (9.2)
	Number of censored subjects, n (%)	187 (83.9)	99 (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)	1.85 (0.92, 3.72)	
	p-value	0.082	
	Odds Ratio (95% CI)	1.91 (0.91, 4.01)	
	Risk Difference (95% CI)	6.95 (-0.30, 14.20)	
	Unstratified analysis		
	Hazard Ratio (95% CI)	1.85 (0.92, 3.72)	
	p-value	0.081	
	Relative Risk (95% CI)	1.76 (0.91, 3.41)	
	p-value	0.094	
	Odds Ratio (95% CI)	1.91 (0.91, 4.00)	
	Risk Difference (95% CI)	6.97 (-0.29, 14.23)	

Confidence intervals (CI) for Kaplan-Meier estimates derived using the log-log transformation
Stratification factor: Geographical regions defined at randomization.
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
Study ACE-536-B-THAL-001 - (Database Cutoff Date: 05JAN2021)
Time to first frequent Adverse Event by SOC, PT up to unblinding (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Population

SOC/PT		Luspatercept + BSC (N=223)	Placebo + BSC (N=109)
SOC: Metabolism and nutrition disorders, PT: Hyperuricaemia	Number of subjects with events, n (%)	16 (7.2)	0 (0.0)
	Number of censored subjects, n (%)	207 (92.8)	109 (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		
	Odds Ratio (95% CI)	NE	
	Risk Difference (95% CI)	7.16 (3.78, 10.55)	
	Unstratified analysis		
	Hazard Ratio (95% CI)	NE	
	p-value		
	Relative Risk (95% CI)	NE	
	p-value		
	Odds Ratio (95% CI)	NE	
	Risk Difference (95% CI)	7.17 (3.79, 10.56)	

Confidence intervals (CI) for Kaplan-Meier estimates derived using the log-log transformation
Stratification factor: Geographical regions defined at randomization.
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
Study ACE-536-B-THAL-001 - (Database Cutoff Date: 05JAN2021)
Time to first frequent Adverse Event by SOC, PT up to unblinding (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Population

SOC/PT		Luspatercept + BSC (N=223)	Placebo + BSC (N=109)
SOC: Musculoskeletal and connective tissue disorders	Number of subjects with events, n (%)	141 (63.2)	62 (56.9)
	Number of censored subjects, n (%)	82 (36.8)	47 (43.1)
	Kaplan-Meier estimates of Time to Event (weeks)		
	Median (95% CI)	18.0 (9.1, 36.9)	47.4 (26.0, NE)
	Stratified analysis		
	Hazard Ratio (95% CI)	1.28 (0.95, 1.72)	
	p-value	0.110	
	Odds Ratio (95% CI)	1.31 (0.82, 2.09)	
	Risk Difference (95% CI)	6.39 (-4.82, 17.61)	
	Unstratified analysis		
	Hazard Ratio (95% CI)	1.31 (0.97, 1.76)	
	p-value	0.081	
	Relative Risk (95% CI)	1.11 (0.92, 1.35)	
	p-value	0.279	
	Odds Ratio (95% CI)	1.30 (0.82, 2.08)	
	Risk Difference (95% CI)	6.35 (-4.90, 17.59)	

Confidence intervals (CI) for Kaplan-Meier estimates derived using the log-log transformation
Stratification factor: Geographical regions defined at randomization.
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
Study ACE-536-B-THAL-001 - (Database Cutoff Date: 05JAN2021)
Time to first frequent Adverse Event by SOC, PT up to unblinding (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Population

SOC/PT		Luspatercept + BSC (N=223)	Placebo + BSC (N=109)
SOC: Musculoskeletal and connective tissue disorders, PT: Arthralgia	Number of subjects with events, n (%)	46 (20.6)	15 (13.8)
	Number of censored subjects, n (%)	177 (79.4)	94 (86.2)
	Kaplan-Meier estimates of Time to Event (weeks)		
	Median (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	Stratified analysis		
	Hazard Ratio (95% CI)	1.50 (0.84, 2.69)	
	p-value	0.166	
	Odds Ratio (95% CI)	1.63 (0.86, 3.09)	
	Risk Difference (95% CI)	6.86 (-1.48, 15.20)	
	Unstratified analysis		
	Hazard Ratio (95% CI)	1.54 (0.86, 2.76)	
	p-value	0.143	
	Relative Risk (95% CI)	1.50 (0.88, 2.56)	
	p-value	0.139	
	Odds Ratio (95% CI)	1.63 (0.86, 3.07)	
	Risk Difference (95% CI)	6.87 (-1.50, 15.23)	

Confidence intervals (CI) for Kaplan-Meier estimates derived using the log-log transformation
Stratification factor: Geographical regions defined at randomization.
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
Study ACE-536-B-THAL-001 - (Database Cutoff Date: 05JAN2021)
Time to first frequent Adverse Event by SOC, PT up to unblinding (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Population

SOC/PT		Luspatercept + BSC (N=223)	Placebo + BSC (N=109)
SOC: Musculoskeletal and connective tissue disorders, PT: Back pain	Number of subjects with events, n (%)	62 (27.8)	33 (30.3)
	Number of censored subjects, n (%)	161 (72.2)	76 (69.7)
	Kaplan-Meier estimates of Time to Event (weeks)		
	Median (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	Stratified analysis		
	Hazard Ratio (95% CI)	0.94 (0.61, 1.43)	
	p-value	0.753	
	Odds Ratio (95% CI)	0.89 (0.54, 1.48)	
	Risk Difference (95% CI)	-2.38 (-12.7, 7.96)	
	Unstratified analysis		
	Hazard Ratio (95% CI)	0.94 (0.62, 1.44)	
	p-value	0.786	
	Relative Risk (95% CI)	0.92 (0.64, 1.31)	
	p-value	0.638	
	Odds Ratio (95% CI)	0.89 (0.54, 1.47)	
	Risk Difference (95% CI)	-2.47 (-12.9, 7.97)	

Confidence intervals (CI) for Kaplan-Meier estimates derived using the log-log transformation
Stratification factor: Geographical regions defined at randomization.
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
Study ACE-536-B-THAL-001 - (Database Cutoff Date: 05JAN2021)
Time to first frequent Adverse Event by SOC, PT up to unblinding (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Population

SOC/PT		Luspatercept + BSC (N=223)	Placebo + BSC (N=109)
SOC: Musculoskeletal and connective tissue disorders, PT: Bone pain	Number of subjects with events, n (%)	44 (19.7)	9 (8.3)
	Number of censored subjects, n (%)	179 (80.3)	100 (91.7)
	Kaplan-Meier estimates of Time to Event (weeks)		
	Median (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	Stratified analysis		
	Hazard Ratio (95% CI)	2.60 (1.27, 5.32)	
	p-value	0.007	
	Odds Ratio (95% CI)	2.86 (1.32, 6.20)	
	Risk Difference (95% CI)	11.49 (4.31, 18.68)	
	Unstratified analysis		
	Hazard Ratio (95% CI)	2.57 (1.25, 5.26)	
	p-value	0.008	
	Relative Risk (95% CI)	2.39 (1.21, 4.71)	
	p-value	0.012	
	Odds Ratio (95% CI)	2.73 (1.28, 5.83)	
	Risk Difference (95% CI)	11.47 (4.13, 18.82)	

Confidence intervals (CI) for Kaplan-Meier estimates derived using the log-log transformation
Stratification factor: Geographical regions defined at randomization.
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
Study ACE-536-B-THAL-001 - (Database Cutoff Date: 05JAN2021)
Time to first frequent Adverse Event by SOC, PT up to unblinding (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Population

SOC/PT		Luspatercept + BSC (N=223)	Placebo + BSC (N=109)
SOC: Musculoskeletal and connective tissue disorders, PT: Musculoskeletal pain	Number of subjects with events, n (%)	16 (7.2)	11 (10.1)
	Number of censored subjects, n (%)	207 (92.8)	98 (89.9)
	Kaplan-Meier estimates of Time to Event (weeks)		
	Median (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	Stratified analysis		
	Hazard Ratio (95% CI)	0.70 (0.32, 1.50)	
	p-value	0.351	
	Odds Ratio (95% CI)	0.69 (0.31, 1.54)	
	Risk Difference (95% CI)	-2.90 (-9.49, 3.69)	
	Unstratified analysis		
	Hazard Ratio (95% CI)	0.70 (0.33, 1.51)	
	p-value	0.361	
	Relative Risk (95% CI)	0.71 (0.34, 1.48)	
	p-value	0.361	
	Odds Ratio (95% CI)	0.69 (0.31, 1.54)	
	Risk Difference (95% CI)	-2.92 (-9.51, 3.67)	

Confidence intervals (CI) for Kaplan-Meier estimates derived using the log-log transformation
Stratification factor: Geographical regions defined at randomization.
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
Study ACE-536-B-THAL-001 - (Database Cutoff Date: 05JAN2021)
Time to first frequent Adverse Event by SOC, PT up to unblinding (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Population

SOC/PT		Luspatercept + BSC (N=223)	Placebo + BSC (N=109)
SOC: Musculoskeletal and connective tissue disorders, PT: Myalgia	Number of subjects with events, n (%)	22 (9.9)	11 (10.1)
	Number of censored subjects, n (%)	201 (90.1)	98 (89.9)
	Kaplan-Meier estimates of Time to Event (weeks)		
	Median (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	Stratified analysis		
	Hazard Ratio (95% CI)	0.98 (0.47, 2.01)	
	p-value	0.950	
	Odds Ratio (95% CI)	0.98 (0.46, 2.09)	
	Risk Difference (95% CI)	-0.22 (-7.11, 6.66)	
	Unstratified analysis		
	Hazard Ratio (95% CI)	0.98 (0.47, 2.02)	
	p-value	0.952	
	Relative Risk (95% CI)	0.98 (0.49, 1.94)	
	p-value	0.948	
	Odds Ratio (95% CI)	0.98 (0.45, 2.09)	
	Risk Difference (95% CI)	-0.23 (-7.10, 6.65)	

Confidence intervals (CI) for Kaplan-Meier estimates derived using the log-log transformation
Stratification factor: Geographical regions defined at randomization.
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
Study ACE-536-B-THAL-001 - (Database Cutoff Date: 05JAN2021)
Time to first frequent Adverse Event by SOC, PT up to unblinding (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Population

SOC/PT		Luspatercept + BSC (N=223)	Placebo + BSC (N=109)
SOC: Musculoskeletal and connective tissue disorders, PT: Neck pain	Number of subjects with events, n (%)	10 (4.5)	9 (8.3)
	Number of censored subjects, n (%)	213 (95.5)	100 (91.7)
	Kaplan-Meier estimates of Time to Event (weeks)		
	Median (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	Stratified analysis		
	Hazard Ratio (95% CI)	0.54 (0.22, 1.33)	
	p-value	0.173	
	Odds Ratio (95% CI)	0.52 (0.20, 1.33)	
	Risk Difference (95% CI)	-3.73 (-9.53, 2.07)	
	Unstratified analysis		
	Hazard Ratio (95% CI)	0.54 (0.22, 1.34)	
	p-value	0.177	
	Relative Risk (95% CI)	0.54 (0.23, 1.30)	
	p-value	0.169	
	Odds Ratio (95% CI)	0.52 (0.21, 1.32)	
	Risk Difference (95% CI)	-3.77 (-9.61, 2.06)	

Confidence intervals (CI) for Kaplan-Meier estimates derived using the log-log transformation
Stratification factor: Geographical regions defined at randomization.
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
Study ACE-536-B-THAL-001 - (Database Cutoff Date: 05JAN2021)
Time to first frequent Adverse Event by SOC, PT up to unblinding (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Population

SOC/PT		Luspatercept + BSC (N=223)	Placebo + BSC (N=109)
SOC: Musculoskeletal and connective tissue disorders, PT: Osteoporosis	Number of subjects with events, n (%)	13 (5.8)	7 (6.4)
	Number of censored subjects, n (%)	210 (94.2)	102 (93.6)
	Kaplan-Meier estimates of Time to Event (weeks)		
	Median (95% CI)	NE (NE, NE)	98.1 (98.1, NE)
	Stratified analysis		
	Hazard Ratio (95% CI)	0.90 (0.36, 2.25)	
	p-value	0.816	
	Odds Ratio (95% CI)	0.90 (0.35, 2.33)	
	Risk Difference (95% CI)	-0.61 (-6.14, 4.93)	
	Unstratified analysis		
	Hazard Ratio (95% CI)	0.92 (0.37, 2.30)	
	p-value	0.854	
	Relative Risk (95% CI)	0.91 (0.37, 2.21)	
	p-value	0.831	
	Odds Ratio (95% CI)	0.90 (0.35, 2.33)	
	Risk Difference (95% CI)	-0.59 (-6.13, 4.94)	

Confidence intervals (CI) for Kaplan-Meier estimates derived using the log-log transformation
Stratification factor: Geographical regions defined at randomization.
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
Study ACE-536-B-THAL-001 - (Database Cutoff Date: 05JAN2021)
Time to first frequent Adverse Event by SOC, PT up to unblinding (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Population

SOC/PT		Luspatercept + BSC (N=223)	Placebo + BSC (N=109)
SOC: Musculoskeletal and connective tissue disorders, PT: Pain in extremity	Number of subjects with events, n (%)	22 (9.9)	12 (11.0)
	Number of censored subjects, n (%)	201 (90.1)	97 (89.0)
	Kaplan-Meier estimates of Time to Event (weeks)		
	Median (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	Stratified analysis		
	Hazard Ratio (95% CI)	0.91 (0.45, 1.85)	
	p-value	0.801	
	Odds Ratio (95% CI)	0.89 (0.42, 1.88)	
	Risk Difference (95% CI)	-1.11 (-8.07, 5.85)	
	Unstratified analysis		
	Hazard Ratio (95% CI)	0.92 (0.45, 1.86)	
	p-value	0.814	
	Relative Risk (95% CI)	0.90 (0.46, 1.74)	
	p-value	0.746	
	Odds Ratio (95% CI)	0.88 (0.42, 1.86)	
	Risk Difference (95% CI)	-1.14 (-8.20, 5.92)	

Confidence intervals (CI) for Kaplan-Meier estimates derived using the log-log transformation
Stratification factor: Geographical regions defined at randomization.
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
Study ACE-536-B-THAL-001 - (Database Cutoff Date: 05JAN2021)
Time to first frequent Adverse Event by SOC, PT up to unblinding (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Population

SOC/PT		Luspatercept + BSC (N=223)	Placebo + BSC (N=109)
SOC: Musculoskeletal and connective tissue disorders, PT: Pain in jaw	Number of subjects with events, n (%)	10 (4.5)	0 (0.0)
	Number of censored subjects, n (%)	213 (95.5)	109 (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		
	Odds Ratio (95% CI)	NE	
	Risk Difference (95% CI)	4.50 (1.78, 7.22)	
	Unstratified analysis		
	Hazard Ratio (95% CI)	NE	
	p-value		
	Relative Risk (95% CI)	NE	
	p-value		
	Odds Ratio (95% CI)	NE	
	Risk Difference (95% CI)	4.48 (1.77, 7.20)	

Confidence intervals (CI) for Kaplan-Meier estimates derived using the log-log transformation
Stratification factor: Geographical regions defined at randomization.
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
Study ACE-536-B-THAL-001 - (Database Cutoff Date: 05JAN2021)
Time to first frequent Adverse Event by SOC, PT up to unblinding (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Population

SOC/PT		Luspatercept + BSC (N=223)	Placebo + BSC (N=109)
SOC: Musculoskeletal and connective tissue disorders, PT: Spinal pain	Number of subjects with events, n (%)	10 (4.5)	5 (4.6)
	Number of censored subjects, n (%)	213 (95.5)	104 (95.4)
	Kaplan-Meier estimates of Time to Event (weeks)		
	Median (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	Stratified analysis		
	Hazard Ratio (95% CI)	0.98 (0.34, 2.87)	
	p-value	0.970	
	Odds Ratio (95% CI)	0.98 (0.32, 3.00)	
	Risk Difference (95% CI)	-0.07 (-4.78, 4.64)	
	Unstratified analysis		
	Hazard Ratio (95% CI)	0.97 (0.33, 2.84)	
	p-value	0.958	
	Relative Risk (95% CI)	0.98 (0.34, 2.79)	
	p-value	0.966	
	Odds Ratio (95% CI)	0.98 (0.33, 2.93)	
	Risk Difference (95% CI)	-0.10 (-4.88, 4.67)	

Confidence intervals (CI) for Kaplan-Meier estimates derived using the log-log transformation
Stratification factor: Geographical regions defined at randomization.
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
Study ACE-536-B-THAL-001 - (Database Cutoff Date: 05JAN2021)
Time to first frequent Adverse Event by SOC, PT up to unblinding (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Population

SOC/PT		Luspatercept + BSC (N=223)	Placebo + BSC (N=109)
SOC: Nervous system disorders	Number of subjects with events, n (%)	93 (41.7)	33 (30.3)
	Number of censored subjects, n (%)	130 (58.3)	76 (69.7)
	Kaplan-Meier estimates of Time to Event (weeks)		
	Median (95% CI)	NE (70.4, NE)	NE (NE, NE)
	Stratified analysis		
	Hazard Ratio (95% CI)	1.49 (1.00, 2.22)	
	p-value	0.048	
	Odds Ratio (95% CI)	1.65 (1.01, 2.69)	
	Risk Difference (95% CI)	11.46 (0.69, 22.23)	
	Unstratified analysis		
	Hazard Ratio (95% CI)	1.49 (1.00, 2.22)	
	p-value	0.046	
	Relative Risk (95% CI)	1.38 (1.00, 1.91)	
	p-value	0.053	
	Odds Ratio (95% CI)	1.65 (1.01, 2.68)	
	Risk Difference (95% CI)	11.43 (0.65, 22.21)	

Confidence intervals (CI) for Kaplan-Meier estimates derived using the log-log transformation
Stratification factor: Geographical regions defined at randomization.
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
Study ACE-536-B-THAL-001 - (Database Cutoff Date: 05JAN2021)
Time to first frequent Adverse Event by SOC, PT up to unblinding (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Population

SOC/PT		Luspatercept + BSC (N=223)	Placebo + BSC (N=109)
SOC: Nervous system disorders, PT: Dizziness	Number of subjects with events, n (%)	26 (11.7)	5 (4.6)
	Number of censored subjects, n (%)	197 (88.3)	104 (95.4)
	Kaplan-Meier estimates of Time to Event (weeks)		
	Median (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	Stratified analysis		
	Hazard Ratio (95% CI)	2.68 (1.03, 6.99)	
	p-value	0.036	
	Odds Ratio (95% CI)	2.78 (1.03, 7.48)	
	Risk Difference (95% CI)	7.09 (1.36, 12.82)	
	Unstratified analysis		
	Hazard Ratio (95% CI)	2.67 (1.03, 6.96)	
	p-value	0.036	
	Relative Risk (95% CI)	2.54 (1.00, 6.44)	
	p-value	0.049	
	Odds Ratio (95% CI)	2.75 (1.02, 7.36)	
	Risk Difference (95% CI)	7.07 (1.31, 12.83)	

Confidence intervals (CI) for Kaplan-Meier estimates derived using the log-log transformation
Stratification factor: Geographical regions defined at randomization.
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
Study ACE-536-B-THAL-001 - (Database Cutoff Date: 05JAN2021)
Time to first frequent Adverse Event by SOC, PT up to unblinding (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Population

SOC/PT		Luspatercept + BSC (N=223)	Placebo + BSC (N=109)
SOC: Nervous system disorders, PT: Headache	Number of subjects with events, n (%)	61 (27.4)	27 (24.8)
	Number of censored subjects, n (%)	162 (72.6)	82 (75.2)
	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 (0.70, 1.74)	
	p-value	0.667	
	Odds Ratio (95% CI)	1.15 (0.67, 1.96)	
	Risk Difference (95% CI)	2.60 (-7.26, 12.45)	
	Unstratified analysis		
	Hazard Ratio (95% CI)	1.12 (0.71, 1.76)	
	p-value	0.634	
	Relative Risk (95% CI)	1.10 (0.75, 1.63)	
	p-value	0.619	
	Odds Ratio (95% CI)	1.14 (0.68, 1.93)	
	Risk Difference (95% CI)	2.58 (-7.41, 12.58)	

Confidence intervals (CI) for Kaplan-Meier estimates derived using the log-log transformation
Stratification factor: Geographical regions defined at randomization.
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
Study ACE-536-B-THAL-001 - (Database Cutoff Date: 05JAN2021)
Time to first frequent Adverse Event by SOC, PT up to unblinding (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Population

SOC/PT		Luspatercept + BSC (N=223)	Placebo + BSC (N=109)
SOC: Nervous system disorders, PT: Lethargy	Number of subjects with events, n (%)	11 (4.9)	4 (3.7)
	Number of censored subjects, n (%)	212 (95.1)	105 (96.3)
	Kaplan-Meier estimates of Time to Event (weeks)		
	Median (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	Stratified analysis		
	Hazard Ratio (95% CI)	1.35 (0.43, 4.23)	
	p-value	0.611	
	Odds Ratio (95% CI)	1.40 (0.41, 4.75)	
	Risk Difference (95% CI)	1.24 (-3.07, 5.54)	
	Unstratified analysis		
	Hazard Ratio (95% CI)	1.37 (0.43, 4.29)	
	p-value	0.592	
	Relative Risk (95% CI)	1.34 (0.44, 4.12)	
	p-value	0.605	
	Odds Ratio (95% CI)	1.36 (0.42, 4.38)	
	Risk Difference (95% CI)	1.26 (-3.27, 5.79)	

Confidence intervals (CI) for Kaplan-Meier estimates derived using the log-log transformation
Stratification factor: Geographical regions defined at randomization.
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
Study ACE-536-B-THAL-001 - (Database Cutoff Date: 05JAN2021)
Time to first frequent Adverse Event by SOC, PT up to unblinding (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Population

SOC/PT		Luspatercept + BSC (N=223)	Placebo + BSC (N=109)
SOC: Psychiatric disorders	Number of subjects with events, n (%)	19 (8.5)	5 (4.6)
	Number of censored subjects, n (%)	204 (91.5)	104 (95.4)
	Kaplan-Meier estimates of Time to Event (weeks)		
	Median (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	Stratified analysis		
	Hazard Ratio (95% CI)	1.94 (0.72, 5.19)	
	p-value	0.180	
	Odds Ratio (95% CI)	1.95 (0.71, 5.39)	
	Risk Difference (95% CI)	3.95 (-1.40, 9.30)	
	Unstratified analysis		
	Hazard Ratio (95% CI)	1.90 (0.71, 5.09)	
	p-value	0.193	
	Relative Risk (95% CI)	1.86 (0.71, 4.84)	
	p-value	0.205	
	Odds Ratio (95% CI)	1.94 (0.70, 5.34)	
	Risk Difference (95% CI)	3.93 (-1.44, 9.30)	

Confidence intervals (CI) for Kaplan-Meier estimates derived using the log-log transformation
Stratification factor: Geographical regions defined at randomization.
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
Study ACE-536-B-THAL-001 - (Database Cutoff Date: 05JAN2021)
Time to first frequent Adverse Event by SOC, PT up to unblinding (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Population

SOC/PT		Luspatercept + BSC (N=223)	Placebo + BSC (N=109)
SOC: Renal and urinary disorders	Number of subjects with events, n (%)	21 (9.4)	13 (11.9)
	Number of censored subjects, n (%)	202 (90.6)	96 (88.1)
	Kaplan-Meier estimates of Time to Event (weeks)		
	Median (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	Stratified analysis		
	Hazard Ratio (95% CI)	0.81 (0.40, 1.61)	
	p-value	0.541	
	Odds Ratio (95% CI)	0.77 (0.37, 1.60)	
	Risk Difference (95% CI)	-2.49 (-9.66, 4.68)	
	Unstratified analysis		
	Hazard Ratio (95% CI)	0.79 (0.39, 1.57)	
	p-value	0.498	
	Relative Risk (95% CI)	0.79 (0.41, 1.52)	
	p-value	0.478	
	Odds Ratio (95% CI)	0.77 (0.37, 1.60)	
	Risk Difference (95% CI)	-2.51 (-9.70, 4.68)	

Confidence intervals (CI) for Kaplan-Meier estimates derived using the log-log transformation
Stratification factor: Geographical regions defined at randomization.
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
Study ACE-536-B-THAL-001 - (Database Cutoff Date: 05JAN2021)
Time to first frequent Adverse Event by SOC, PT up to unblinding (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Population

SOC/PT		Luspatercept + BSC (N=223)	Placebo + BSC (N=109)
SOC: Reproductive system and breast disorders	Number of subjects with events, n (%)	21 (9.4)	11 (10.1)
	Number of censored subjects, n (%)	202 (90.6)	98 (89.9)
	Kaplan-Meier estimates of Time to Event (weeks)		
	Median (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	Stratified analysis		
	Hazard Ratio (95% CI)	0.94 (0.45, 1.95)	
	p-value	0.871	
	Odds Ratio (95% CI)	0.93 (0.43, 2.00)	
	Risk Difference (95% CI)	-0.66 (-7.49, 6.17)	
	Unstratified analysis		
	Hazard Ratio (95% CI)	0.94 (0.45, 1.94)	
	p-value	0.862	
	Relative Risk (95% CI)	0.93 (0.47, 1.87)	
	p-value	0.845	
	Odds Ratio (95% CI)	0.93 (0.43, 2.00)	
	Risk Difference (95% CI)	-0.67 (-7.51, 6.16)	

Confidence intervals (CI) for Kaplan-Meier estimates derived using the log-log transformation
Stratification factor: Geographical regions defined at randomization.
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
Study ACE-536-B-THAL-001 - (Database Cutoff Date: 05JAN2021)
Time to first frequent Adverse Event by SOC, PT up to unblinding (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Population

SOC/PT		Luspatercept + BSC (N=223)	Placebo + BSC (N=109)
SOC: Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	Number of subjects with events, n (%)	75 (33.6)	30 (27.5)
	Number of censored subjects, n (%)	148 (66.4)	79 (72.5)
	Kaplan-Meier estimates of Time to Event (weeks)		
	Median (95% CI)	NE (87.3, NE)	NE (NE, NE)
	Stratified analysis		
	Hazard Ratio (95% CI)	1.24 (0.81, 1.89)	
	p-value	0.325	
	Odds Ratio (95% CI)	1.36 (0.81, 2.28)	
	Risk Difference (95% CI)	6.22 (-3.95, 16.38)	
	Unstratified analysis		
	Hazard Ratio (95% CI)	1.25 (0.82, 1.92)	
	p-value	0.293	
	Relative Risk (95% CI)	1.22 (0.86, 1.74)	
	p-value	0.270	
	Odds Ratio (95% CI)	1.33 (0.81, 2.21)	
	Risk Difference (95% CI)	6.11 (-4.32, 16.54)	

Confidence intervals (CI) for Kaplan-Meier estimates derived using the log-log transformation
Stratification factor: Geographical regions defined at randomization.
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
Study ACE-536-B-THAL-001 - (Database Cutoff Date: 05JAN2021)
Time to first frequent Adverse Event by SOC, PT up to unblinding (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Population

SOC/PT		Luspatercept + BSC (N=223)	Placebo + BSC (N=109)
SOC: Respiratory, thoracic and mediastinal disorders, PT: Cough	Number of subjects with events, n (%)	33 (14.8)	13 (11.9)
	Number of censored subjects, n (%)	190 (85.2)	96 (88.1)
	Kaplan-Meier estimates of Time to Event (weeks)		
	Median (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	Stratified analysis		
	Hazard Ratio (95% CI)	1.27 (0.67, 2.41)	
	p-value	0.468	
	Odds Ratio (95% CI)	1.31 (0.65, 2.64)	
	Risk Difference (95% CI)	2.95 (-4.53, 10.44)	
	Unstratified analysis		
	Hazard Ratio (95% CI)	1.25 (0.66, 2.37)	
	p-value	0.501	
	Relative Risk (95% CI)	1.24 (0.68, 2.26)	
	p-value	0.481	
	Odds Ratio (95% CI)	1.28 (0.65, 2.55)	
	Risk Difference (95% CI)	2.87 (-4.79, 10.54)	

Confidence intervals (CI) for Kaplan-Meier estimates derived using the log-log transformation
Stratification factor: Geographical regions defined at randomization.
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
Study ACE-536-B-THAL-001 - (Database Cutoff Date: 05JAN2021)
Time to first frequent Adverse Event by SOC, PT up to unblinding (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Population

SOC/PT		Luspatercept + BSC (N=223)	Placebo + BSC (N=109)
SOC: Respiratory, thoracic and mediastinal disorders, PT: Nasal congestion	Number of subjects with events, n (%)	13 (5.8)	3 (2.8)
	Number of censored subjects, n (%)	210 (94.2)	106 (97.2)
	Kaplan-Meier estimates of Time to Event (weeks)		
	Median (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	Stratified analysis		
	Hazard Ratio (95% CI)	2.28 (0.65, 8.02)	
	p-value	0.185	
	Odds Ratio (95% CI)	2.24 (0.62, 8.09)	
	Risk Difference (95% CI)	3.12 (-1.19, 7.43)	
	Unstratified analysis		
	Hazard Ratio (95% CI)	2.17 (0.62, 7.62)	
	p-value	0.215	
	Relative Risk (95% CI)	2.12 (0.62, 7.28)	
	p-value	0.233	
	Odds Ratio (95% CI)	2.19 (0.61, 7.84)	
	Risk Difference (95% CI)	3.08 (-1.27, 7.42)	

Confidence intervals (CI) for Kaplan-Meier estimates derived using the log-log transformation
Stratification factor: Geographical regions defined at randomization.
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
Study ACE-536-B-THAL-001 - (Database Cutoff Date: 05JAN2021)
Time to first frequent Adverse Event by SOC, PT up to unblinding (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Population

SOC/PT		Luspatercept + BSC (N=223)	Placebo + BSC (N=109)
SOC: Respiratory, thoracic and mediastinal disorders, PT: Oropharyngeal pain	Number of subjects with events, n (%)	32 (14.3)	12 (11.0)
	Number of censored subjects, n (%)	191 (85.7)	97 (89.0)
	Kaplan-Meier estimates of Time to Event (weeks)		
	Median (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	Stratified analysis		
	Hazard Ratio (95% CI)	1.35 (0.69, 2.62)	
	p-value	0.377	
	Odds Ratio (95% CI)	1.38 (0.67, 2.84)	
	Risk Difference (95% CI)	3.39 (-3.92, 10.70)	
	Unstratified analysis		
	Hazard Ratio (95% CI)	1.33 (0.68, 2.58)	
	p-value	0.399	
	Relative Risk (95% CI)	1.30 (0.70, 2.43)	
	p-value	0.404	
	Odds Ratio (95% CI)	1.35 (0.67, 2.75)	
	Risk Difference (95% CI)	3.34 (-4.12, 10.80)	

Confidence intervals (CI) for Kaplan-Meier estimates derived using the log-log transformation
Stratification factor: Geographical regions defined at randomization.
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
Study ACE-536-B-THAL-001 - (Database Cutoff Date: 05JAN2021)
Time to first frequent Adverse Event by SOC, PT up to unblinding (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Population

SOC/PT		Luspatercept + BSC (N=223)	Placebo + BSC (N=109)
SOC: Skin and subcutaneous tissue disorders	Number of subjects with events, n (%)	55 (24.7)	18 (16.5)
	Number of censored subjects, n (%)	168 (75.3)	91 (83.5)
	Kaplan-Meier estimates of Time to Event (weeks)		
	Median (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	Stratified analysis		
	Hazard Ratio (95% CI)	1.57 (0.92, 2.67)	
	p-value	0.095	
	Odds Ratio (95% CI)	1.66 (0.92, 2.98)	
	Risk Difference (95% CI)	8.19 (-0.80, 17.19)	
	Unstratified analysis		
	Hazard Ratio (95% CI)	1.55 (0.91, 2.64)	
	p-value	0.103	
	Relative Risk (95% CI)	1.49 (0.92, 2.41)	
	p-value	0.102	
	Odds Ratio (95% CI)	1.66 (0.92, 2.99)	
	Risk Difference (95% CI)	8.15 (-0.83, 17.13)	

Confidence intervals (CI) for Kaplan-Meier estimates derived using the log-log transformation
Stratification factor: Geographical regions defined at randomization.
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
Study ACE-536-B-THAL-001 - (Database Cutoff Date: 05JAN2021)
Time to first frequent Adverse Event by SOC, PT up to unblinding (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Population

SOC/PT		Luspatercept + BSC (N=223)	Placebo + BSC (N=109)
SOC: Skin and subcutaneous tissue disorders, PT: Urticaria	Number of subjects with events, n (%)	14 (6.3)	4 (3.7)
	Number of censored subjects, n (%)	209 (93.7)	105 (96.3)
	Kaplan-Meier estimates of Time to Event (weeks)		
	Median (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	Stratified analysis		
	Hazard Ratio (95% CI)	1.77 (0.58, 5.39)	
	p-value	0.306	
	Odds Ratio (95% CI)	1.76 (0.57, 5.49)	
	Risk Difference (95% CI)	2.62 (-2.13, 7.38)	
	Unstratified analysis		
	Hazard Ratio (95% CI)	1.77 (0.58, 5.38)	
	p-value	0.306	
	Relative Risk (95% CI)	1.71 (0.58, 5.07)	
	p-value	0.333	
	Odds Ratio (95% CI)	1.76 (0.56, 5.47)	
	Risk Difference (95% CI)	2.61 (-2.15, 7.36)	

Confidence intervals (CI) for Kaplan-Meier estimates derived using the log-log transformation
Stratification factor: Geographical regions defined at randomization.
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
Study ACE-536-B-THAL-001 - (Database Cutoff Date: 05JAN2021)
Time to first frequent Adverse Event by SOC, PT up to unblinding (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Population

SOC/PT		Luspatercept + BSC (N=223)	Placebo + BSC (N=109)
SOC: Vascular disorders	Number of subjects with events, n (%)	29 (13.0)	6 (5.5)
	Number of censored subjects, n (%)	194 (87.0)	103 (94.5)
	Kaplan-Meier estimates of Time to Event (weeks)		
	Median (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	Stratified analysis		
	Hazard Ratio (95% CI)	2.59 (1.08, 6.25)	
	p-value	0.028	
	Odds Ratio (95% CI)	2.58 (1.04, 6.40)	
	Risk Difference (95% CI)	7.55 (1.39, 13.70)	
	Unstratified analysis		
	Hazard Ratio (95% CI)	2.52 (1.05, 6.07)	
	p-value	0.033	
	Relative Risk (95% CI)	2.36 (1.01, 5.52)	
	p-value	0.047	
	Odds Ratio (95% CI)	2.57 (1.03, 6.38)	
	Risk Difference (95% CI)	7.50 (1.35, 13.65)	

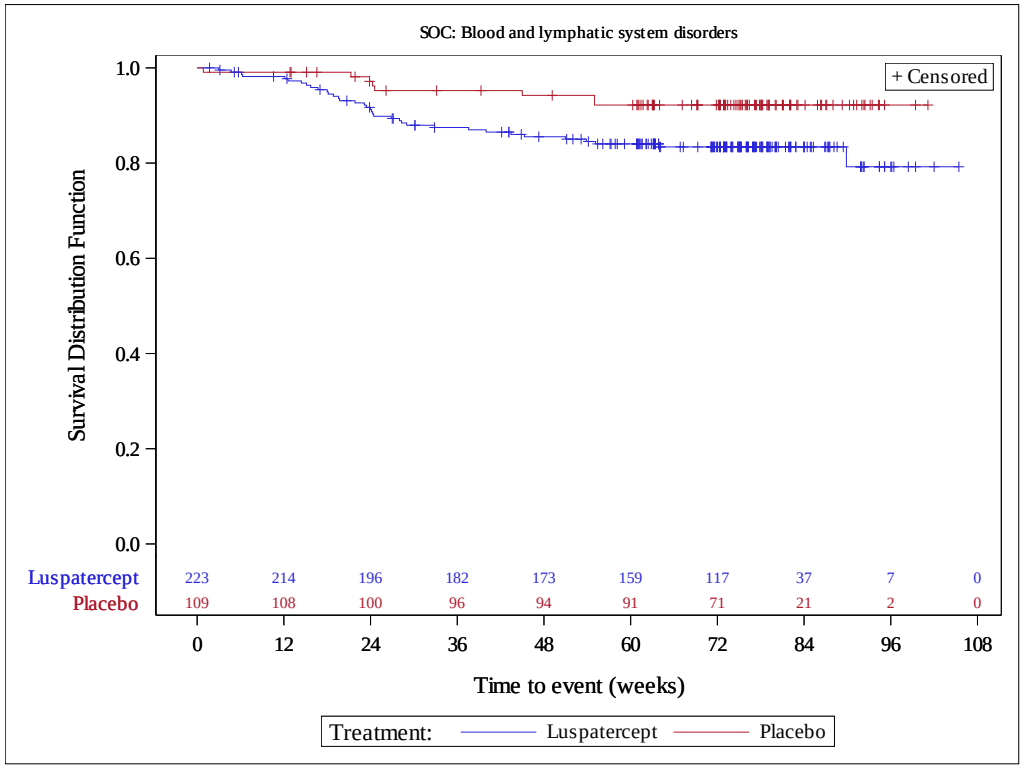
Confidence intervals (CI) for Kaplan-Meier estimates derived using the log-log transformation
Stratification factor: Geographical regions defined at randomization.
Hazard Ratio (luspatercept over placebo) with 95% CI are estimated from Cox Proportional Hazard Model.
p-value from 2-sided log-rank test.

Celgene Corporation
Study ACE-536-B-THAL-001 - (Database Cutoff Date: 05JAN2021)
Time to first frequent Adverse Event by SOC, PT up to unblinding (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Population

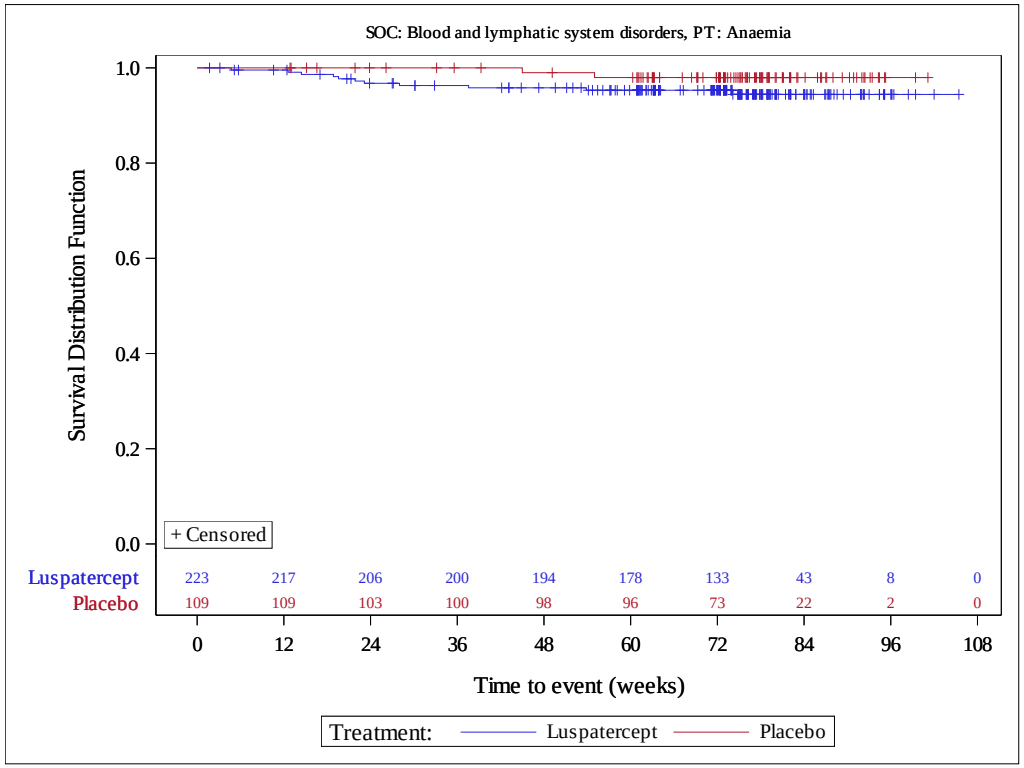
SOC/PT		Luspatercept + BSC (N=223)	Placebo + BSC (N=109)
SOC: Vascular disorders, PT: Hypertension	Number of subjects with events, n (%)	20 (9.0)	3 (2.8)
	Number of censored subjects, n (%)	203 (91.0)	106 (97.2)
	Kaplan-Meier estimates of Time to Event (weeks)		
	Median (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	Stratified analysis		
	Hazard Ratio (95% CI)	3.49 (1.04, 11.75)	
	p-value	0.031	
	Odds Ratio (95% CI)	3.47 (1.01, 11.86)	
	Risk Difference (95% CI)	6.23 (1.37, 11.10)	
	Unstratified analysis		
	Hazard Ratio (95% CI)	3.46 (1.03, 11.64)	
	p-value	0.033	
	Relative Risk (95% CI)	3.26 (0.99, 10.73)	
	p-value	0.052	
	Odds Ratio (95% CI)	3.48 (1.01, 11.98)	
	Risk Difference (95% CI)	6.22 (1.37, 11.06)	

Confidence intervals (CI) for Kaplan-Meier estimates derived using the log-log transformation
Stratification factor: Geographical regions defined at randomization.
Hazard Ratio (luspatercept over placebo) with 95% CI are estimated from Cox Proportional Hazard Model.
p-value from 2-sided log-rank test.

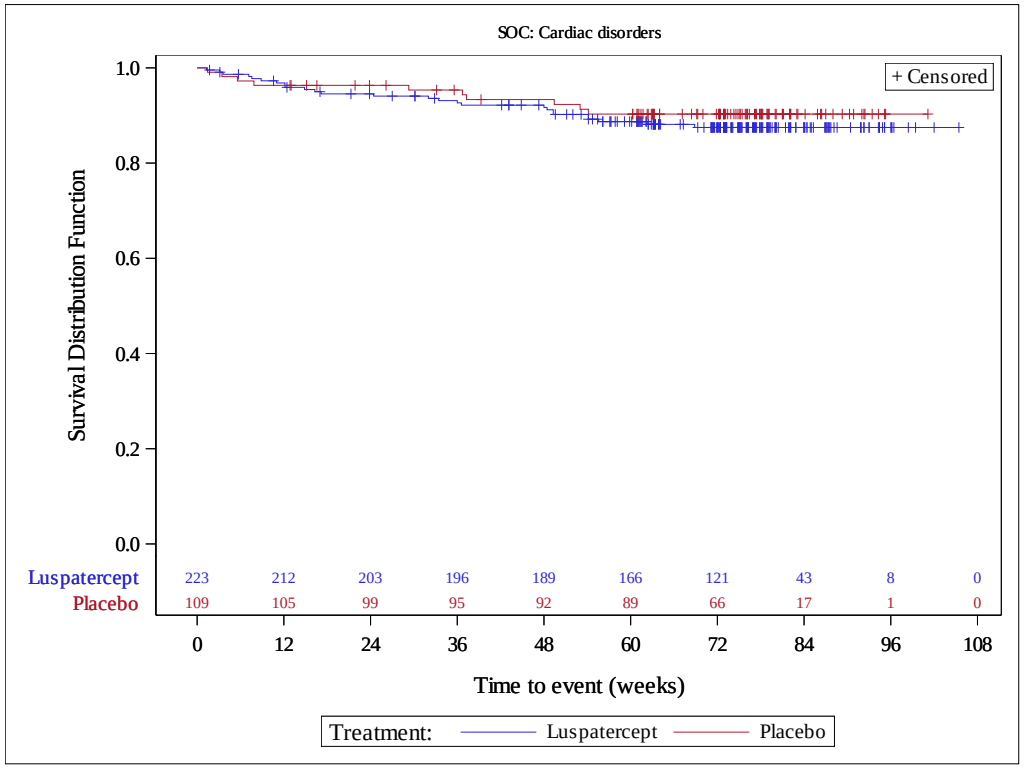
Celgene Corporation
Study ACE-536-B-THAL-001 - (Database Cutoff Date: 05JAN2021)
Kaplan Meier Plot of Time to first frequent Adverse Event by SOC, PT up to unblinding (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Population



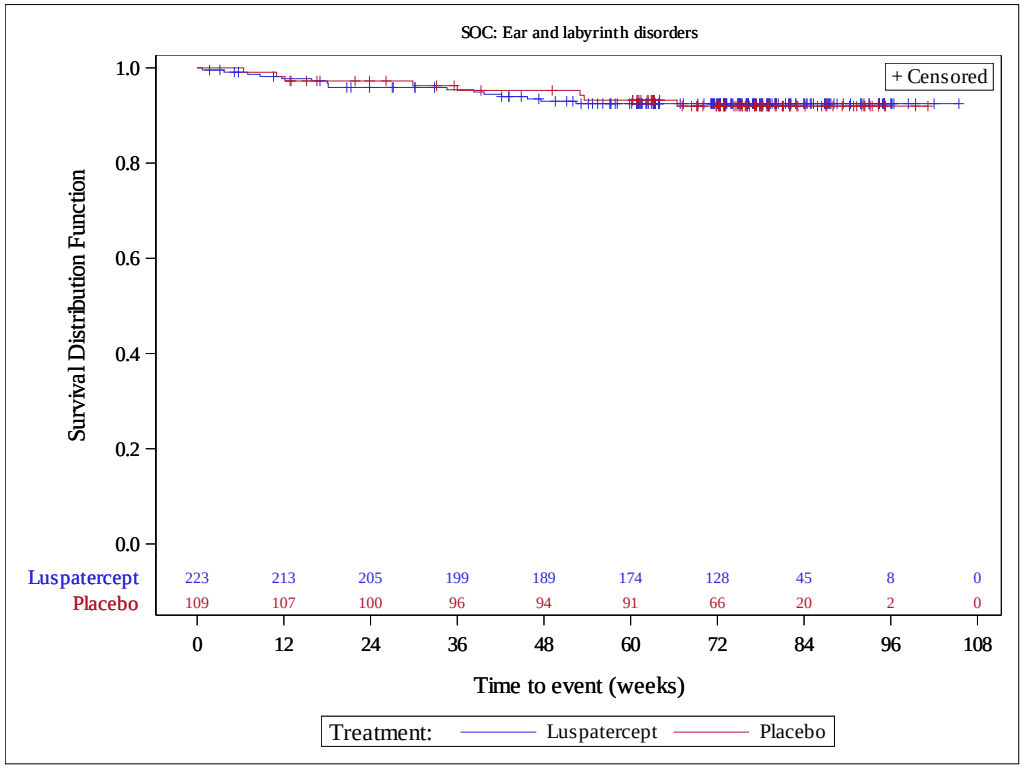
Celgene Corporation
Study ACE-536-B-THAL-001 - (Database Cutoff Date: 05JAN2021)
Kaplan Meier Plot of Time to first frequent Adverse Event by SOC, PT up to unblinding (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Population



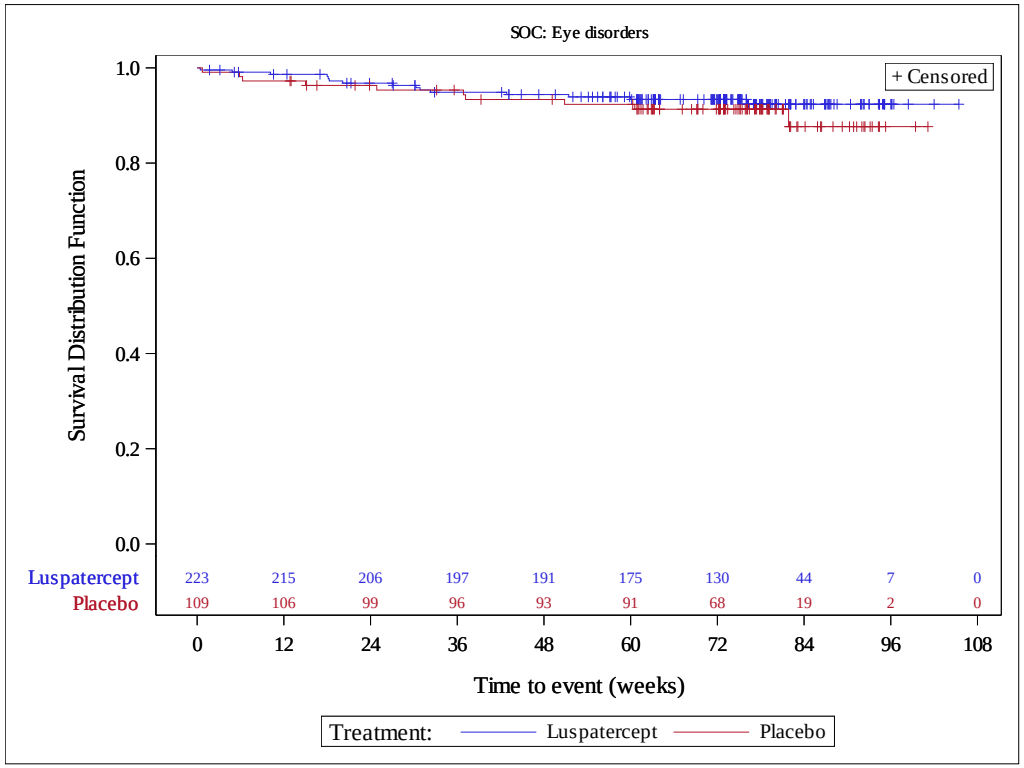
Celgene Corporation
Study ACE-536-B-THAL-001 - (Database Cutoff Date: 05JAN2021)
Kaplan Meier Plot of Time to first frequent Adverse Event by SOC, PT up to unblinding (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Population



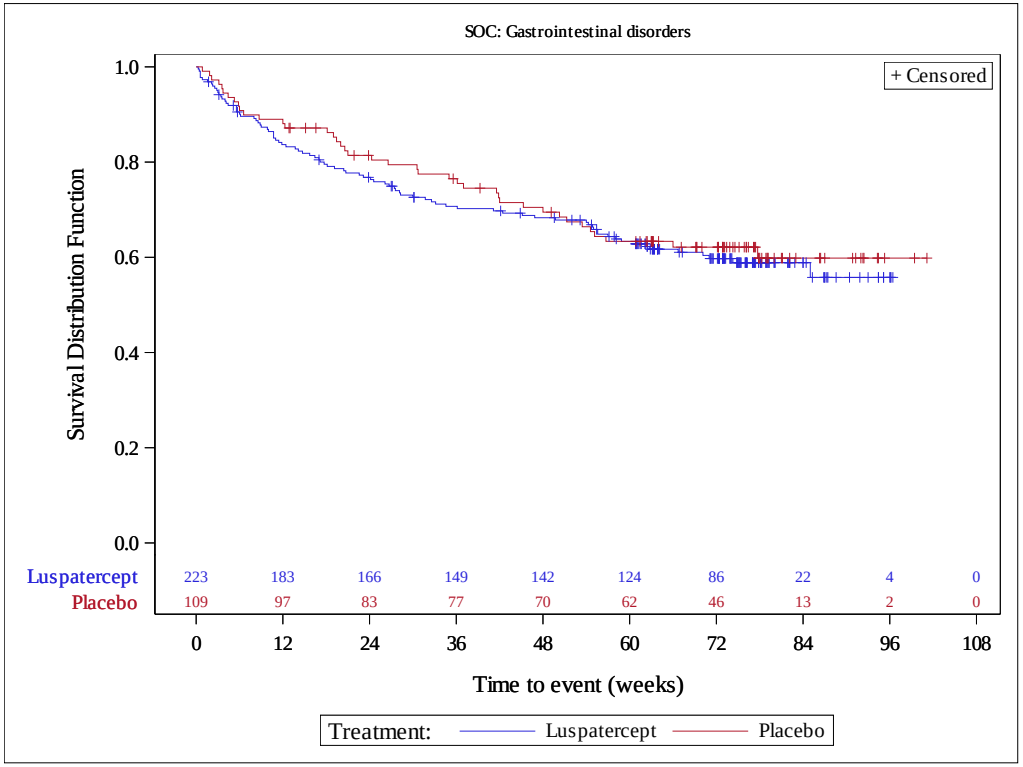
Celgene Corporation
Study ACE-536-B-THAL-001 - (Database Cutoff Date: 05JAN2021)
Kaplan Meier Plot of Time to first frequent Adverse Event by SOC, PT up to unblinding (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Population



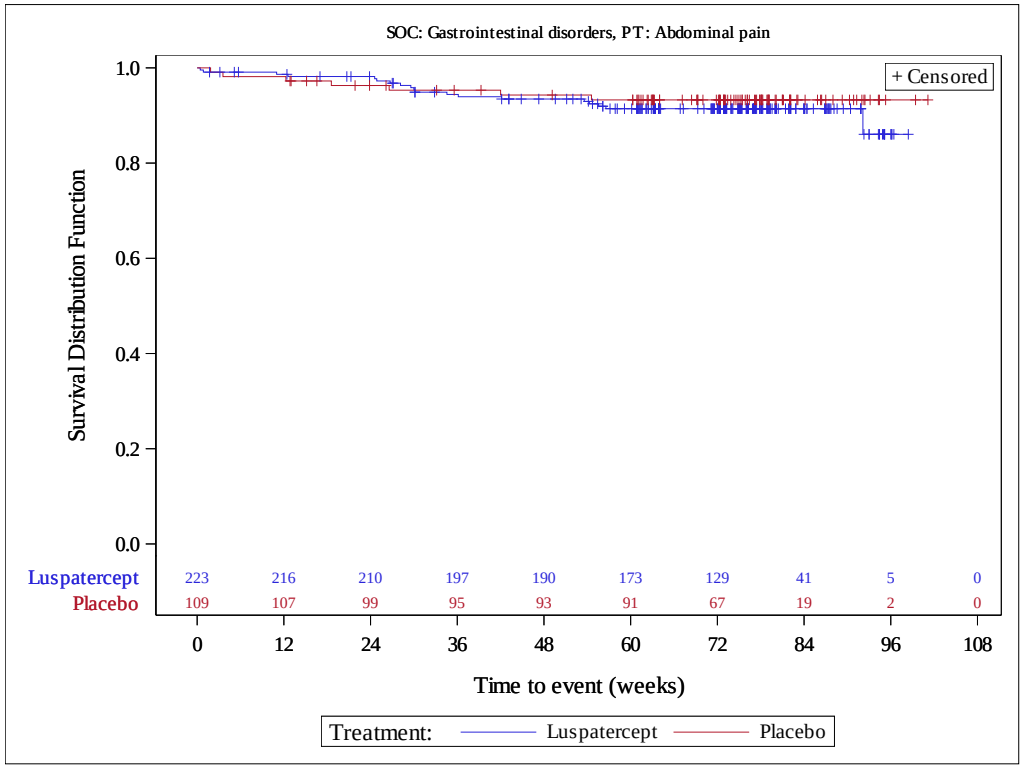
Celgene Corporation
Study ACE-536-B-THAL-001 - (Database Cutoff Date: 05JAN2021)
Kaplan Meier Plot of Time to first frequent Adverse Event by SOC, PT up to unblinding (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Population



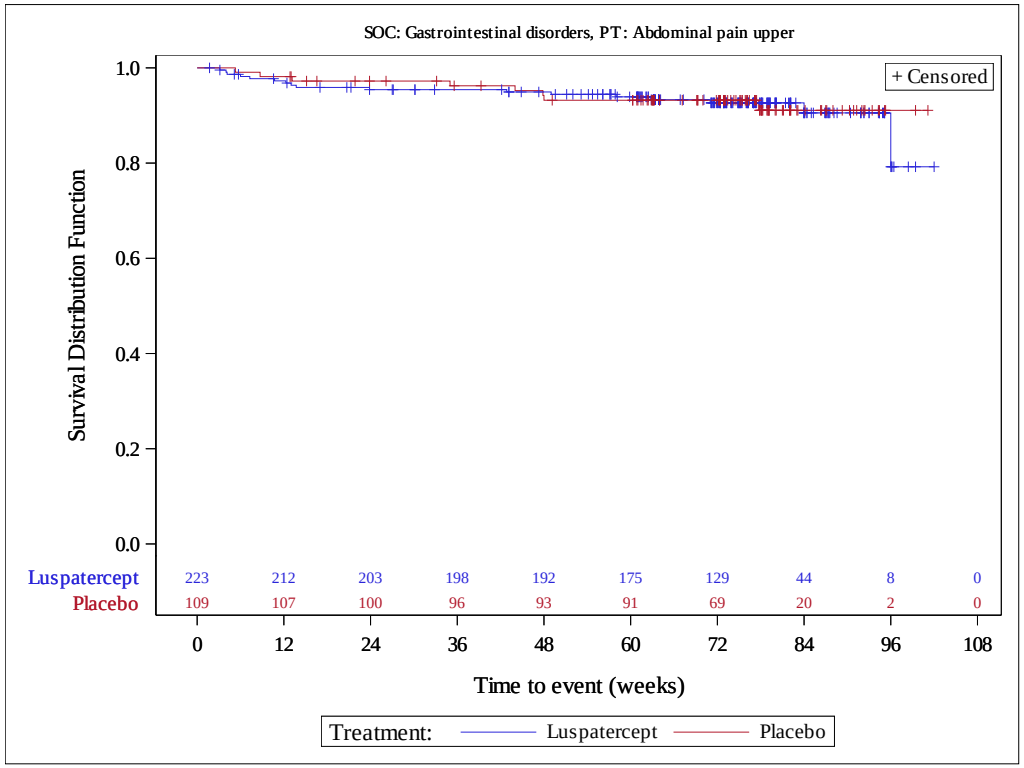
Celgene Corporation
Study ACE-536-B-THAL-001 - (Database Cutoff Date: 05JAN2021)
Kaplan Meier Plot of Time to first frequent Adverse Event by SOC, PT up to unblinding (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Population



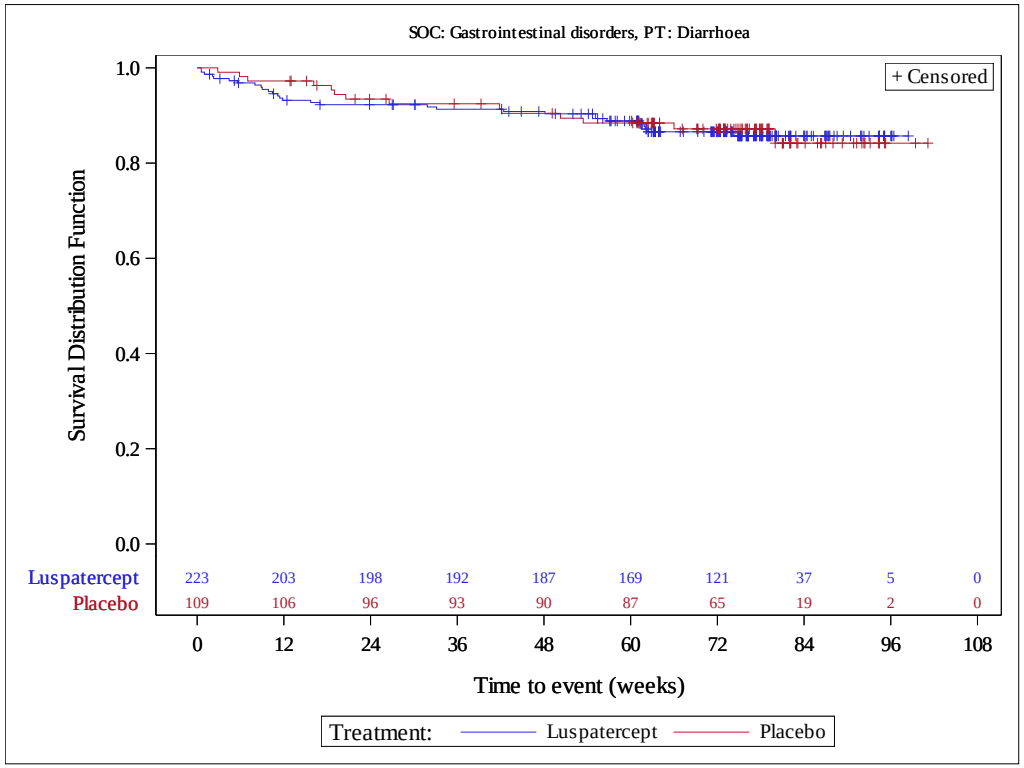
Celgene Corporation
Study ACE-536-B-THAL-001 - (Database Cutoff Date: 05JAN2021)
Kaplan Meier Plot of Time to first frequent Adverse Event by SOC, PT up to unblinding (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Population



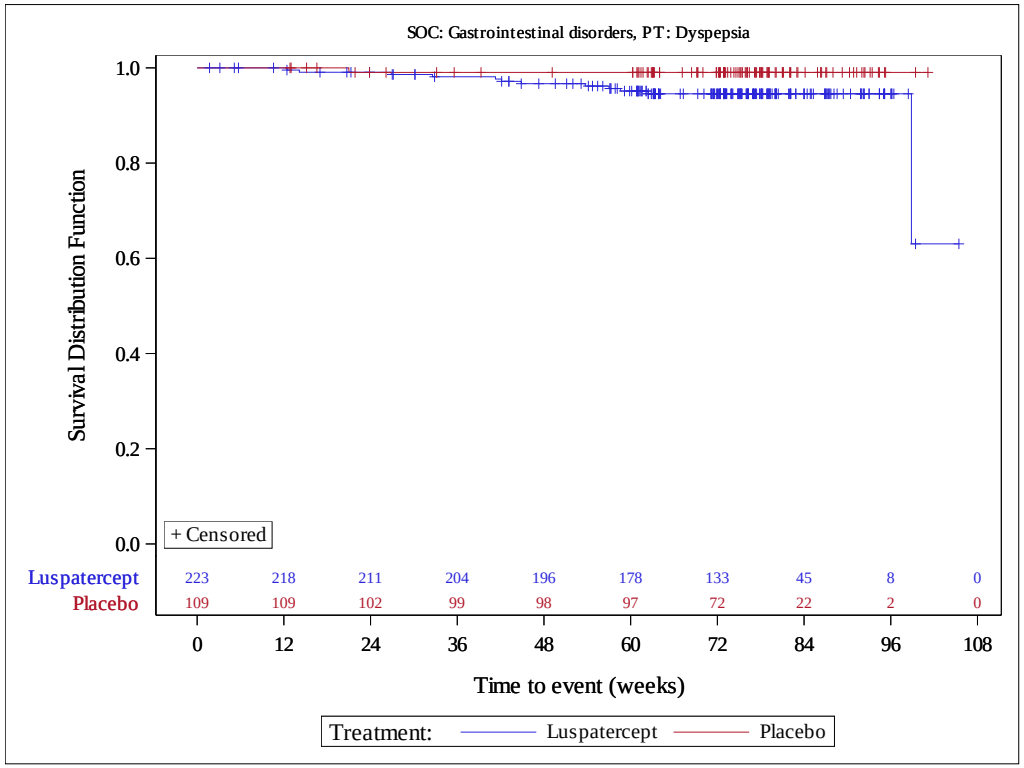
Celgene Corporation
Study ACE-536-B-THAL-001 - (Database Cutoff Date: 05JAN2021)
Kaplan Meier Plot of Time to first frequent Adverse Event by SOC, PT up to unblinding (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Population



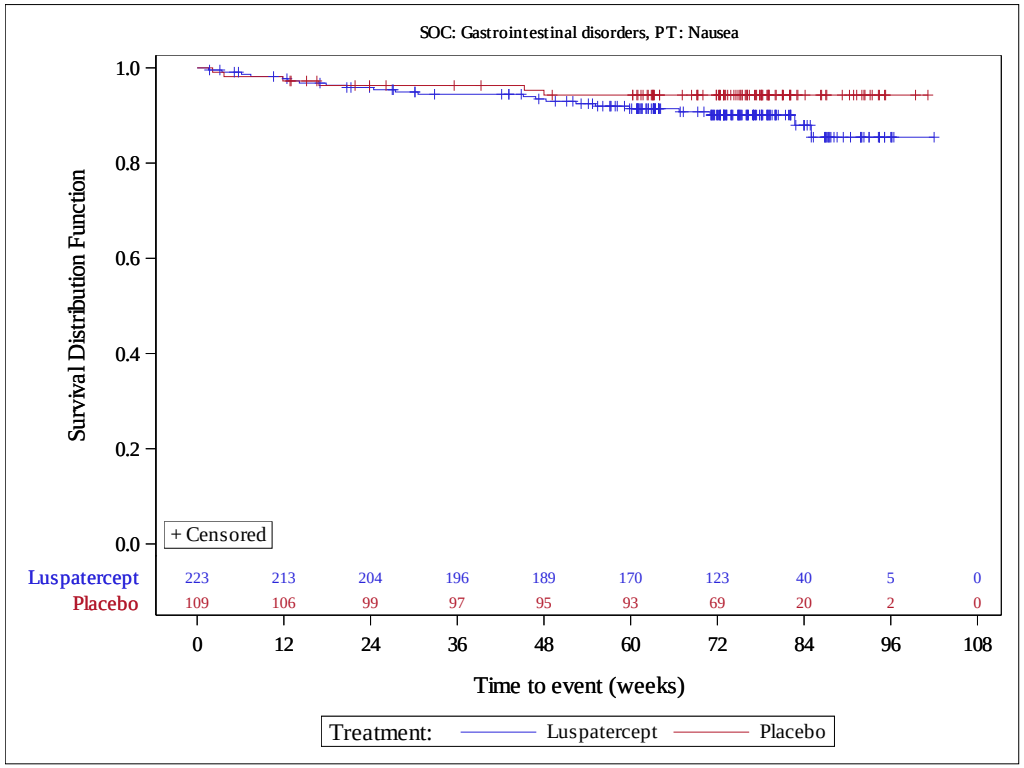
Celgene Corporation
Study ACE-536-B-THAL-001 - (Database Cutoff Date: 05JAN2021)
Kaplan Meier Plot of Time to first frequent Adverse Event by SOC, PT up to unblinding (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Population



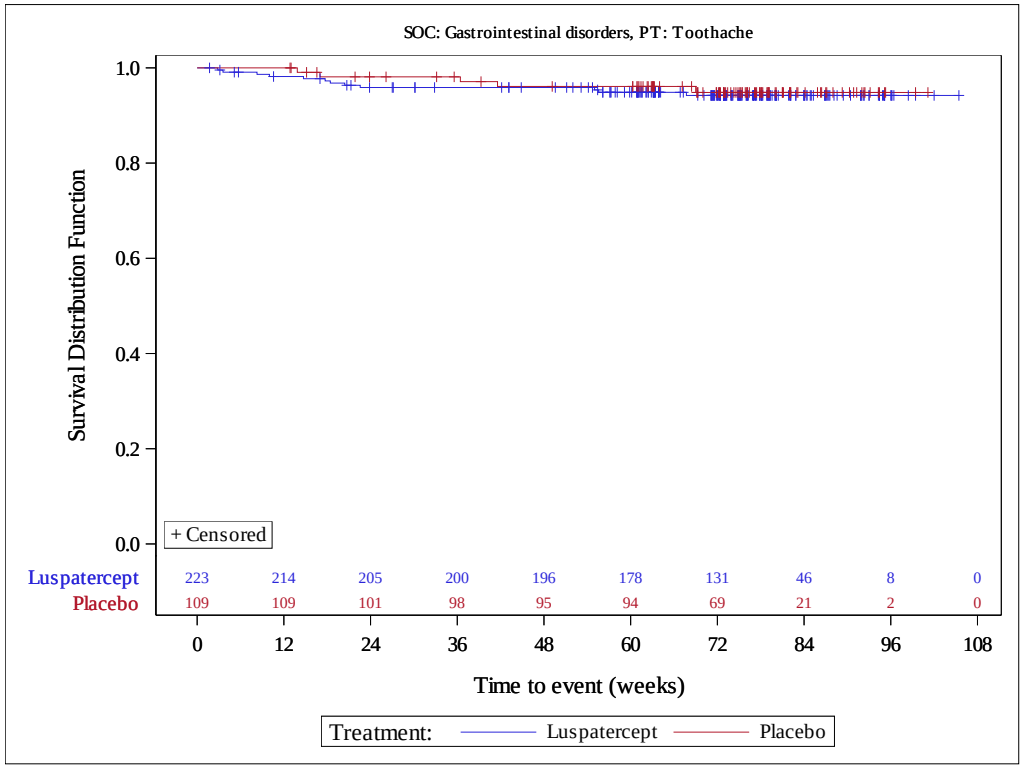
Celgene Corporation
Study ACE-536-B-THAL-001 - (Database Cutoff Date: 05JAN2021)
Kaplan Meier Plot of Time to first frequent Adverse Event by SOC, PT up to unblinding (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Population



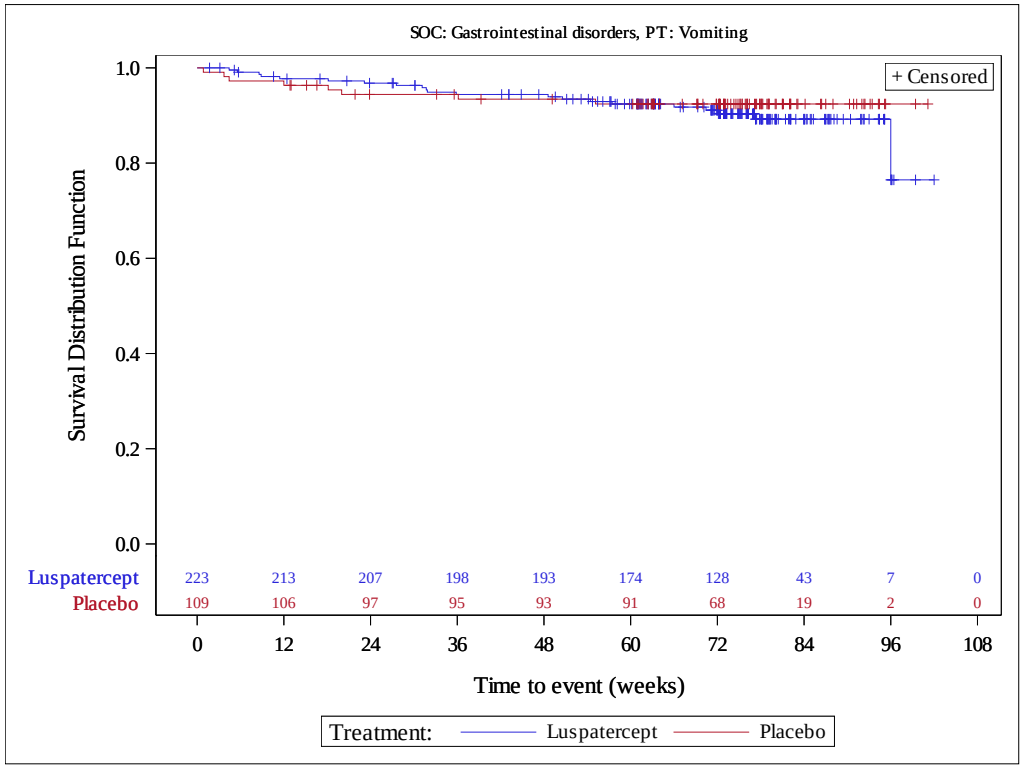
Celgene Corporation
Study ACE-536-B-THAL-001 - (Database Cutoff Date: 05JAN2021)
Kaplan Meier Plot of Time to first frequent Adverse Event by SOC, PT up to unblinding (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Population



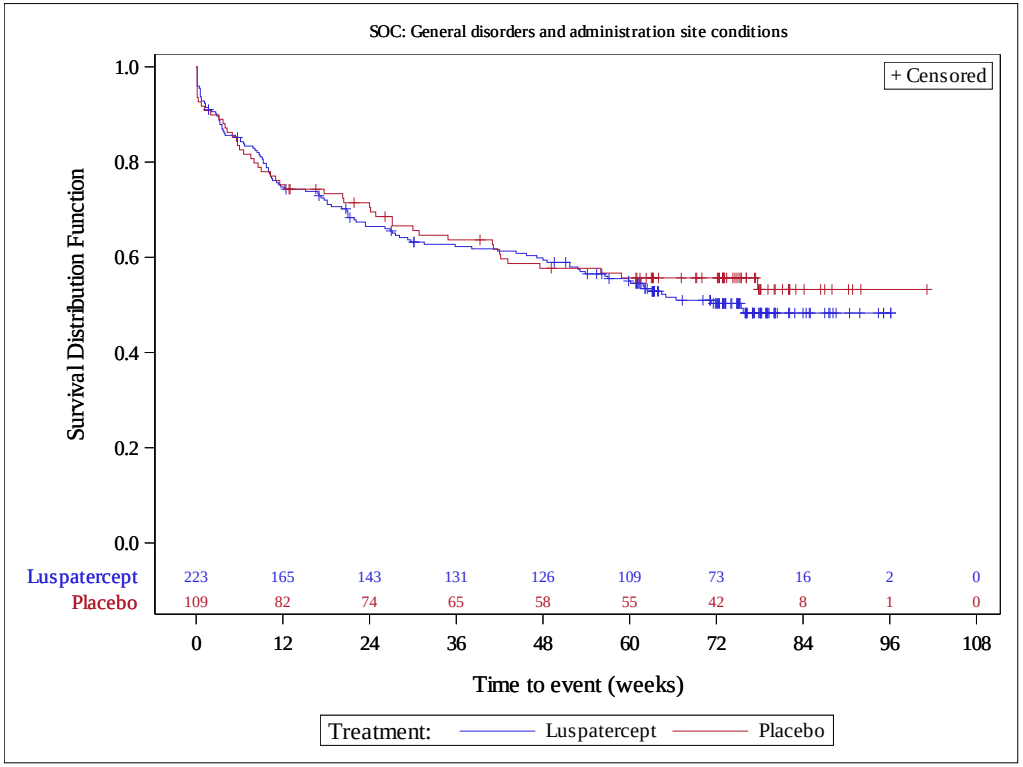
Celgene Corporation
Study ACE-536-B-THAL-001 - (Database Cutoff Date: 05JAN2021)
Kaplan Meier Plot of Time to first frequent Adverse Event by SOC, PT up to unblinding (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Population



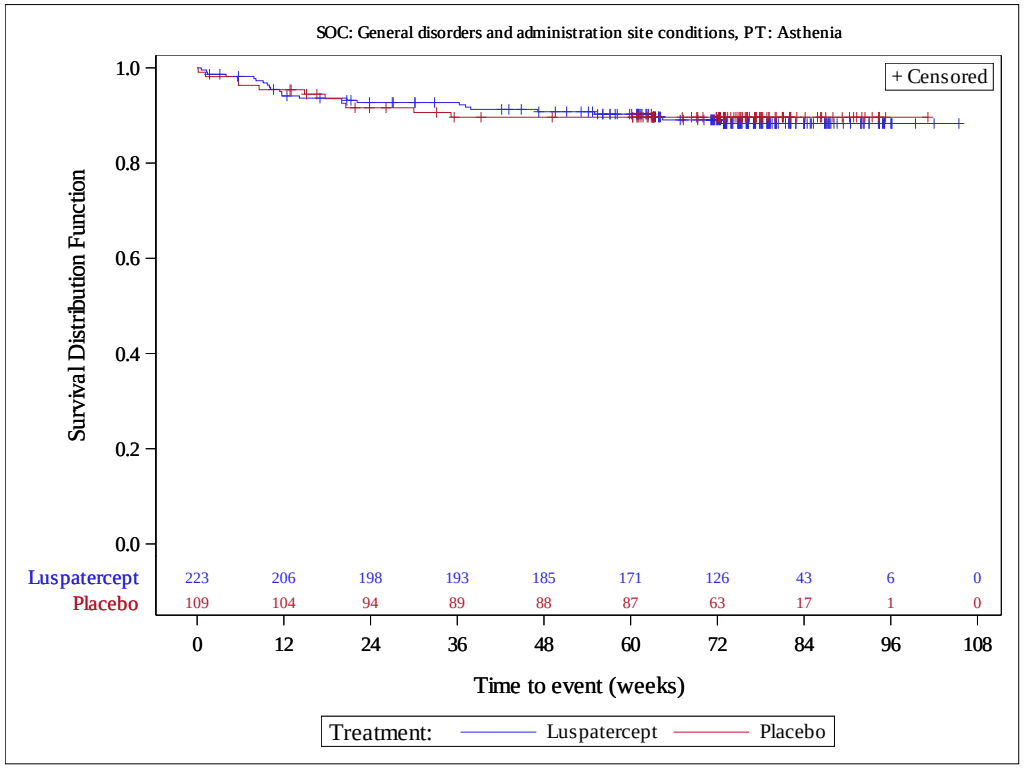
Celgene Corporation
Study ACE-536-B-THAL-001 - (Database Cutoff Date: 05JAN2021)
Kaplan Meier Plot of Time to first frequent Adverse Event by SOC, PT up to unblinding (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Population



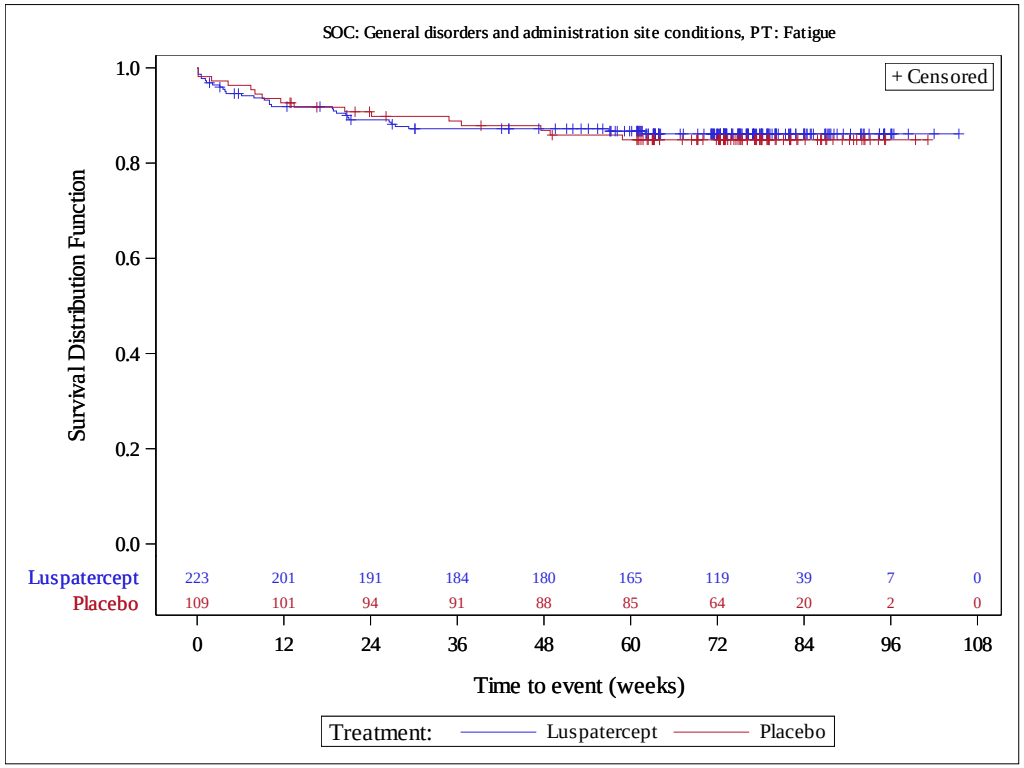
Celgene Corporation
Study ACE-536-B-THAL-001 - (Database Cutoff Date: 05JAN2021)
Kaplan Meier Plot of Time to first frequent Adverse Event by SOC, PT up to unblinding (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Population



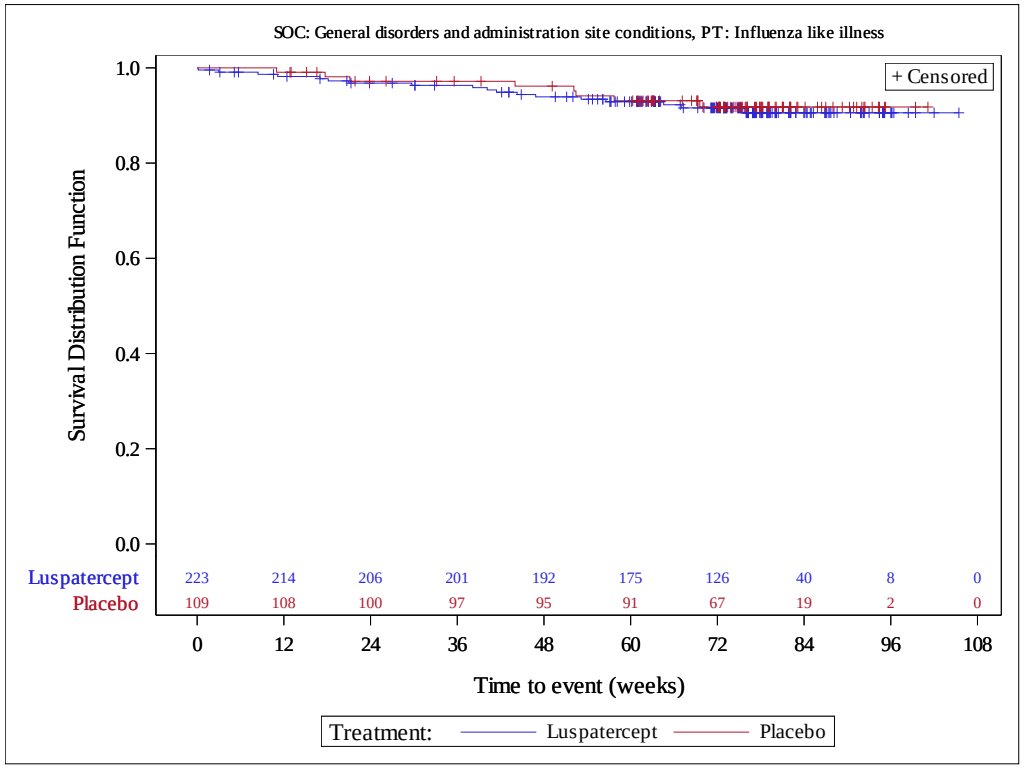
Celgene Corporation
Study ACE-536-B-THAL-001 - (Database Cutoff Date: 05JAN2021)
Kaplan Meier Plot of Time to first frequent Adverse Event by SOC, PT up to unblinding (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Population



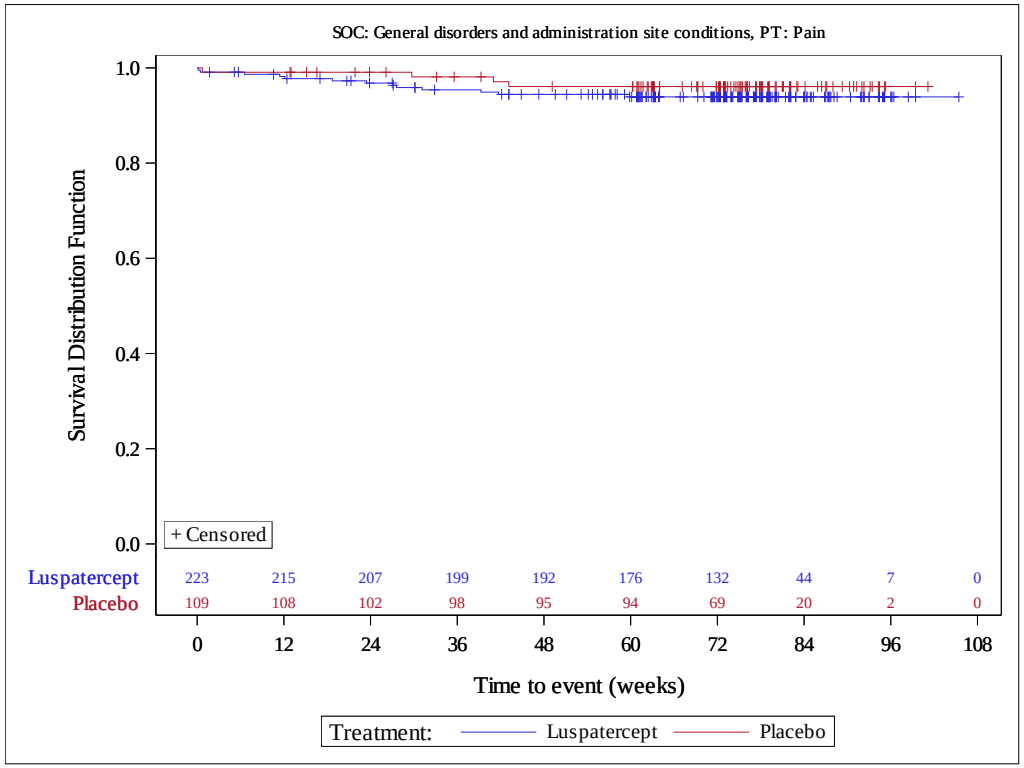
Celgene Corporation
Study ACE-536-B-THAL-001 - (Database Cutoff Date: 05JAN2021)
Kaplan Meier Plot of Time to first frequent Adverse Event by SOC, PT up to unblinding (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Population



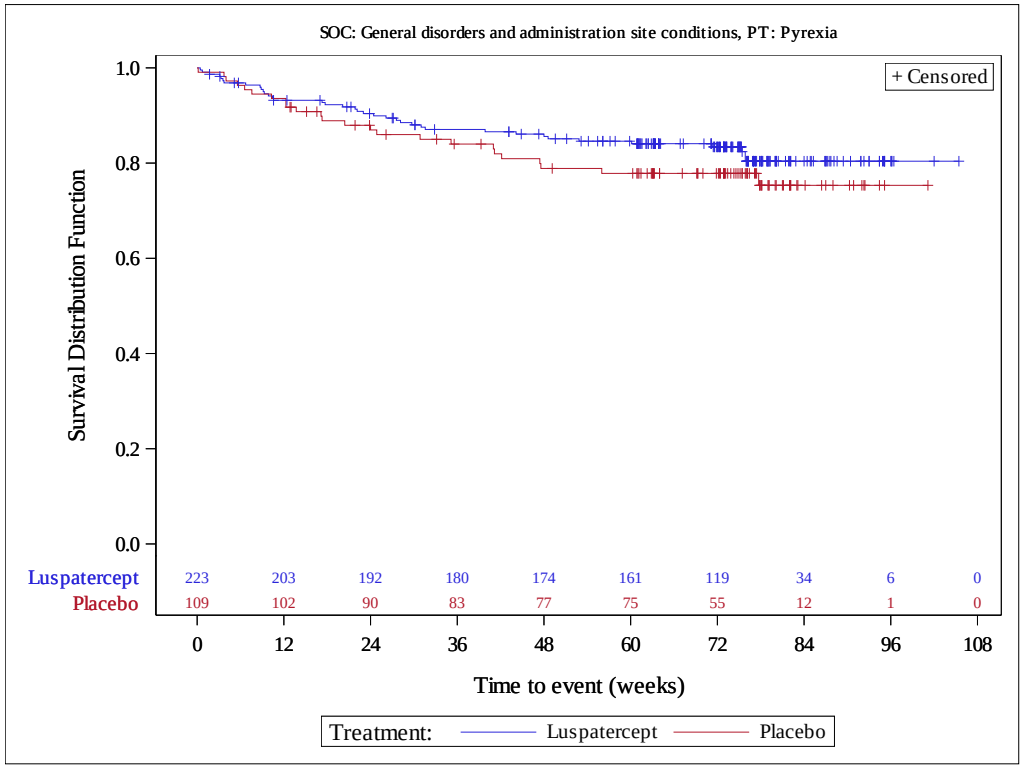
Celgene Corporation
Study ACE-536-B-THAL-001 - (Database Cutoff Date: 05JAN2021)
Kaplan Meier Plot of Time to first frequent Adverse Event by SOC, PT up to unblinding (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Population



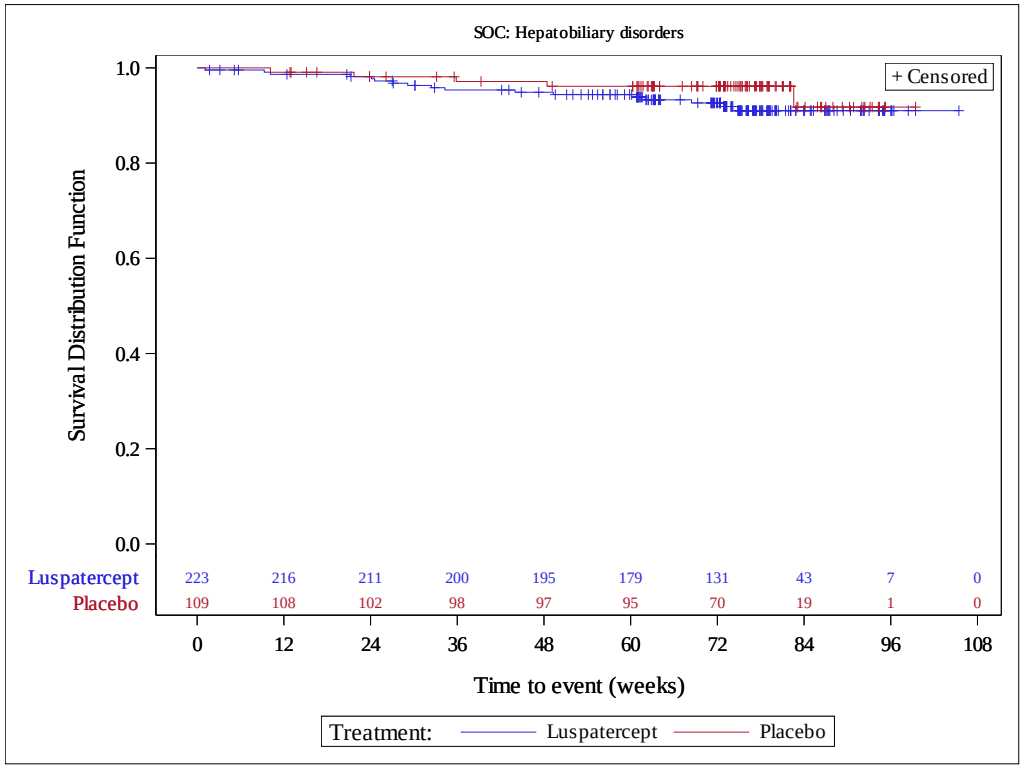
Celgene Corporation
Study ACE-536-B-THAL-001 - (Database Cutoff Date: 05JAN2021)
Kaplan Meier Plot of Time to first frequent Adverse Event by SOC, PT up to unblinding (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Population



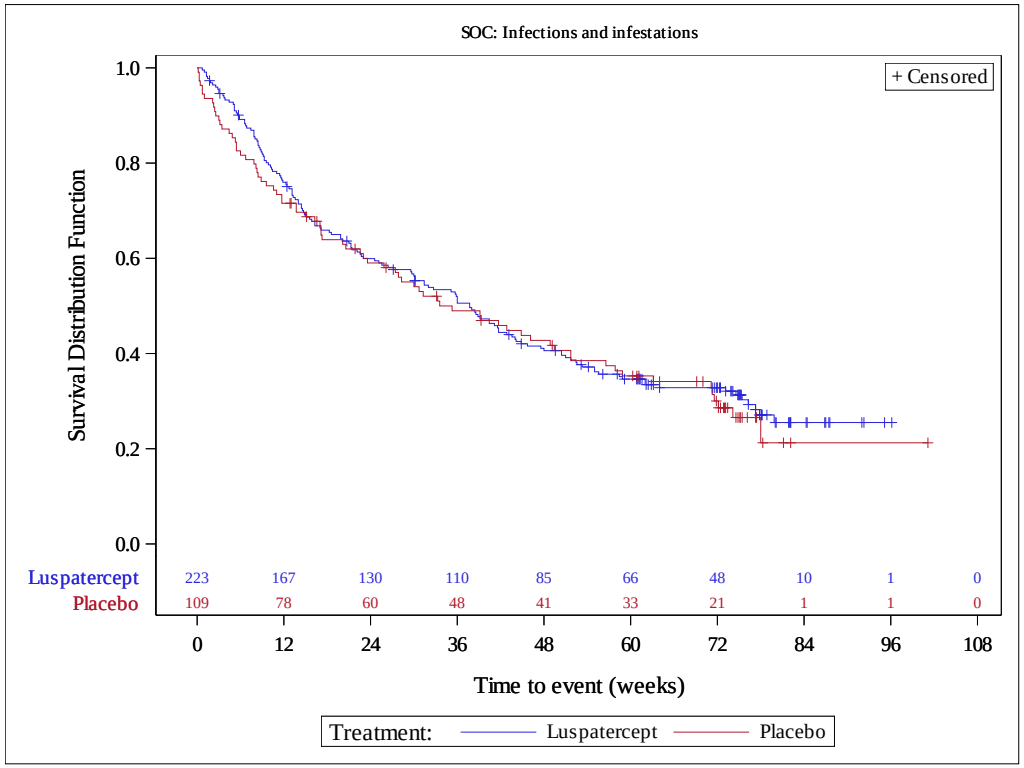
Celgene Corporation
Study ACE-536-B-THAL-001 - (Database Cutoff Date: 05JAN2021)
Kaplan Meier Plot of Time to first frequent Adverse Event by SOC, PT up to unblinding (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Population



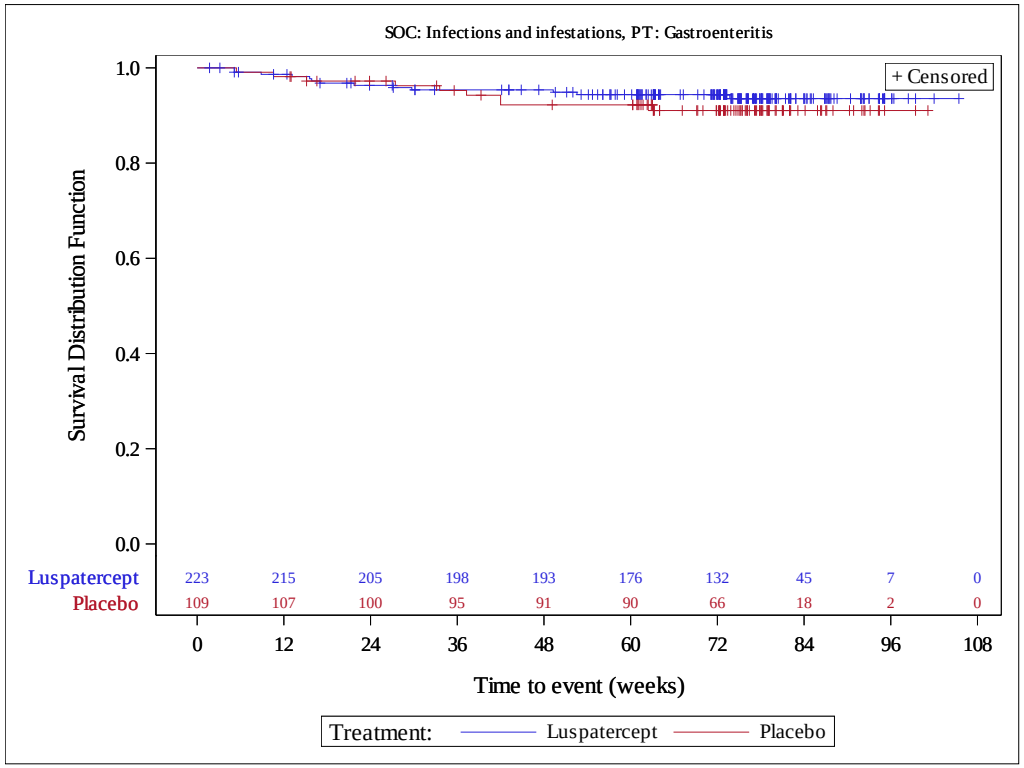
Celgene Corporation
Study ACE-536-B-THAL-001 - (Database Cutoff Date: 05JAN2021)
Kaplan Meier Plot of Time to first frequent Adverse Event by SOC, PT up to unblinding (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Population



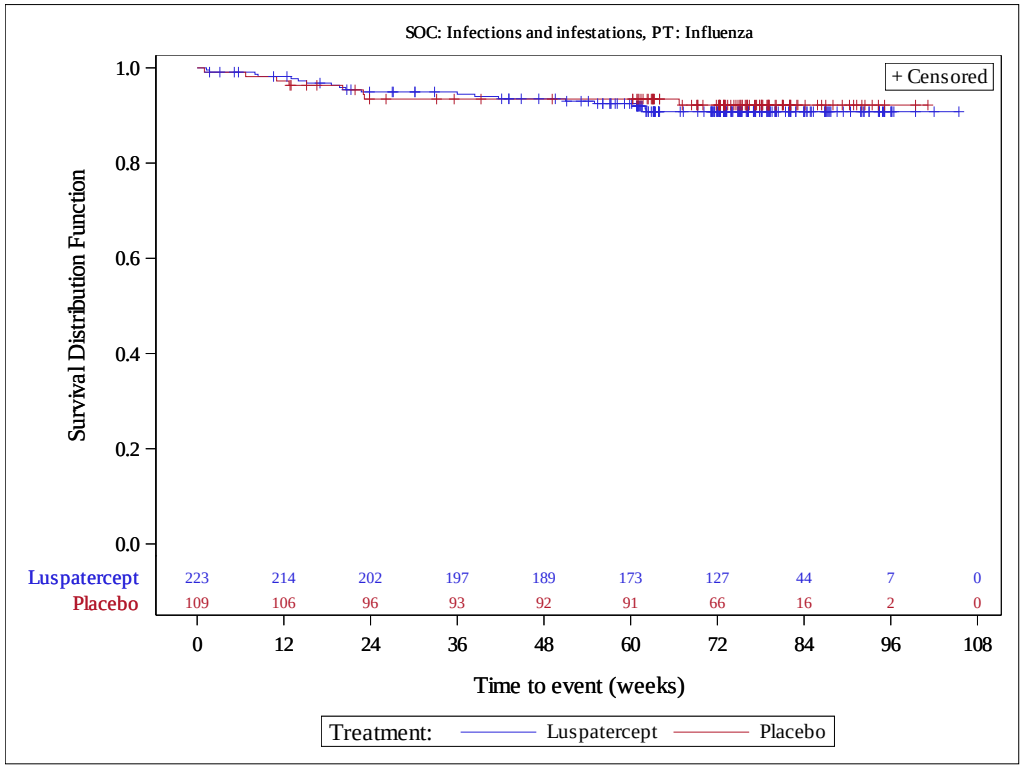
Celgene Corporation
Study ACE-536-B-THAL-001 - (Database Cutoff Date: 05JAN2021)
Kaplan Meier Plot of Time to first frequent Adverse Event by SOC, PT up to unblinding (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Population



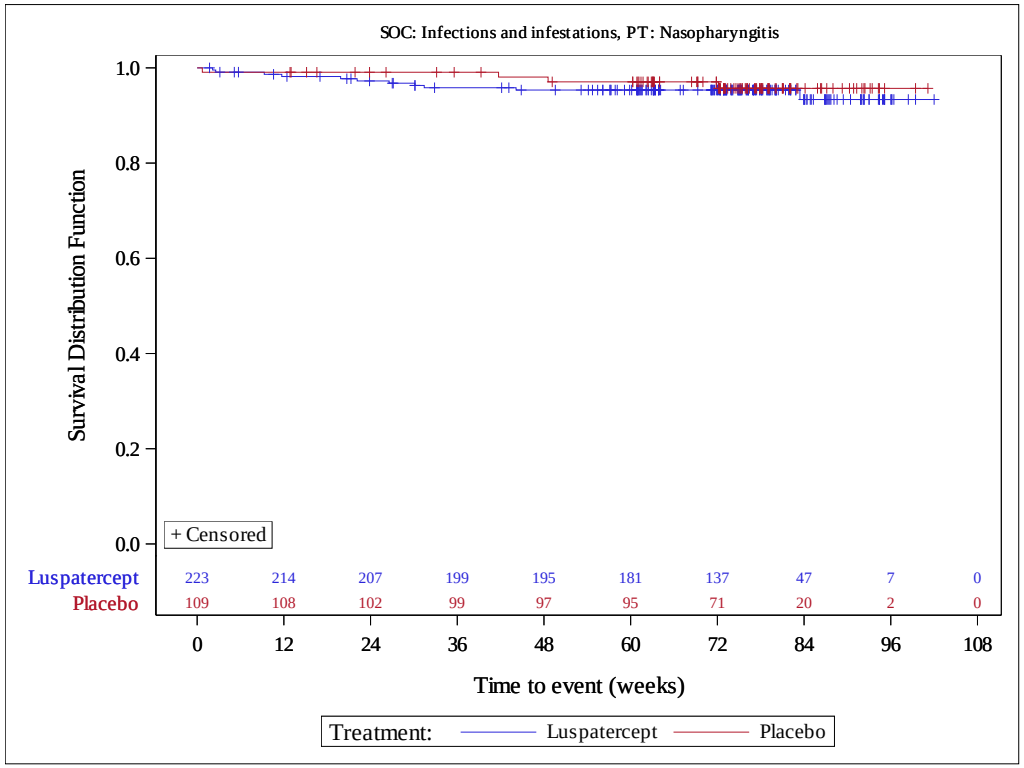
Celgene Corporation
Study ACE-536-B-THAL-001 - (Database Cutoff Date: 05JAN2021)
Kaplan Meier Plot of Time to first frequent Adverse Event by SOC, PT up to unblinding (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Population



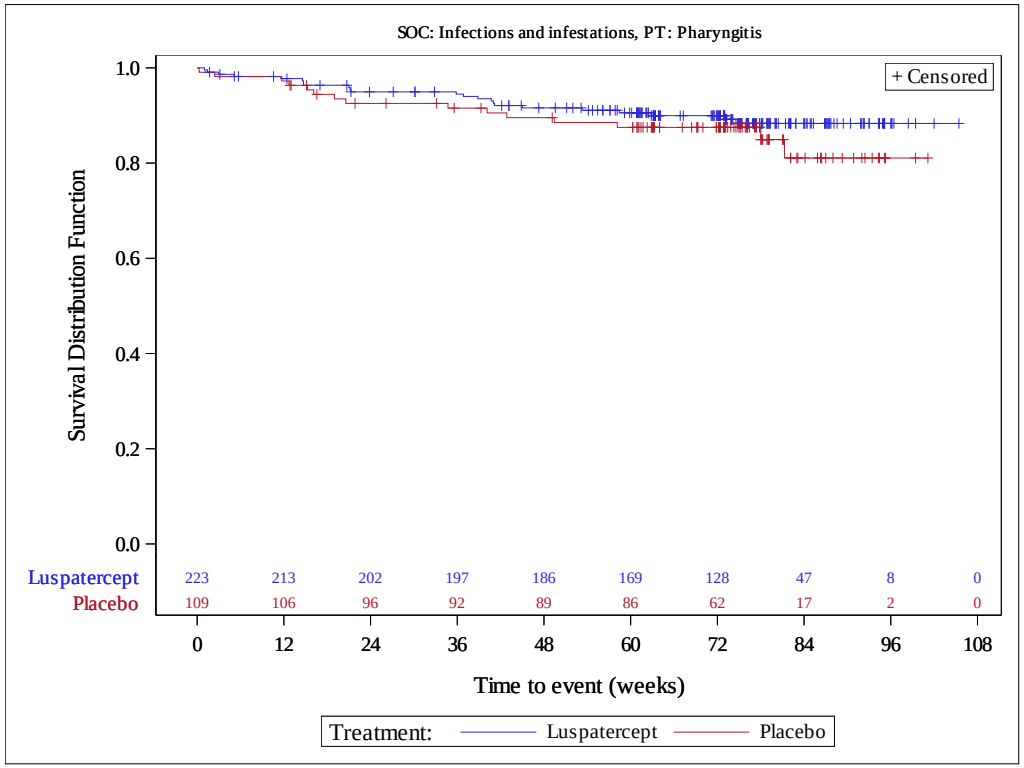
Celgene Corporation
Study ACE-536-B-THAL-001 - (Database Cutoff Date: 05JAN2021)
Kaplan Meier Plot of Time to first frequent Adverse Event by SOC, PT up to unblinding (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Population



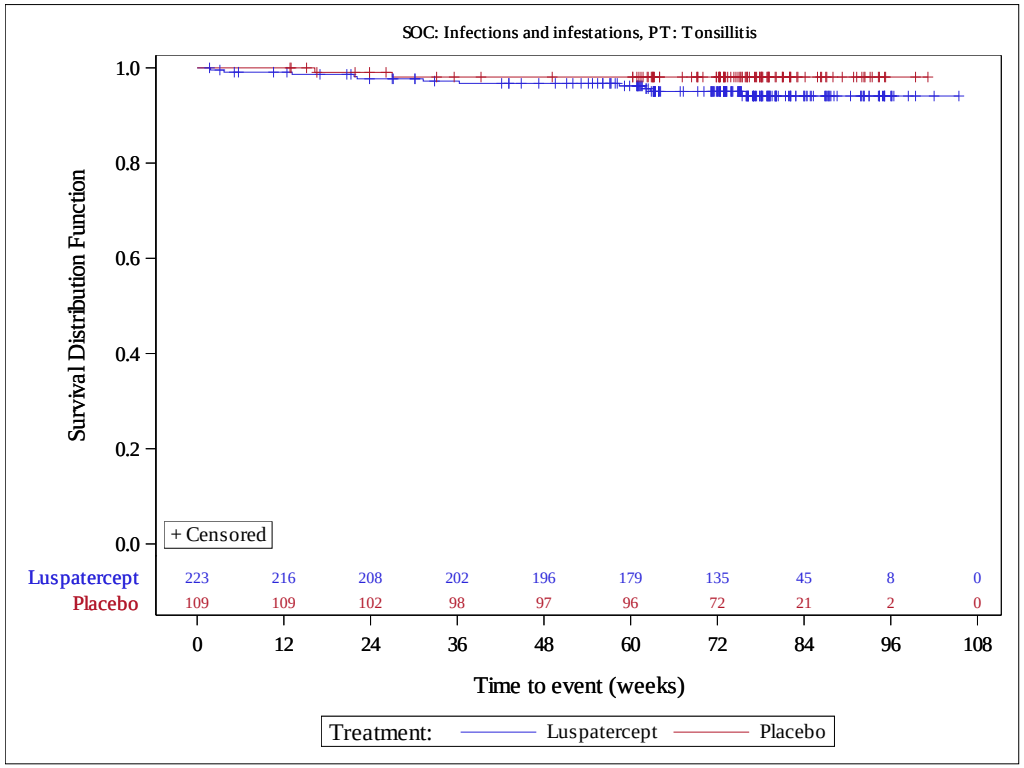
Celgene Corporation
Study ACE-536-B-THAL-001 - (Database Cutoff Date: 05JAN2021)
Kaplan Meier Plot of Time to first frequent Adverse Event by SOC, PT up to unblinding (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Population



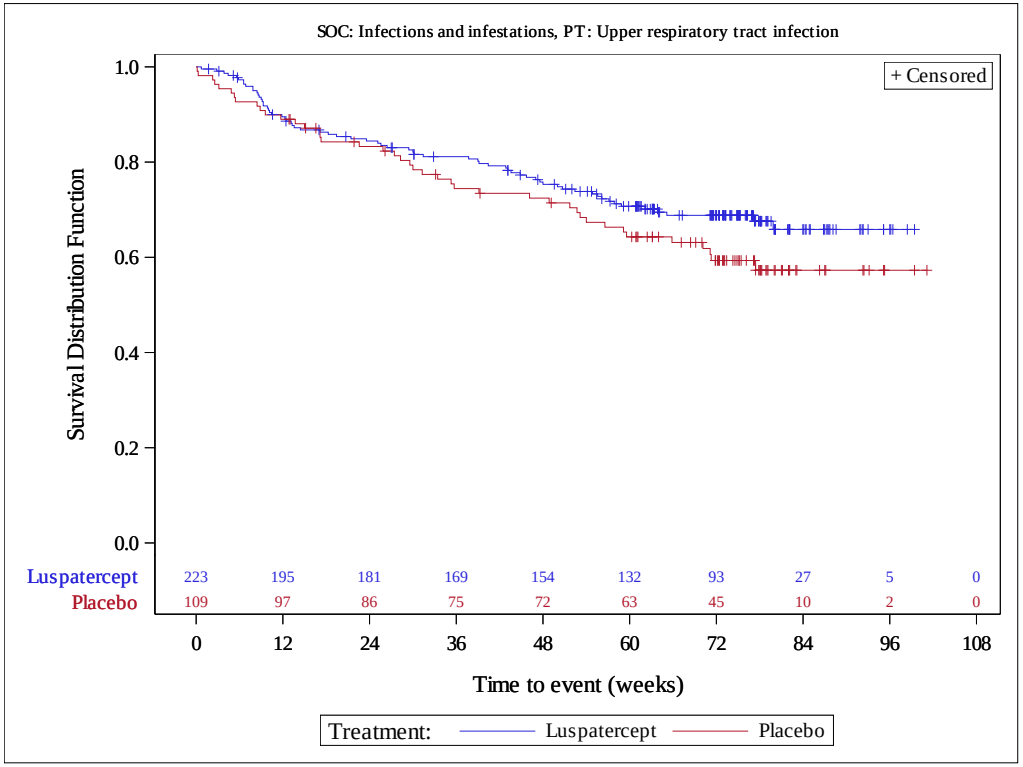
Celgene Corporation
Study ACE-536-B-THAL-001 - (Database Cutoff Date: 05JAN2021)
Kaplan Meier Plot of Time to first frequent Adverse Event by SOC, PT up to unblinding (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Population



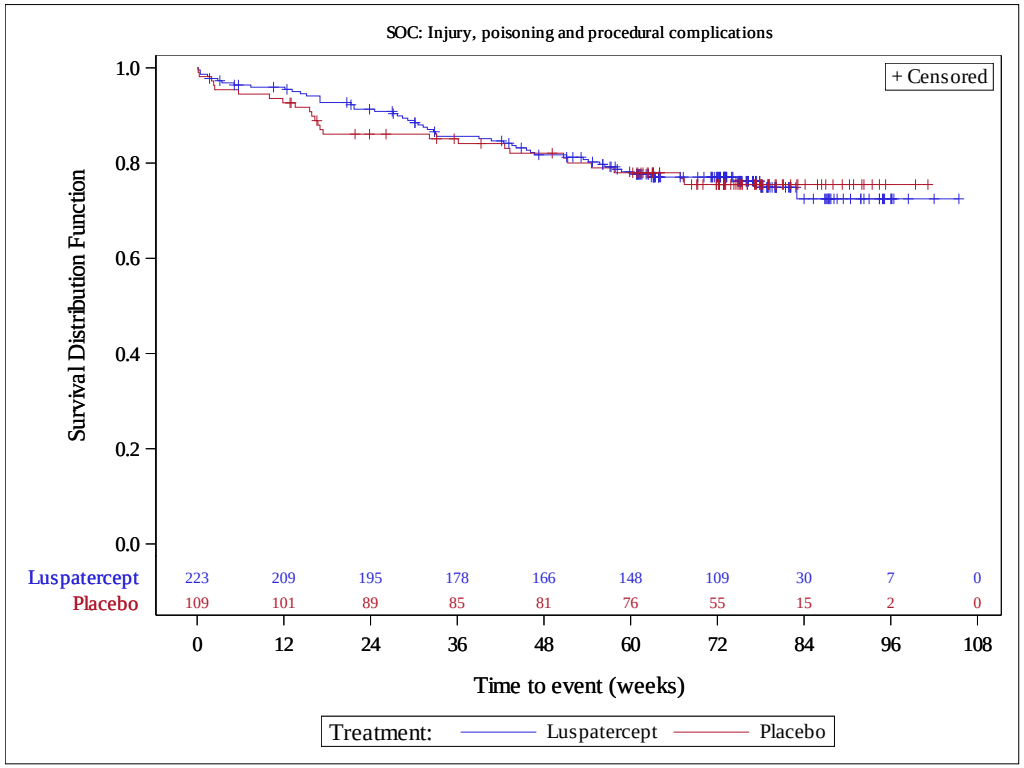
Celgene Corporation
Study ACE-536-B-THAL-001 - (Database Cutoff Date: 05JAN2021)
Kaplan Meier Plot of Time to first frequent Adverse Event by SOC, PT up to unblinding (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Population



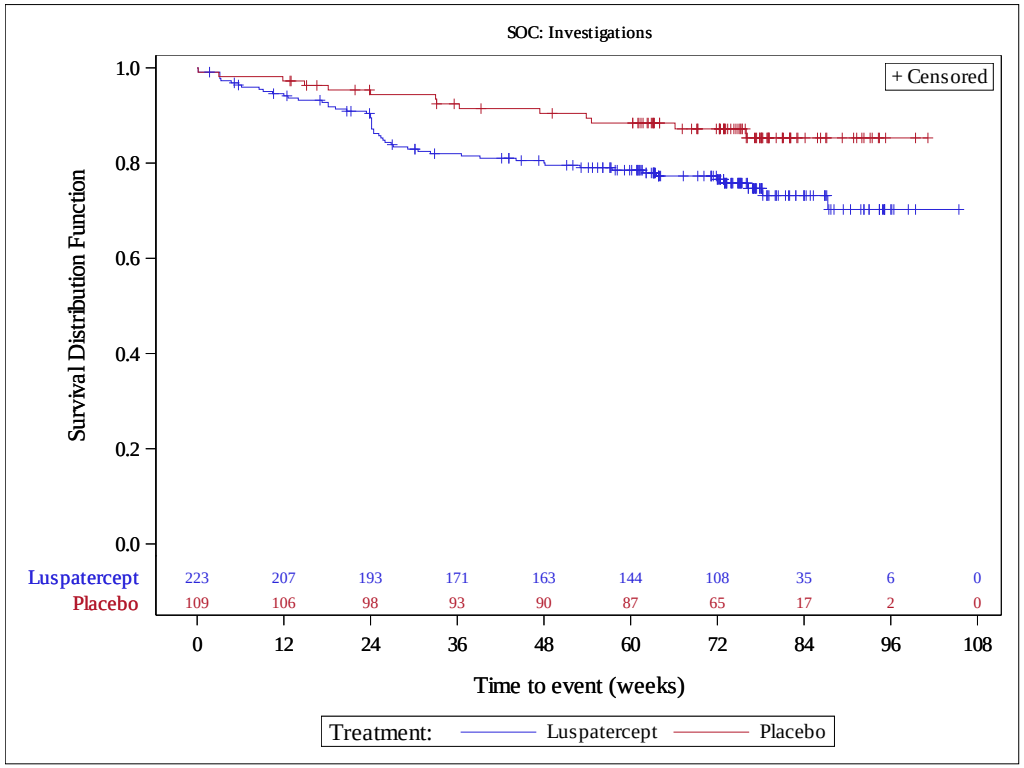
Celgene Corporation
Study ACE-536-B-THAL-001 - (Database Cutoff Date: 05JAN2021)
Kaplan Meier Plot of Time to first frequent Adverse Event by SOC, PT up to unblinding (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Population



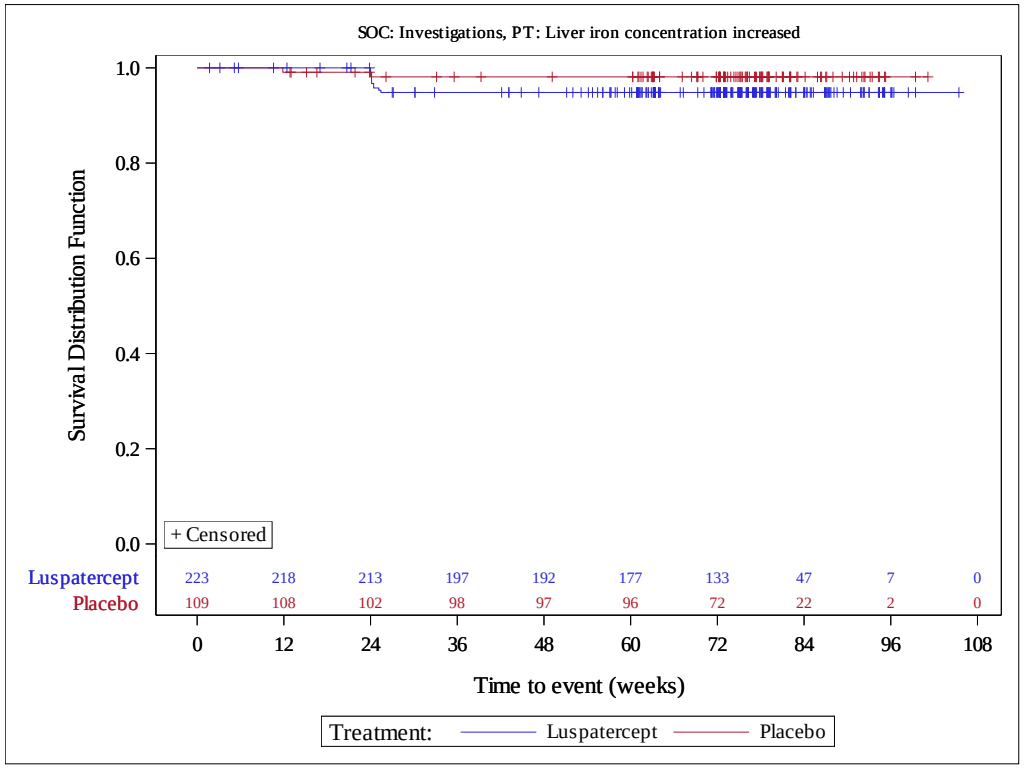
Celgene Corporation
Study ACE-536-B-THAL-001 - (Database Cutoff Date: 05JAN2021)
Kaplan Meier Plot of Time to first frequent Adverse Event by SOC, PT up to unblinding (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Population



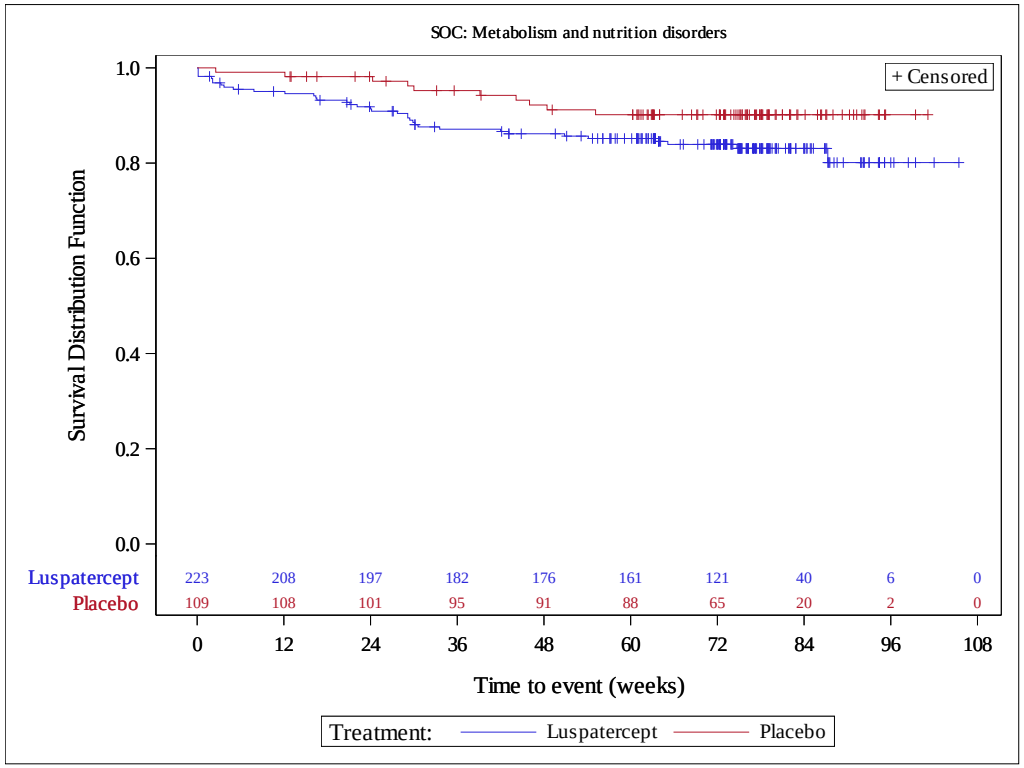
Celgene Corporation
Study ACE-536-B-THAL-001 - (Database Cutoff Date: 05JAN2021)
Kaplan Meier Plot of Time to first frequent Adverse Event by SOC, PT up to unblinding (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Population



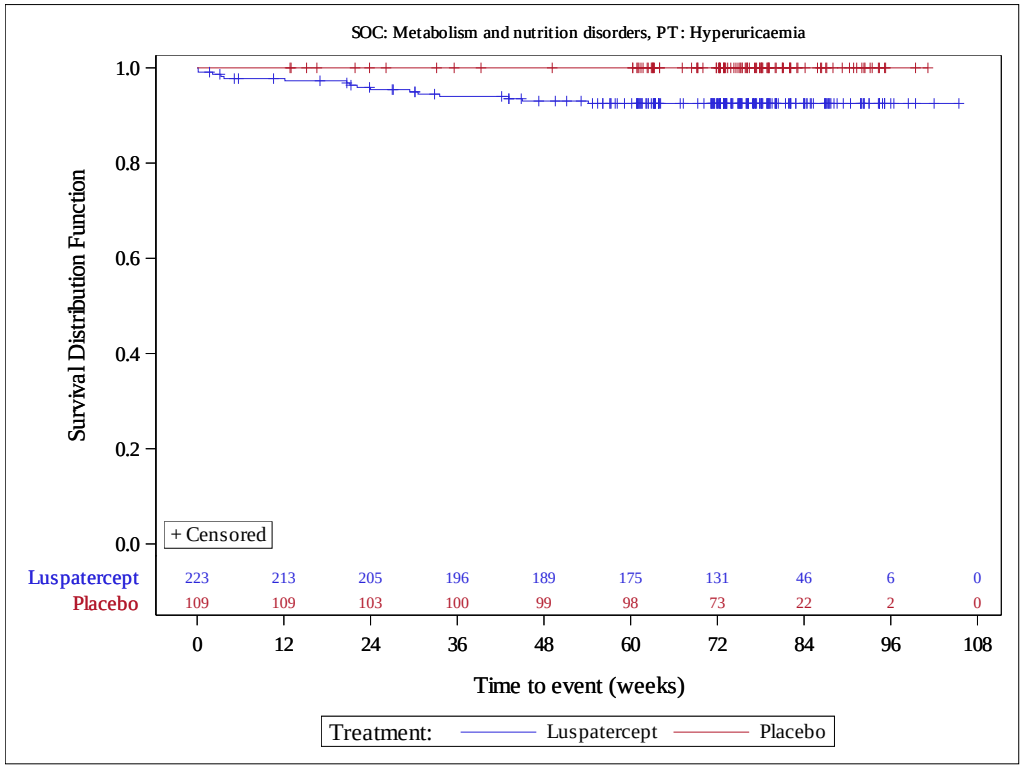
Celgene Corporation
Study ACE-536-B-THAL-001 - (Database Cutoff Date: 05JAN2021)
Kaplan Meier Plot of Time to first frequent Adverse Event by SOC, PT up to unblinding (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Population



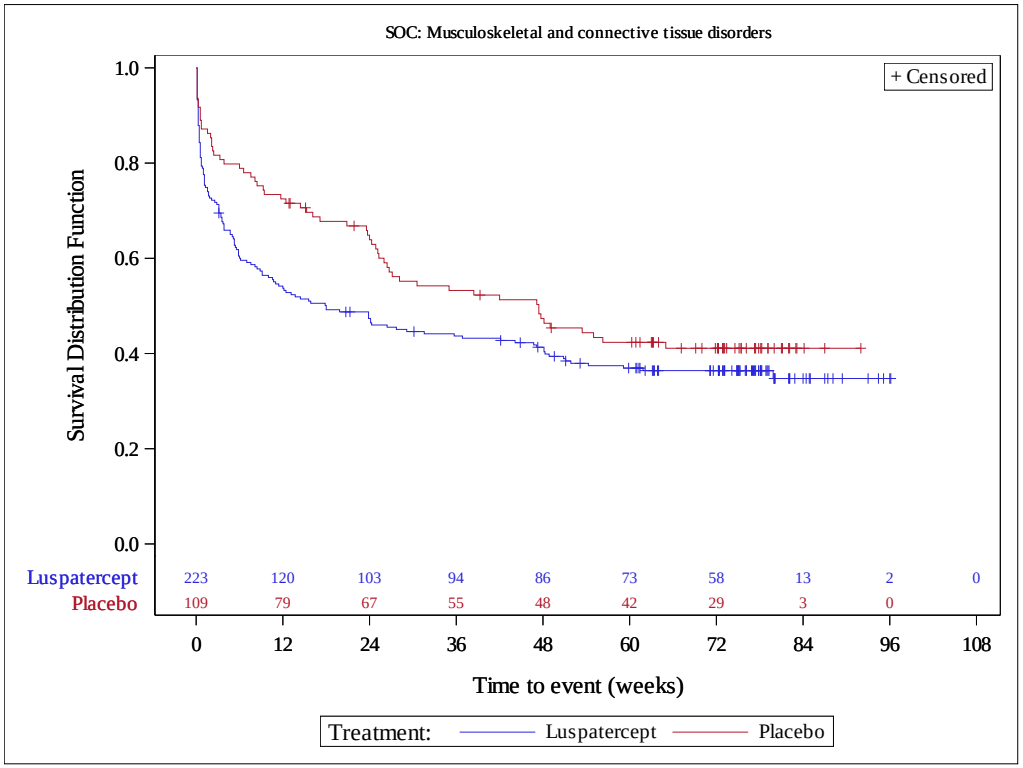
Celgene Corporation
Study ACE-536-B-THAL-001 - (Database Cutoff Date: 05JAN2021)
Kaplan Meier Plot of Time to first frequent Adverse Event by SOC, PT up to unblinding (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Population



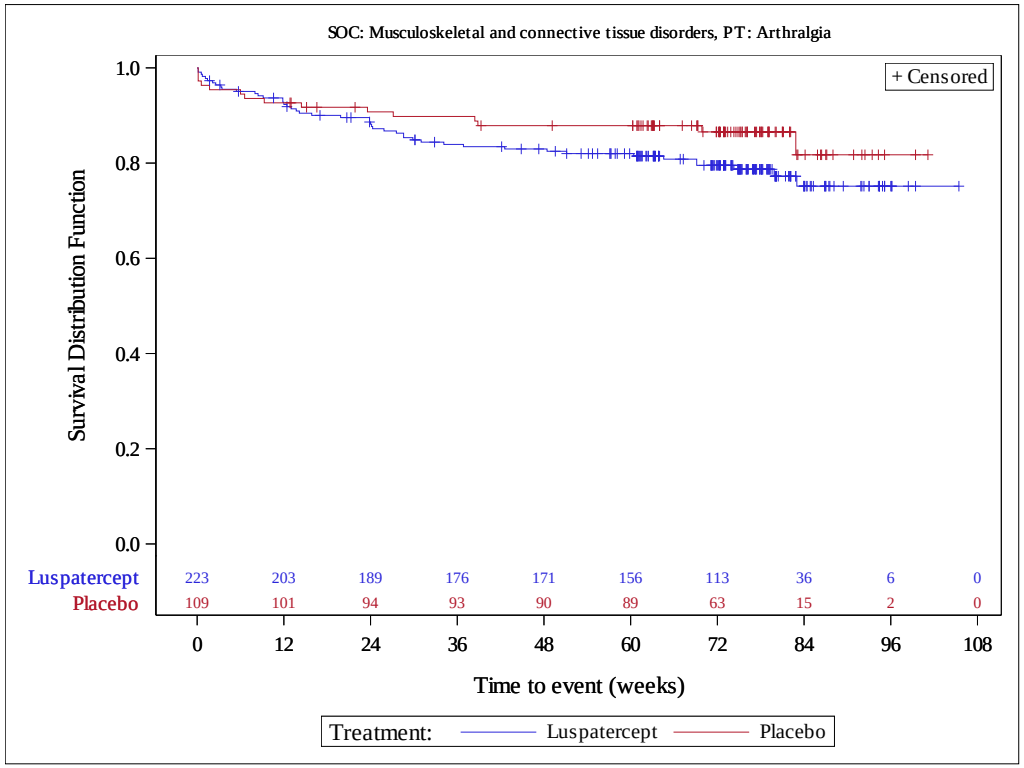
Celgene Corporation
Study ACE-536-B-THAL-001 - (Database Cutoff Date: 05JAN2021)
Kaplan Meier Plot of Time to first frequent Adverse Event by SOC, PT up to unblinding (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Population



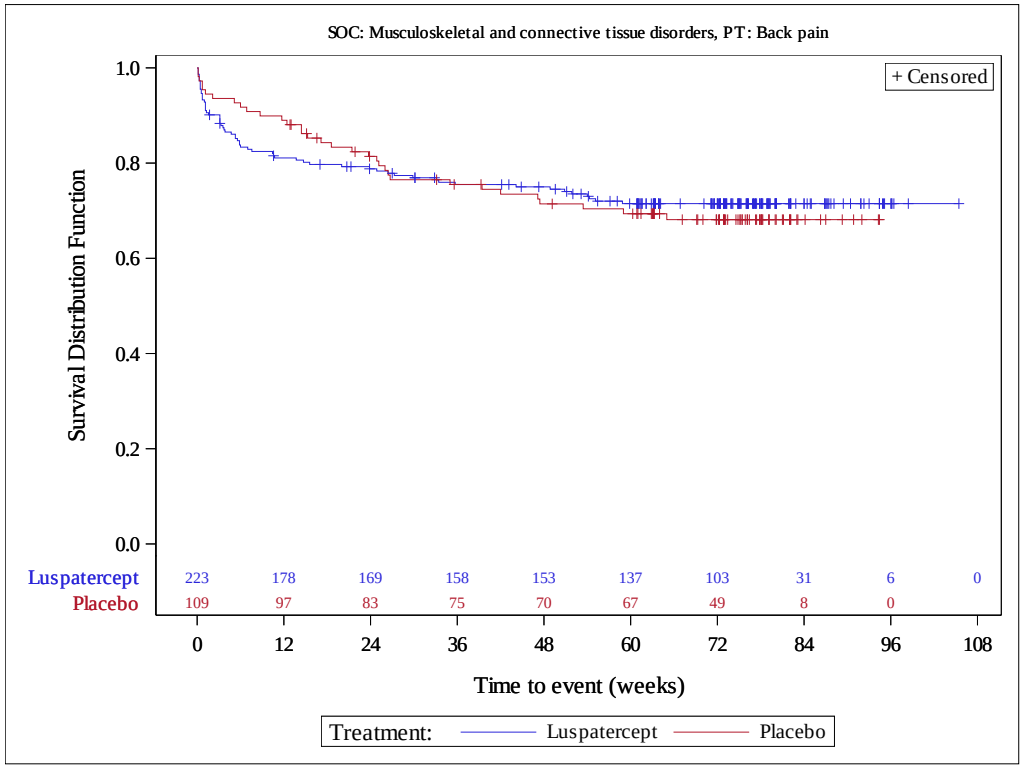
Celgene Corporation
Study ACE-536-B-THAL-001 - (Database Cutoff Date: 05JAN2021)
Kaplan Meier Plot of Time to first frequent Adverse Event by SOC, PT up to unblinding (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Population



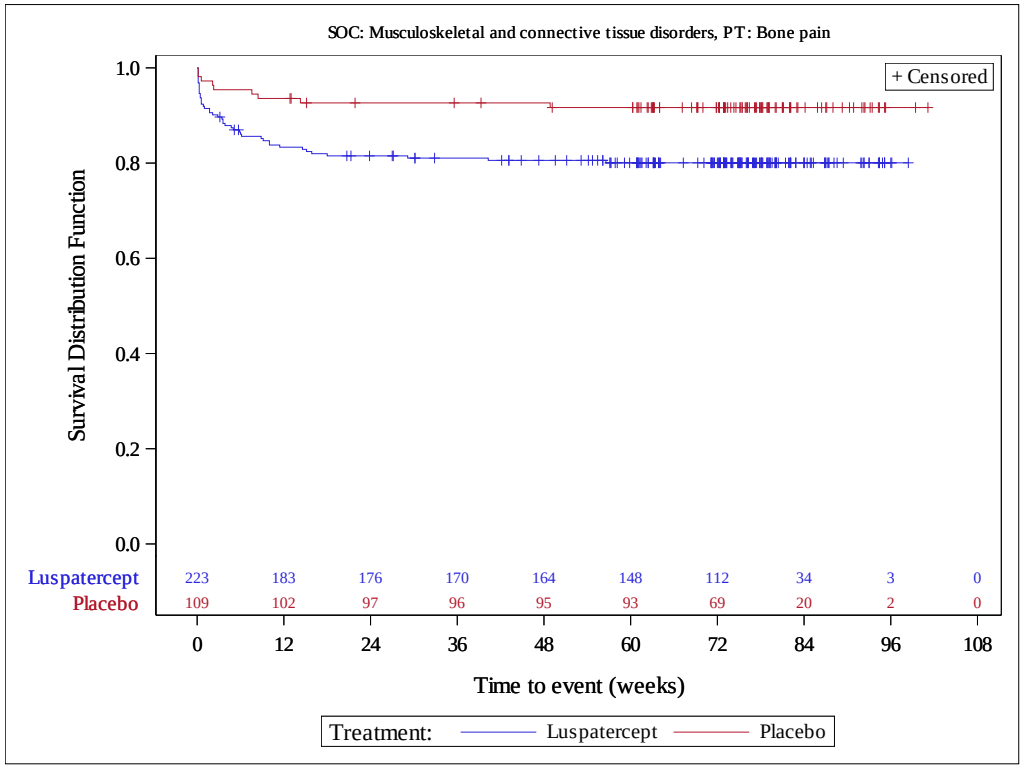
Celgene Corporation
Study ACE-536-B-THAL-001 - (Database Cutoff Date: 05JAN2021)
Kaplan Meier Plot of Time to first frequent Adverse Event by SOC, PT up to unblinding (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Population



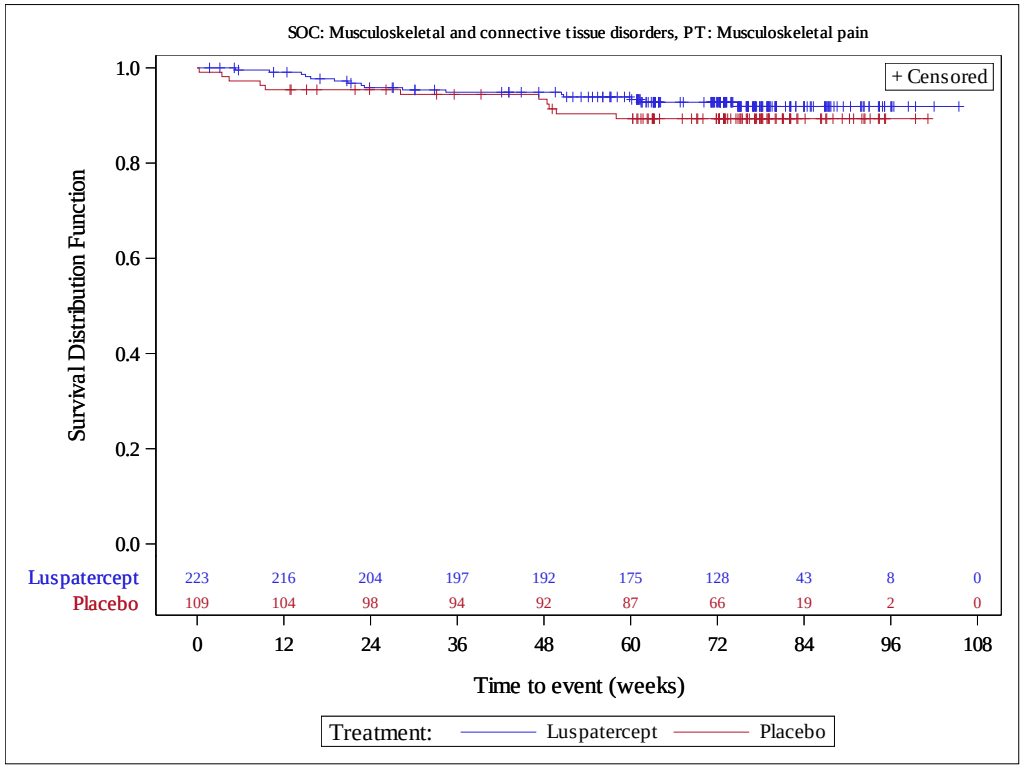
Celgene Corporation
Study ACE-536-B-THAL-001 - (Database Cutoff Date: 05JAN2021)
Kaplan Meier Plot of Time to first frequent Adverse Event by SOC, PT up to unblinding (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Population



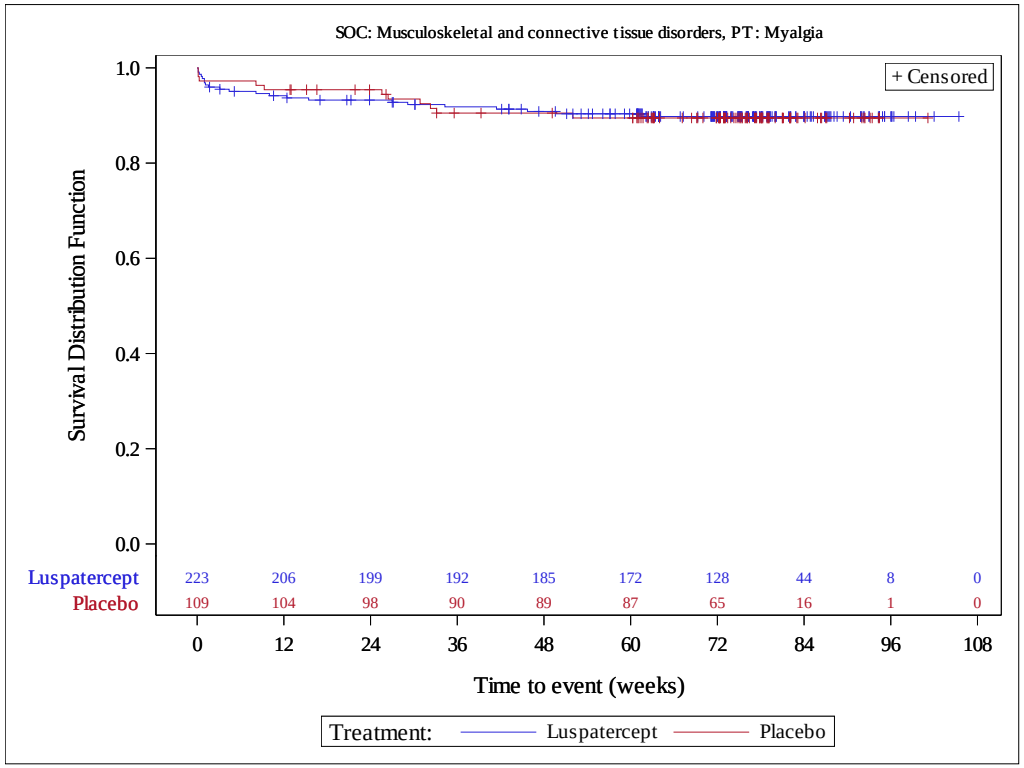
Celgene Corporation
Study ACE-536-B-THAL-001 - (Database Cutoff Date: 05JAN2021)
Kaplan Meier Plot of Time to first frequent Adverse Event by SOC, PT up to unblinding (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Population



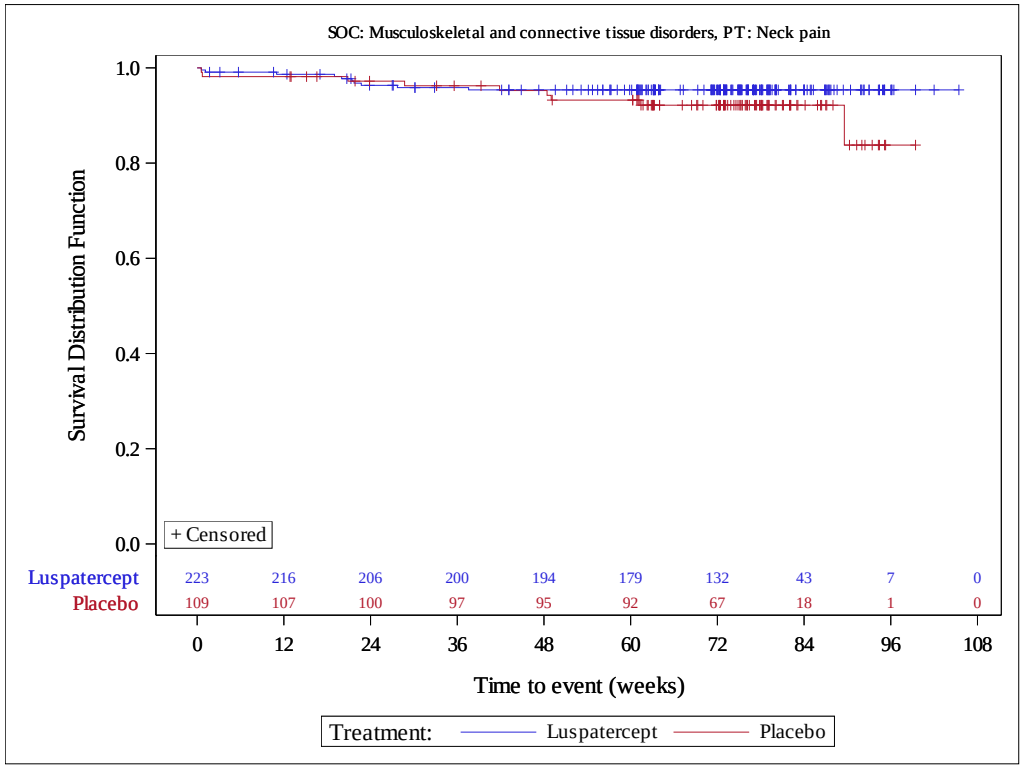
Celgene Corporation
Study ACE-536-B-THAL-001 - (Database Cutoff Date: 05JAN2021)
Kaplan Meier Plot of Time to first frequent Adverse Event by SOC, PT up to unblinding (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Population



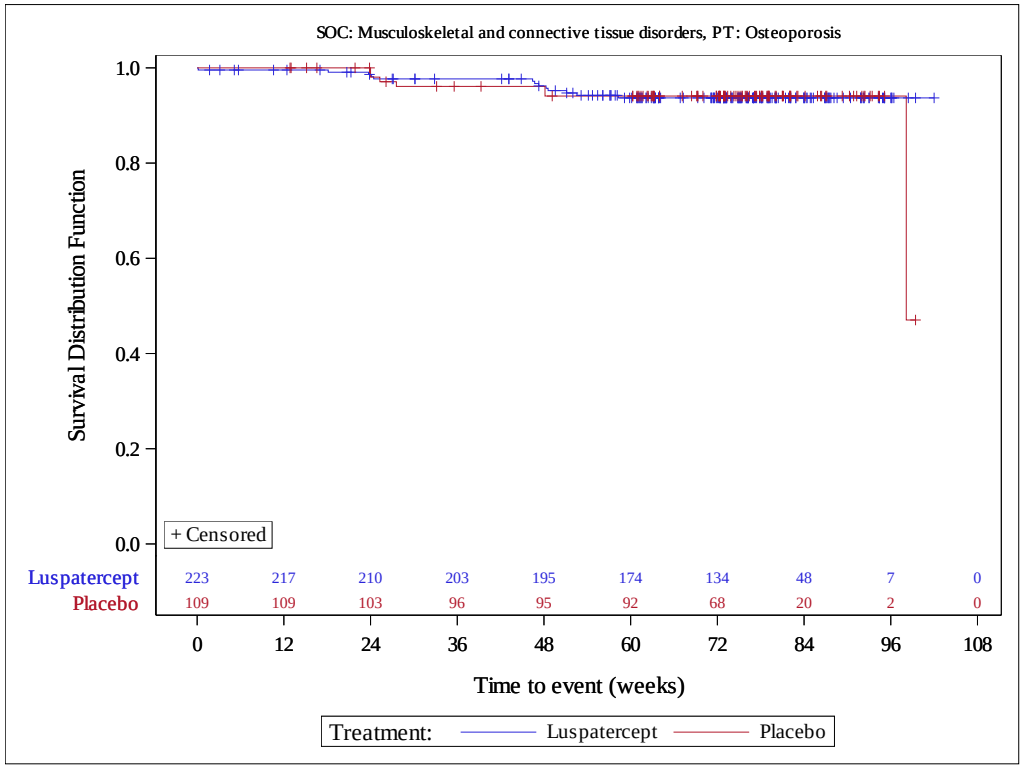
Celgene Corporation
Study ACE-536-B-THAL-001 - (Database Cutoff Date: 05JAN2021)
Kaplan Meier Plot of Time to first frequent Adverse Event by SOC, PT up to unblinding (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Population



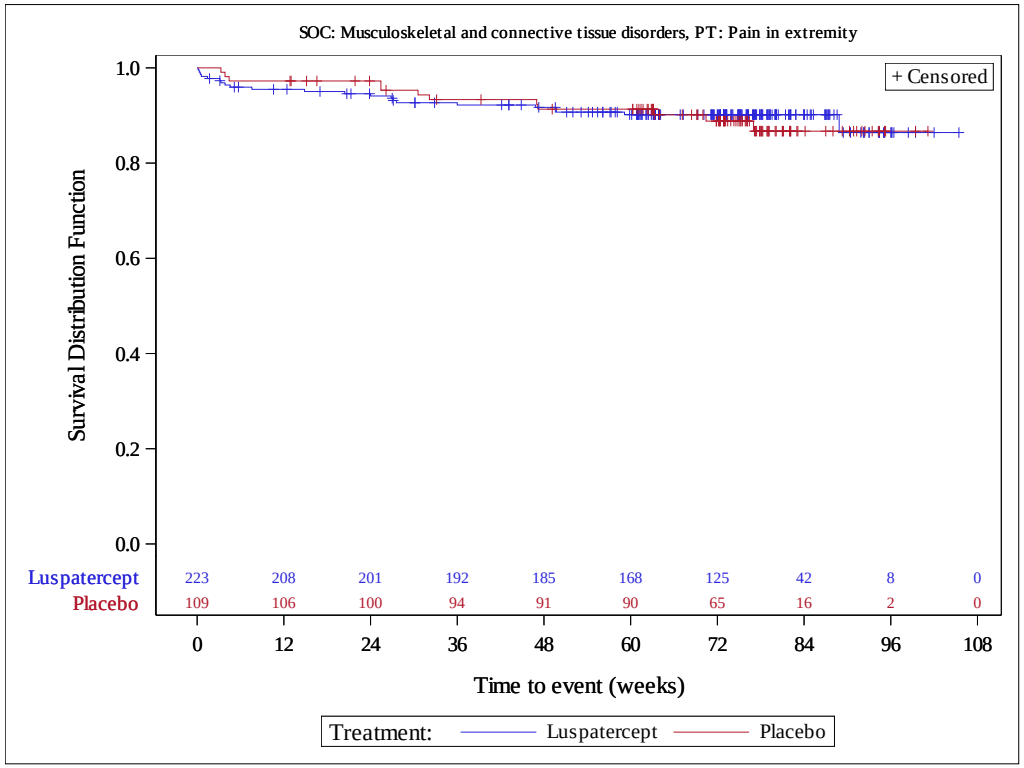
Celgene Corporation
Study ACE-536-B-THAL-001 - (Database Cutoff Date: 05JAN2021)
Kaplan Meier Plot of Time to first frequent Adverse Event by SOC, PT up to unblinding (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Population



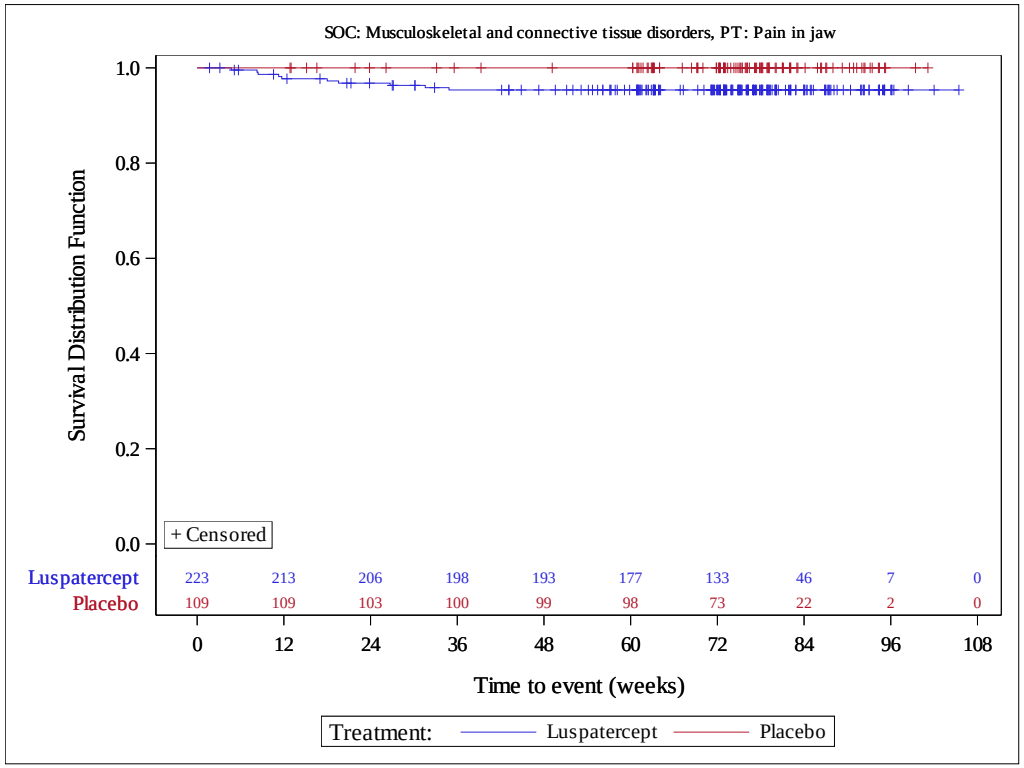
Celgene Corporation
Study ACE-536-B-THAL-001 - (Database Cutoff Date: 05JAN2021)
Kaplan Meier Plot of Time to first frequent Adverse Event by SOC, PT up to unblinding (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Population



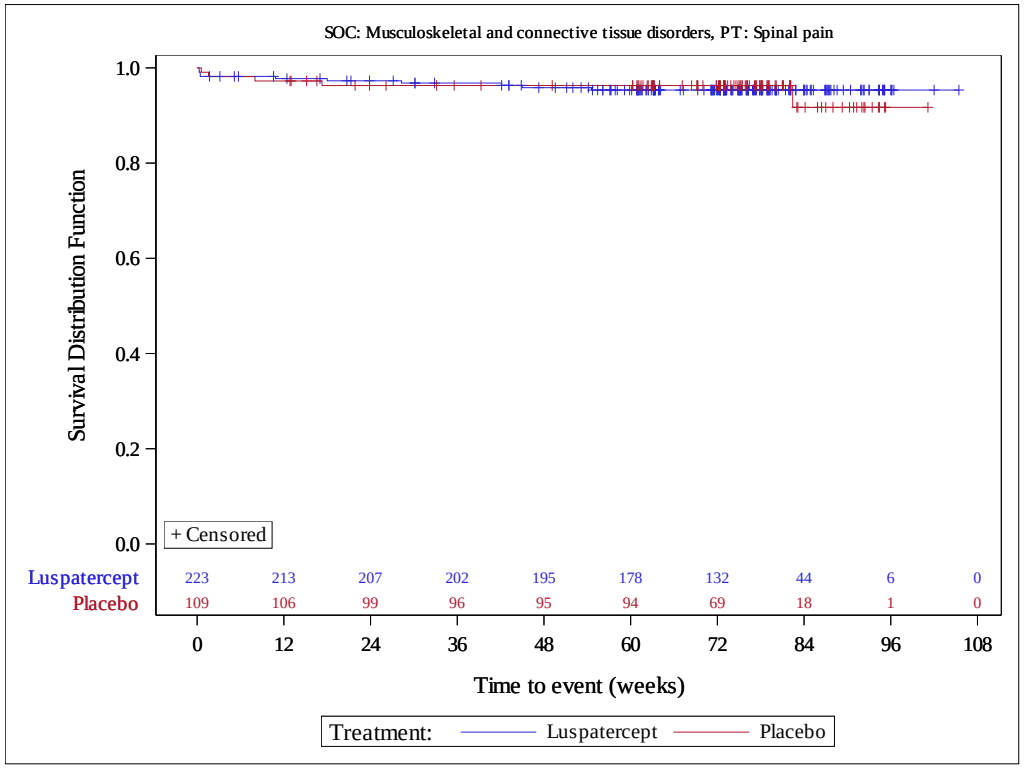
Celgene Corporation
Study ACE-536-B-THAL-001 - (Database Cutoff Date: 05JAN2021)
Kaplan Meier Plot of Time to first frequent Adverse Event by SOC, PT up to unblinding (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Population



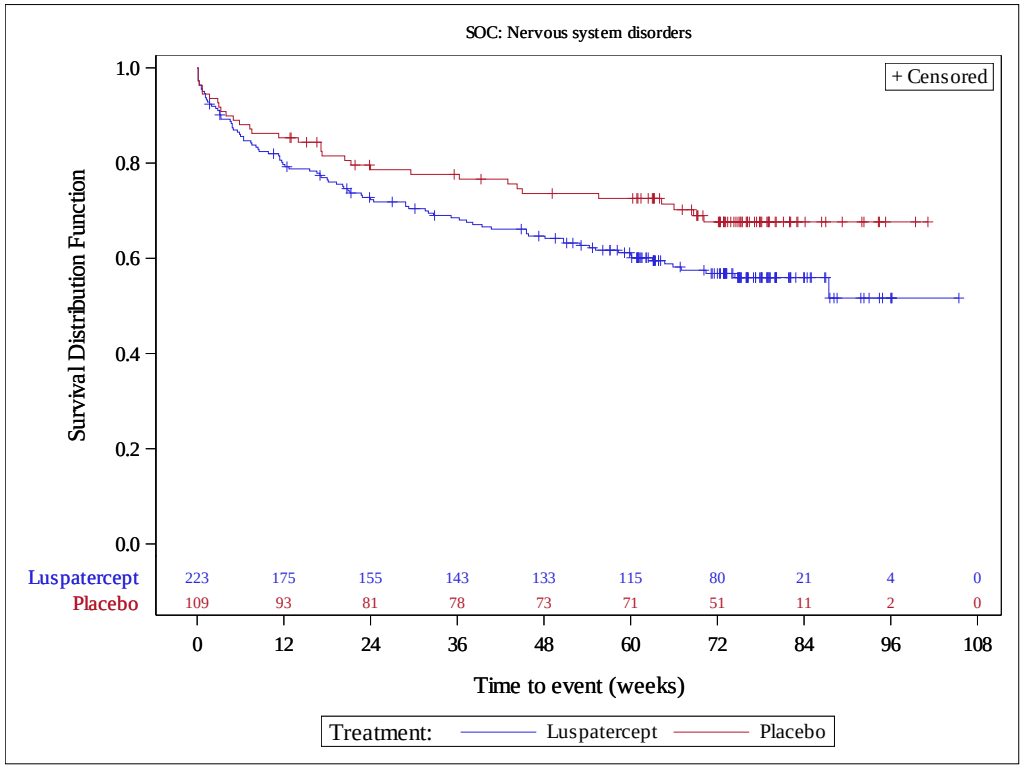
Celgene Corporation
Study ACE-536-B-THAL-001 - (Database Cutoff Date: 05JAN2021)
Kaplan Meier Plot of Time to first frequent Adverse Event by SOC, PT up to unblinding (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Population



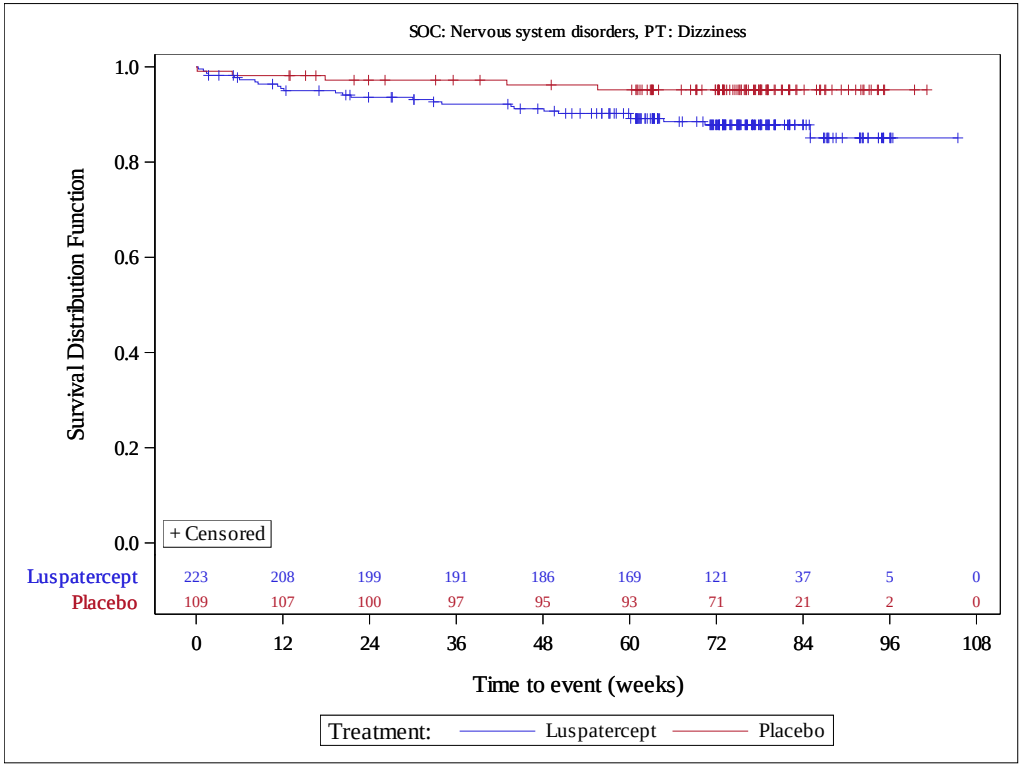
Celgene Corporation
Study ACE-536-B-THAL-001 - (Database Cutoff Date: 05JAN2021)
Kaplan Meier Plot of Time to first frequent Adverse Event by SOC, PT up to unblinding (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Population



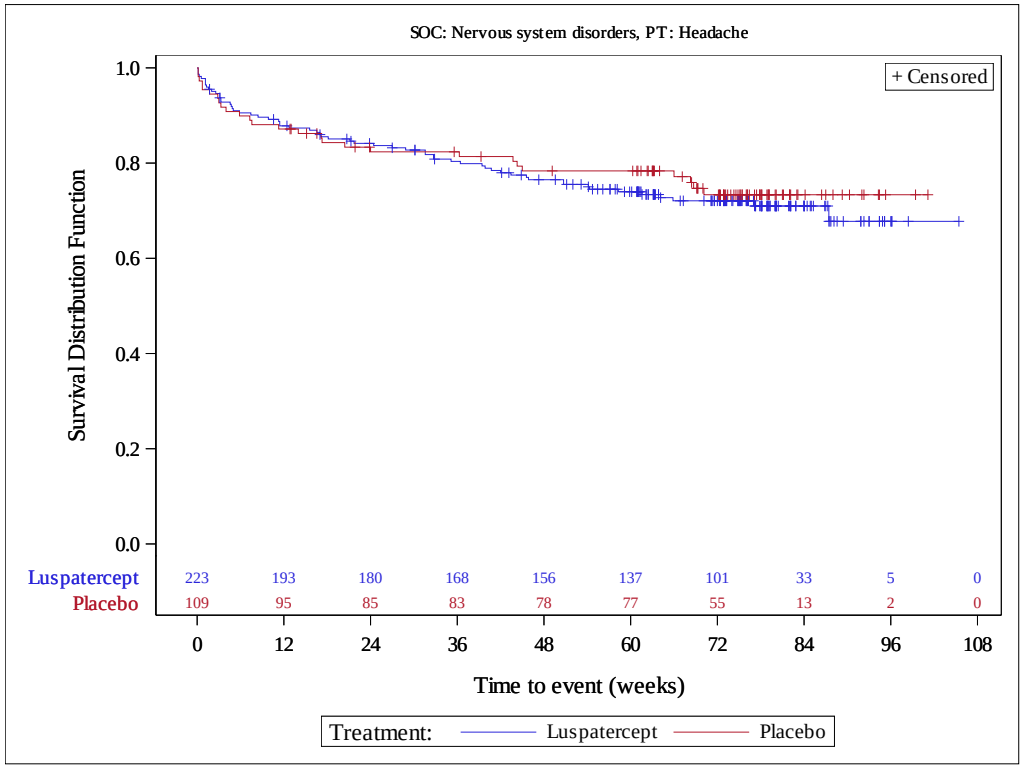
Celgene Corporation
Study ACE-536-B-THAL-001 - (Database Cutoff Date: 05JAN2021)
Kaplan Meier Plot of Time to first frequent Adverse Event by SOC, PT up to unblinding (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Population



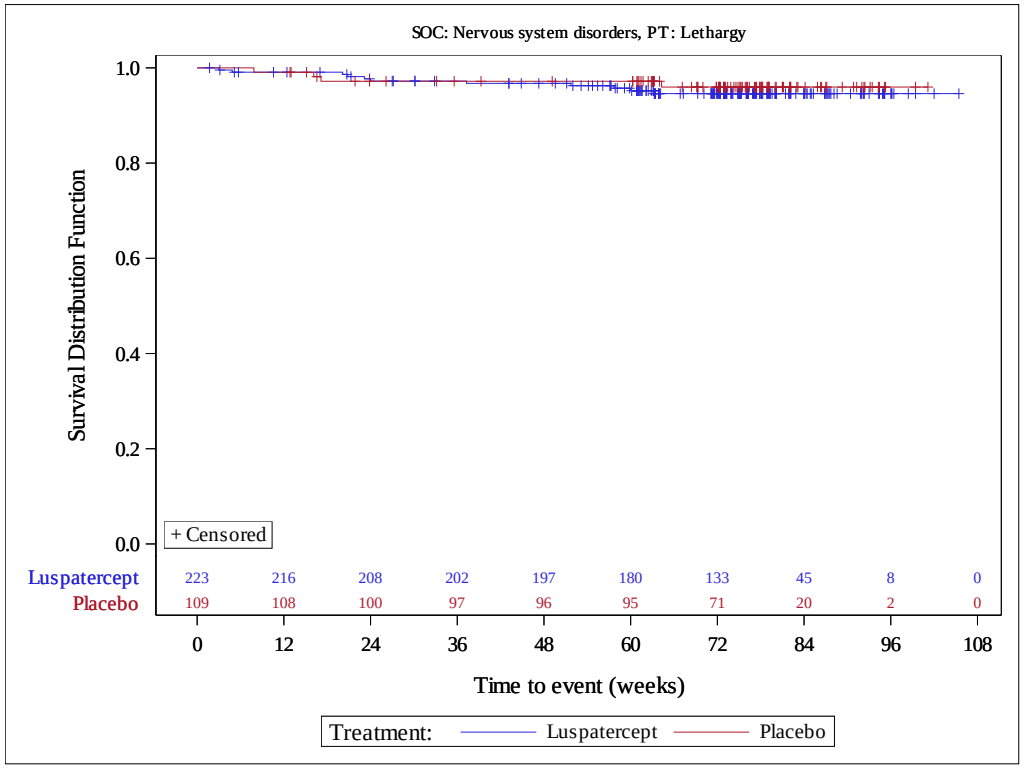
Celgene Corporation
Study ACE-536-B-THAL-001 - (Database Cutoff Date: 05JAN2021)
Kaplan Meier Plot of Time to first frequent Adverse Event by SOC, PT up to unblinding (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Population



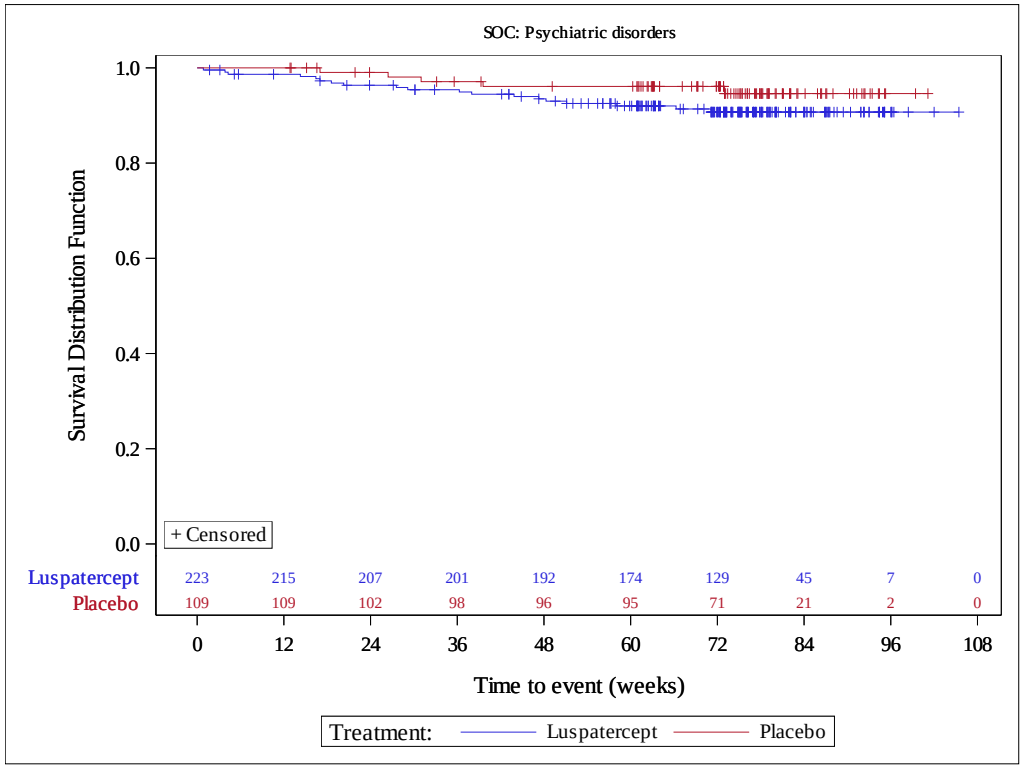
Celgene Corporation
Study ACE-536-B-THAL-001 - (Database Cutoff Date: 05JAN2021)
Kaplan Meier Plot of Time to first frequent Adverse Event by SOC, PT up to unblinding (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Population



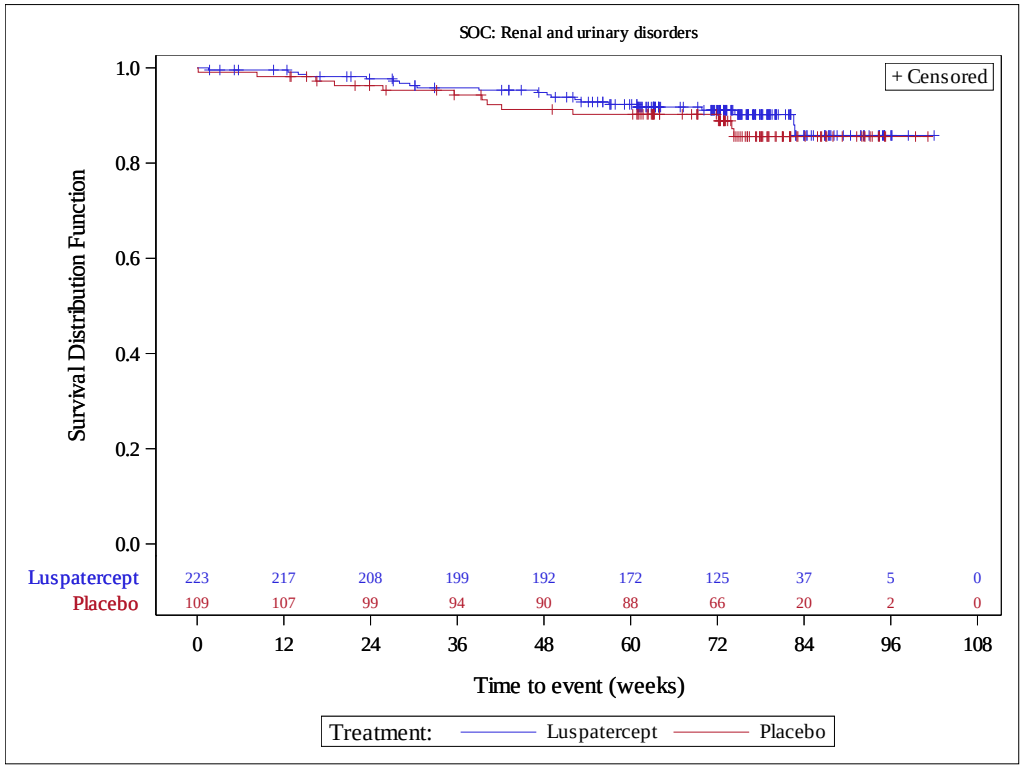
Celgene Corporation
Study ACE-536-B-THAL-001 - (Database Cutoff Date: 05JAN2021)
Kaplan Meier Plot of Time to first frequent Adverse Event by SOC, PT up to unblinding (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Population



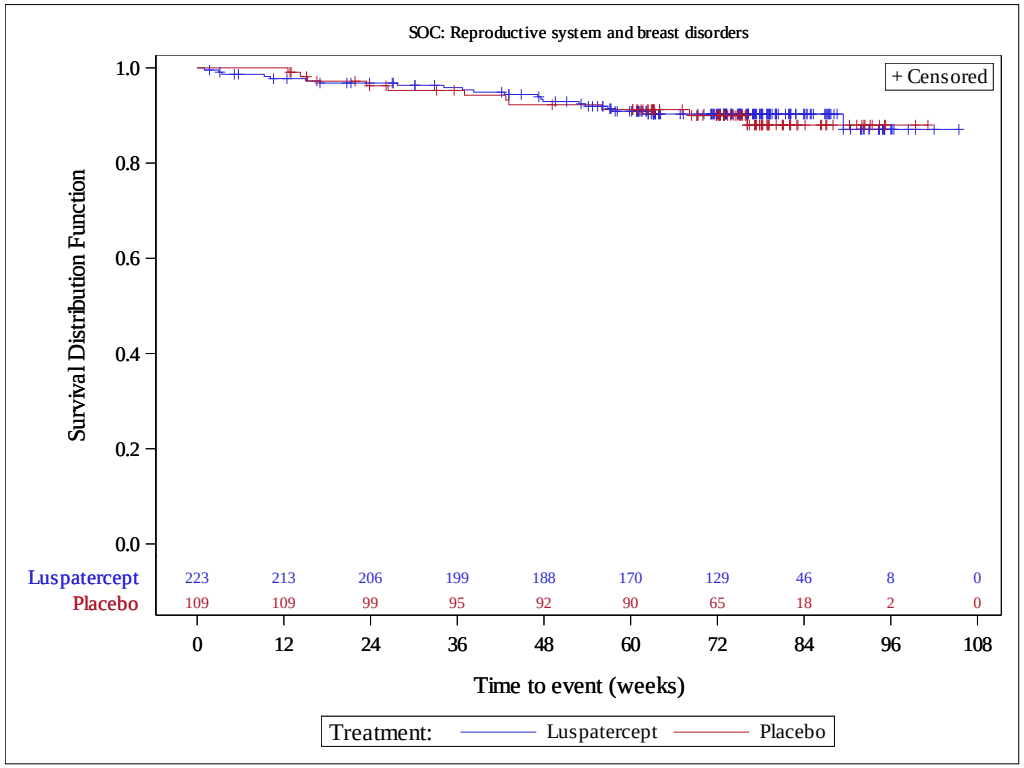
Celgene Corporation
Study ACE-536-B-THAL-001 - (Database Cutoff Date: 05JAN2021)
Kaplan Meier Plot of Time to first frequent Adverse Event by SOC, PT up to unblinding (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Population



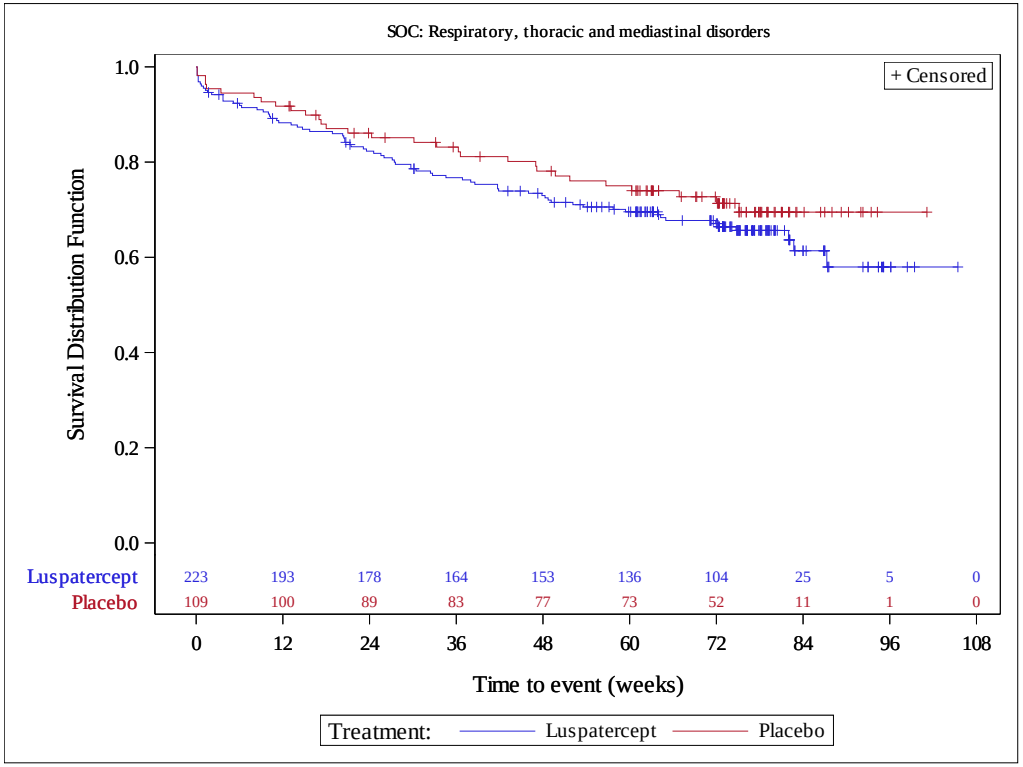
Celgene Corporation
Study ACE-536-B-THAL-001 - (Database Cutoff Date: 05JAN2021)
Kaplan Meier Plot of Time to first frequent Adverse Event by SOC, PT up to unblinding (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Population



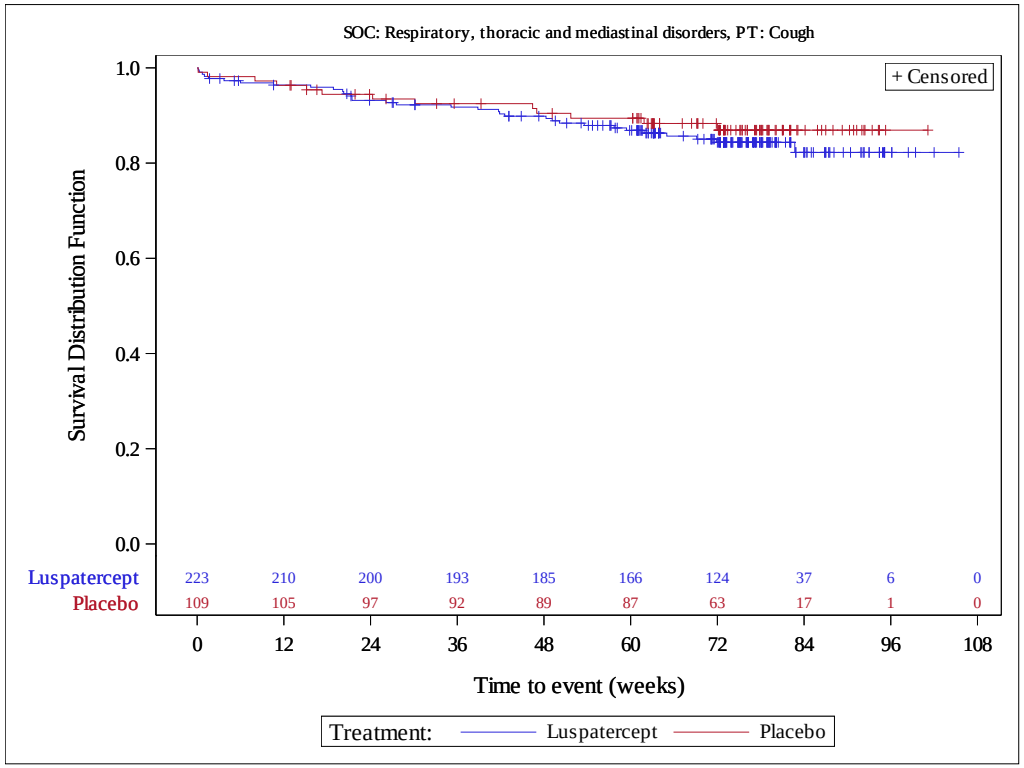
Celgene Corporation
Study ACE-536-B-THAL-001 - (Database Cutoff Date: 05JAN2021)
Kaplan Meier Plot of Time to first frequent Adverse Event by SOC, PT up to unblinding (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Population



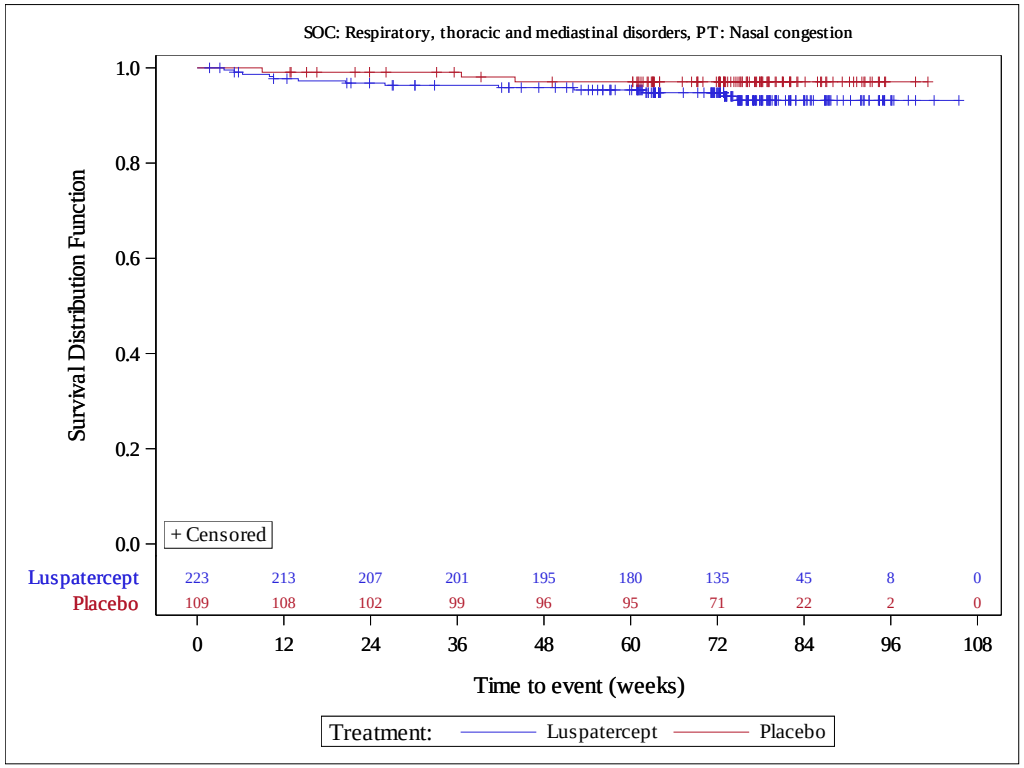
Celgene Corporation
Study ACE-536-B-THAL-001 - (Database Cutoff Date: 05JAN2021)
Kaplan Meier Plot of Time to first frequent Adverse Event by SOC, PT up to unblinding (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Population



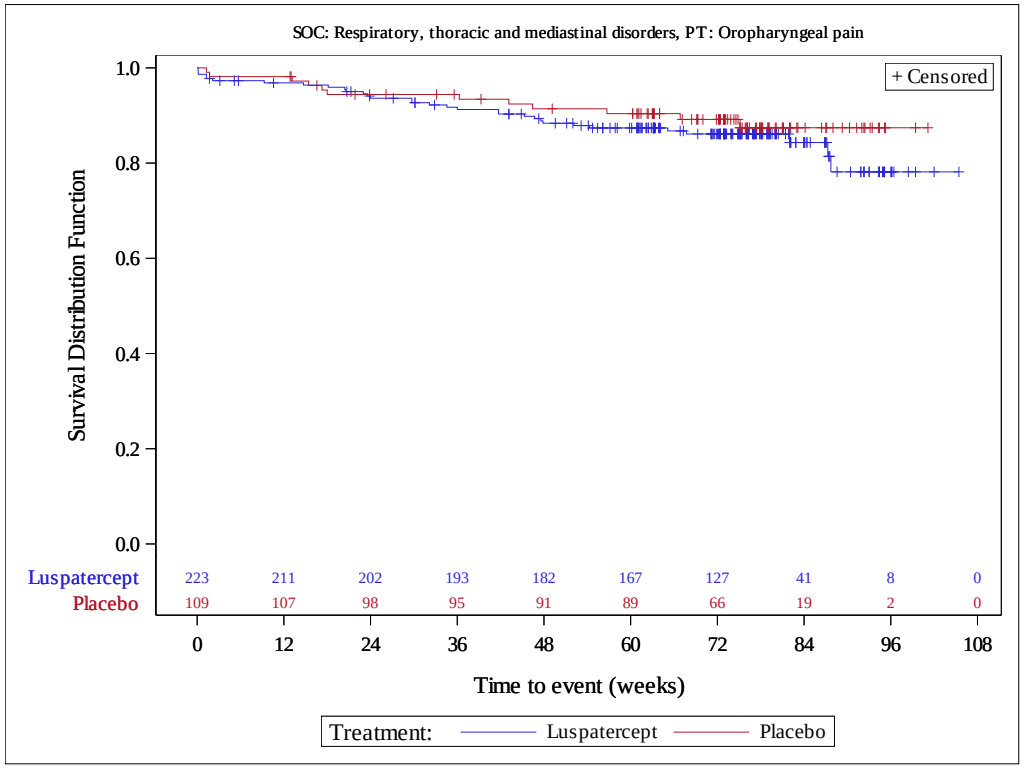
Celgene Corporation
Study ACE-536-B-THAL-001 - (Database Cutoff Date: 05JAN2021)
Kaplan Meier Plot of Time to first frequent Adverse Event by SOC, PT up to unblinding (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Population



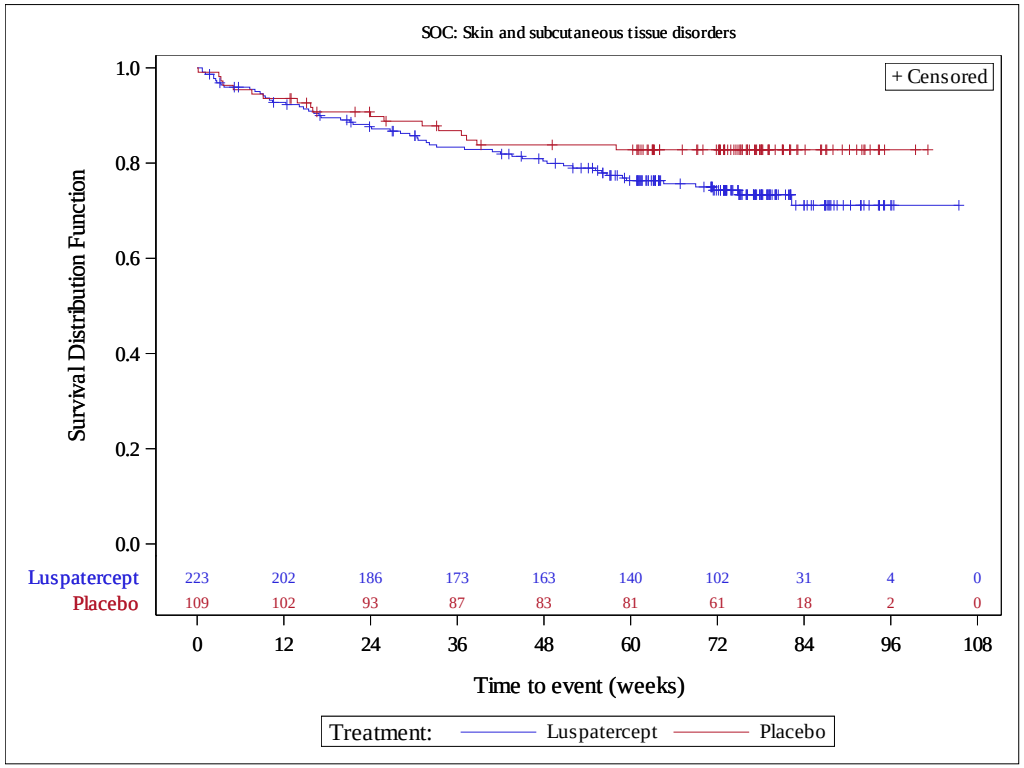
Celgene Corporation
Study ACE-536-B-THAL-001 - (Database Cutoff Date: 05JAN2021)
Kaplan Meier Plot of Time to first frequent Adverse Event by SOC, PT up to unblinding (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Population



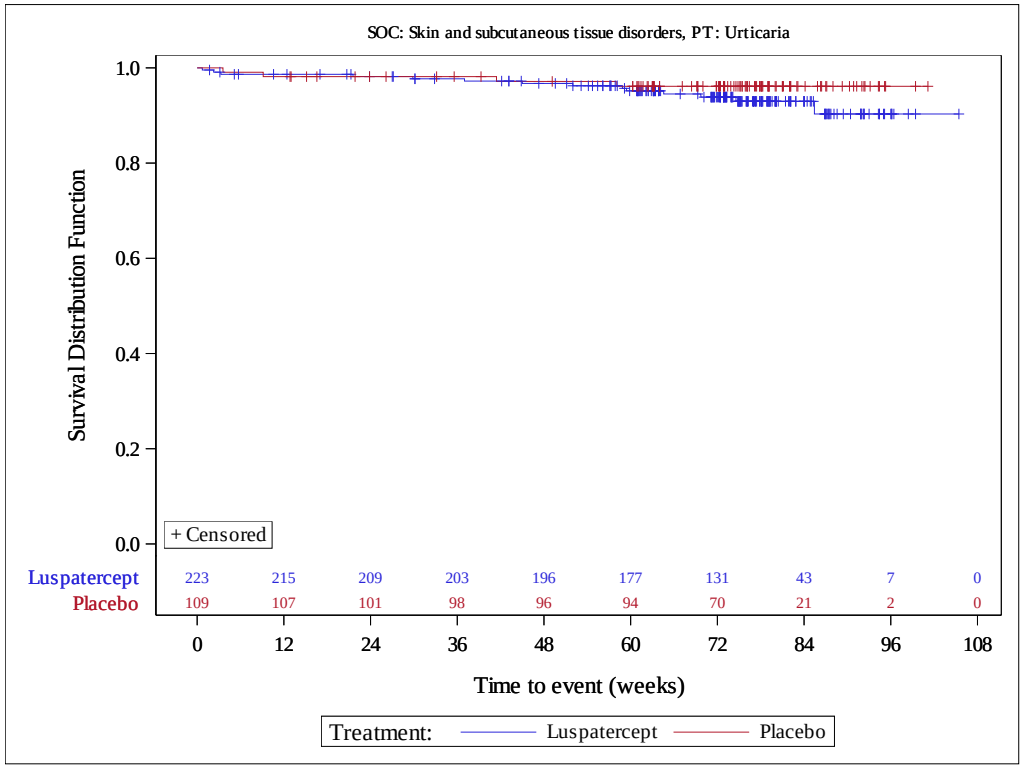
Celgene Corporation
Study ACE-536-B-THAL-001 - (Database Cutoff Date: 05JAN2021)
Kaplan Meier Plot of Time to first frequent Adverse Event by SOC, PT up to unblinding (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Population



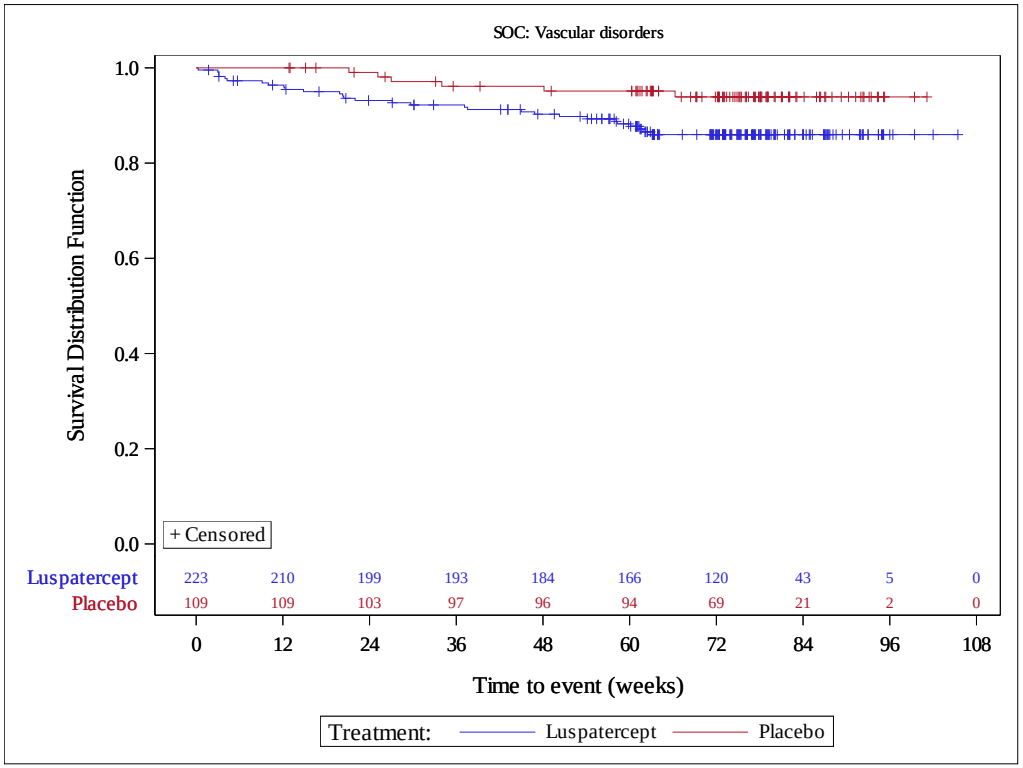
Celgene Corporation
Study ACE-536-B-THAL-001 - (Database Cutoff Date: 05JAN2021)
Kaplan Meier Plot of Time to first frequent Adverse Event by SOC, PT up to unblinding (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Population



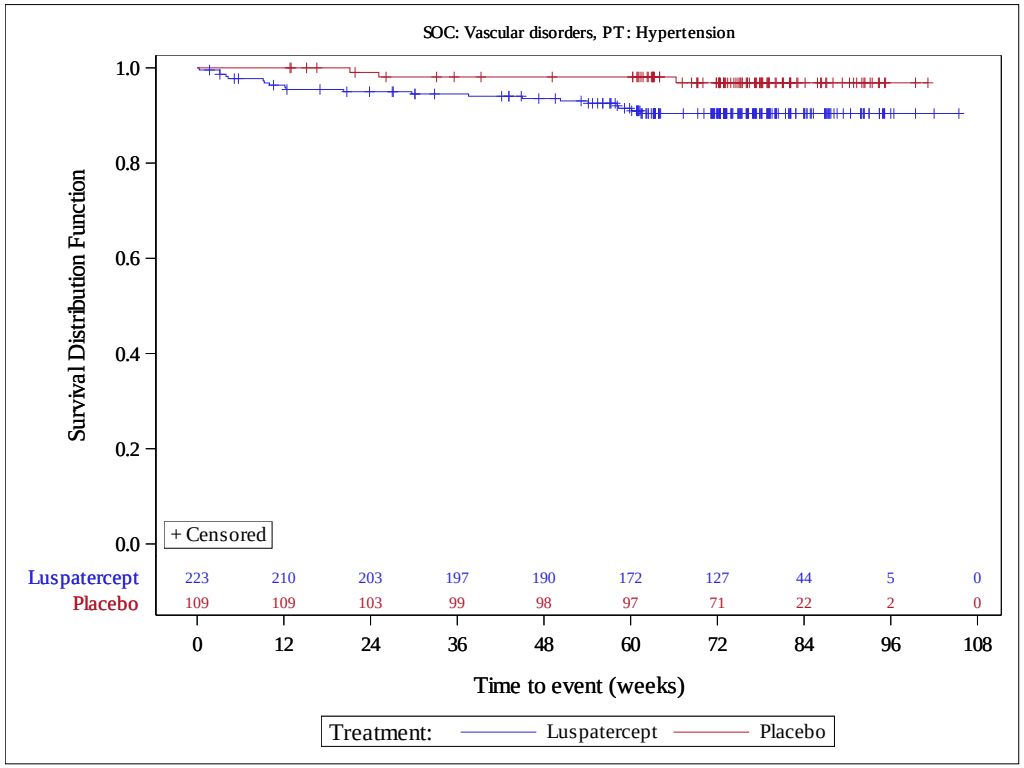
Celgene Corporation
Study ACE-536-B-THAL-001 - (Database Cutoff Date: 05JAN2021)
Kaplan Meier Plot of Time to first frequent Adverse Event by SOC, PT up to unblinding (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Population



Celgene Corporation
Study ACE-536-B-THAL-001 - (Database Cutoff Date: 05JAN2021)
Kaplan Meier Plot of Time to first frequent Adverse Event by SOC, PT up to unblinding (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Population



Celgene Corporation
Study ACE-536-B-THAL-001 - (Database Cutoff Date: 05JAN2021)
Kaplan Meier Plot of Time to first frequent Adverse Event by SOC, PT up to unblinding (incidence in either arm >= 10% or >=10 patients)
Safety Population

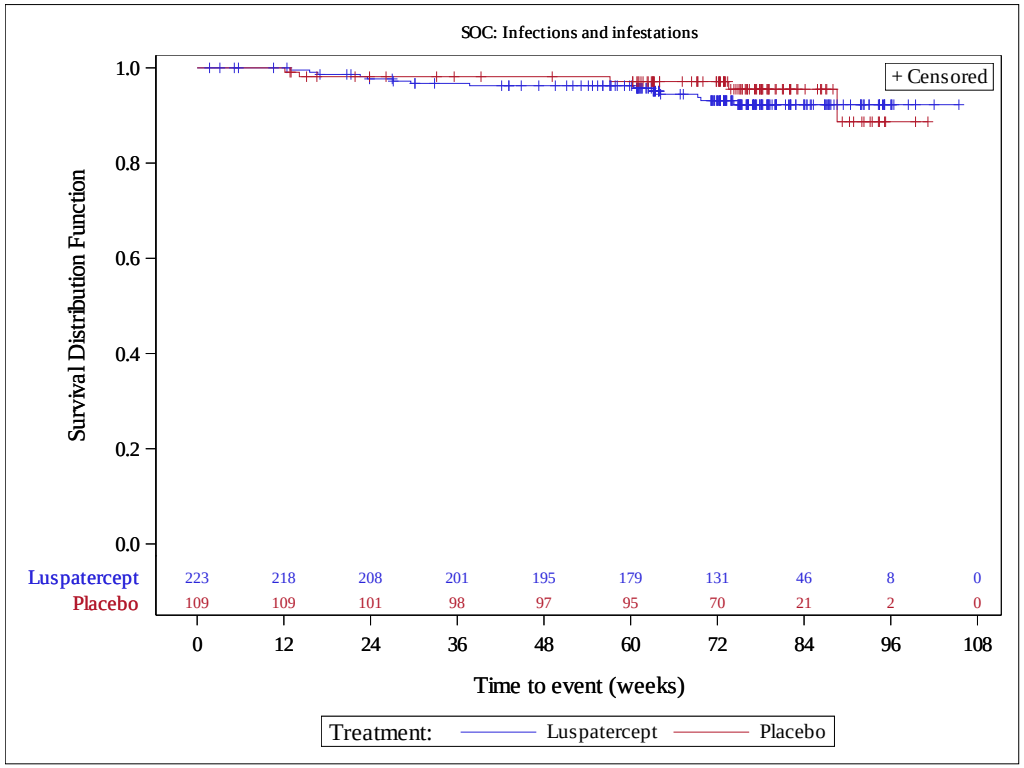


Celgene Corporation
Study ACE-536-B-THAL-001 - (Database Cutoff Date: 05JAN2021)
Time to first frequent Serious Adverse Event by SOC, PT up to unblinding (incidence in either arm >= 5% or >=10 patients)
Safety Population

SOC/PT		Luspatercept + BSC (N=223)	Placebo + BSC (N=109)
SOC: Infections and infestations	Number of subjects with events, n (%)	14 (6.3)	5 (4.6)
	Number of censored subjects, n (%)	209 (93.7)	104 (95.4)
	Kaplan-Meier estimates of Time to Event (weeks)		
	Median (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	Stratified analysis		
	Hazard Ratio (95% CI)	1.45 (0.52, 4.04)	
	p-value	0.472	
	Odds Ratio (95% CI)	1.38 (0.49, 3.94)	
	Risk Difference (95% CI)	1.66 (-3.40, 6.71)	
	Unstratified analysis		
	Hazard Ratio (95% CI)	1.41 (0.51, 3.92)	
	p-value	0.506	
	Relative Risk (95% CI)	1.37 (0.51, 3.70)	
	p-value	0.537	
	Odds Ratio (95% CI)	1.39 (0.49, 3.97)	
	Risk Difference (95% CI)	1.69 (-3.36, 6.75)	

Confidence intervals (CI) for Kaplan-Meier estimates derived using the log-log transformation
Stratification factor: Geographical regions defined at randomization.
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
Study ACE-536-B-THAL-001 - (Database Cutoff Date: 05JAN2021)
Kaplan Meier Plot of Time to first frequent Serious Adverse Event by SOC, PT up to unblinding (incidence in either arm >= 5% or >=10 patients)
Safety Population



Celgene Corporation
Study ACE-536-B-THAL-001 - (Database Cutoff Date: 05JAN2021)
Time to first frequent Adverse Event of CTCAE >=3 by SOC, PT up to unblinding (incidence in either arm >= 5% or >=10 patients)
Safety Population

SOC/PT		Luspatercept + BSC (N=223)	Placebo + BSC (N=109)
SOC: Blood and lymphatic system disorders	Number of subjects with events, n (%)	11 (4.9)	0 (0.0)
	Number of censored subjects, n (%)	212 (95.1)	109 (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		
	Odds Ratio (95% CI)	NE	
	Risk Difference (95% CI)	4.94 (2.09, 7.78)	
	Unstratified analysis		
	Hazard Ratio (95% CI)	NE	
	p-value		
	Relative Risk (95% CI)	NE	
	p-value		
	Odds Ratio (95% CI)	NE	
	Risk Difference (95% CI)	4.93 (2.09, 7.77)	

Confidence intervals (CI) for Kaplan-Meier estimates derived using the log-log transformation
Stratification factor: Geographical regions defined at randomization.
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
Study ACE-536-B-THAL-001 - (Database Cutoff Date: 05JAN2021)
Time to first frequent Adverse Event of CTCAE >=3 by SOC, PT up to unblinding (incidence in either arm >= 5% or >=10 patients)
Safety Population

SOC/PT		Luspatercept + BSC (N=223)	Placebo + BSC (N=109)
SOC: Infections and infestations	Number of subjects with events, n (%)	15 (6.7)	8 (7.3)
	Number of censored subjects, n (%)	208 (93.3)	101 (92.7)
	Kaplan-Meier estimates of Time to Event (weeks)		
	Median (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	Stratified analysis		
	Hazard Ratio (95% CI)	0.96 (0.41, 2.27)	
	p-value	0.930	
	Odds Ratio (95% CI)	0.90 (0.37, 2.22)	
	Risk Difference (95% CI)	-0.65 (-6.51, 5.22)	
	Unstratified analysis		
	Hazard Ratio (95% CI)	0.93 (0.40, 2.20)	
	p-value	0.877	
	Relative Risk (95% CI)	0.92 (0.40, 2.10)	
	p-value	0.836	
	Odds Ratio (95% CI)	0.91 (0.37, 2.22)	
	Risk Difference (95% CI)	-0.61 (-6.51, 5.28)	

Confidence intervals (CI) for Kaplan-Meier estimates derived using the log-log transformation
Stratification factor: Geographical regions defined at randomization.
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
Study ACE-536-B-THAL-001 - (Database Cutoff Date: 05JAN2021)
Time to first frequent Adverse Event of CTCAE >=3 by SOC, PT up to unblinding (incidence in either arm >= 5% or >=10 patients)
Safety Population

SOC/PT		Luspatercept + BSC (N=223)	Placebo + BSC (N=109)
SOC: Investigations	Number of subjects with events, n (%)	14 (6.3)	7 (6.4)
	Number of censored subjects, n (%)	209 (93.7)	102 (93.6)
	Kaplan-Meier estimates of Time to Event (weeks)		
	Median (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	Stratified analysis		
	Hazard Ratio (95% CI)	0.98 (0.40, 2.44)	
	p-value	0.972	
	Odds Ratio (95% CI)	0.98 (0.38, 2.49)	
	Risk Difference (95% CI)	-0.15 (-5.75, 5.45)	
	Unstratified analysis		
	Hazard Ratio (95% CI)	0.99 (0.40, 2.46)	
	p-value	0.985	
	Relative Risk (95% CI)	0.98 (0.41, 2.35)	
	p-value	0.960	
	Odds Ratio (95% CI)	0.98 (0.38, 2.49)	
	Risk Difference (95% CI)	-0.14 (-5.74, 5.45)	

Confidence intervals (CI) for Kaplan-Meier estimates derived using the log-log transformation
Stratification factor: Geographical regions defined at randomization.
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
Study ACE-536-B-THAL-001 - (Database Cutoff Date: 05JAN2021)
Time to first frequent Adverse Event of CTCAE >=3 by SOC, PT up to unblinding (incidence in either arm >= 5% or >=10 patients)
Safety Population

SOC/PT		Luspatercept + BSC (N=223)	Placebo + BSC (N=109)
SOC: Metabolism and nutrition disorders	Number of subjects with events, n (%)	10 (4.5)	1 (0.9)
	Number of censored subjects, n (%)	213 (95.5)	108 (99.1)
	Kaplan-Meier estimates of Time to Event (weeks)		
	Median (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	Stratified analysis		
	Hazard Ratio (95% CI)	4.79 (0.61, 37.41)	
	p-value	0.099	
	Odds Ratio (95% CI)	4.93 (0.64, 38.28)	
	Risk Difference (95% CI)	3.56 (0.28, 6.83)	
	Unstratified analysis		
	Hazard Ratio (95% CI)	4.97 (0.64, 38.85)	
	p-value	0.089	
	Relative Risk (95% CI)	4.89 (0.63, 37.70)	
	p-value	0.128	
	Odds Ratio (95% CI)	5.07 (0.64, 40.13)	
	Risk Difference (95% CI)	3.57 (0.31, 6.82)	

Confidence intervals (CI) for Kaplan-Meier estimates derived using the log-log transformation
Stratification factor: Geographical regions defined at randomization.
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
Study ACE-536-B-THAL-001 - (Database Cutoff Date: 05JAN2021)
Time to first frequent Adverse Event of CTCAE >=3 by SOC, PT up to unblinding (incidence in either arm >= 5% or >=10 patients)
Safety Population

SOC/PT		Luspatercept + BSC (N=223)	Placebo + BSC (N=109)
SOC: Musculoskeletal and connective tissue disorders	Number of subjects with events, n (%)	10 (4.5)	1 (0.9)
	Number of censored subjects, n (%)	213 (95.5)	108 (99.1)
	Kaplan-Meier estimates of Time to Event (weeks)		
	Median (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	Stratified analysis		
	Hazard Ratio (95% CI)	4.92 (0.63, 38.45)	
	p-value	0.092	
	Odds Ratio (95% CI)	5.07 (0.64, 40.16)	
	Risk Difference (95% CI)	3.57 (0.31, 6.82)	
	Unstratified analysis		
	Hazard Ratio (95% CI)	5.00 (0.64, 39.03)	
	p-value	0.088	
	Relative Risk (95% CI)	4.89 (0.63, 37.70)	
	p-value	0.128	
	Odds Ratio (95% CI)	5.07 (0.64, 40.13)	
	Risk Difference (95% CI)	3.57 (0.31, 6.82)	

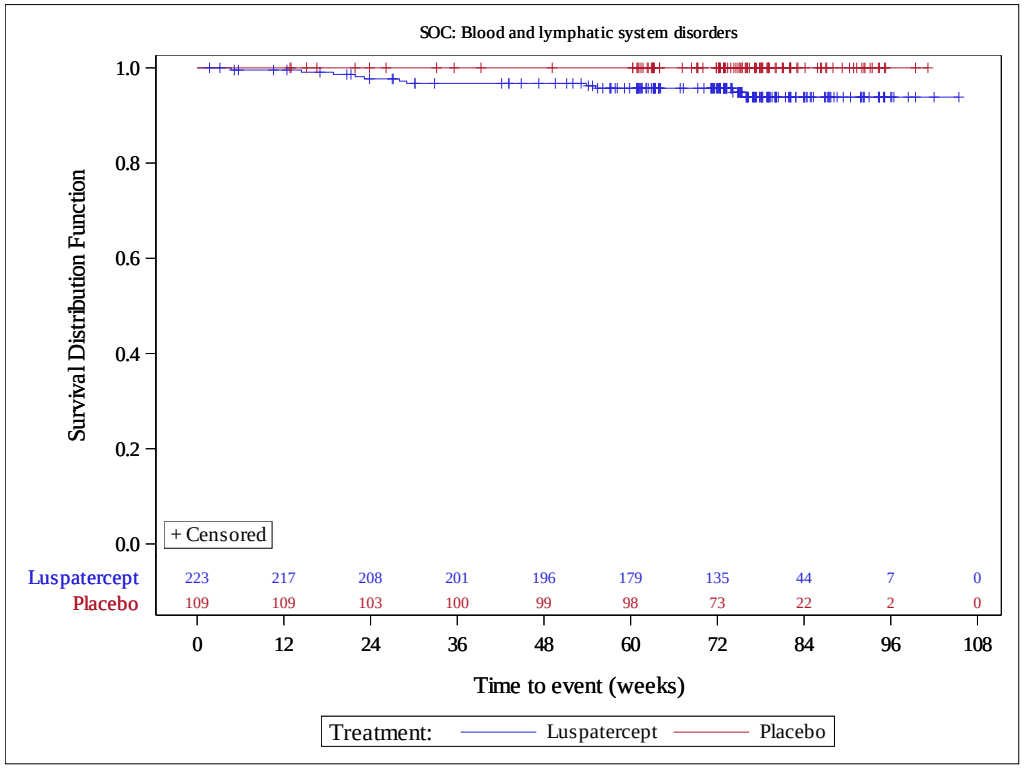
Confidence intervals (CI) for Kaplan-Meier estimates derived using the log-log transformation
Stratification factor: Geographical regions defined at randomization.
Hazard Ratio (luspatercept over placebo) with 95% CI are estimated from Cox Proportional Hazard Model.
p-value from 2-sided log-rank test.

Celgene Corporation
Study ACE-536-B-THAL-001 - (Database Cutoff Date: 05JAN2021)
Time to first frequent Adverse Event of CTCAE >=3 by SOC, PT up to unblinding (incidence in either arm >= 5% or >=10 patients)
Safety Population

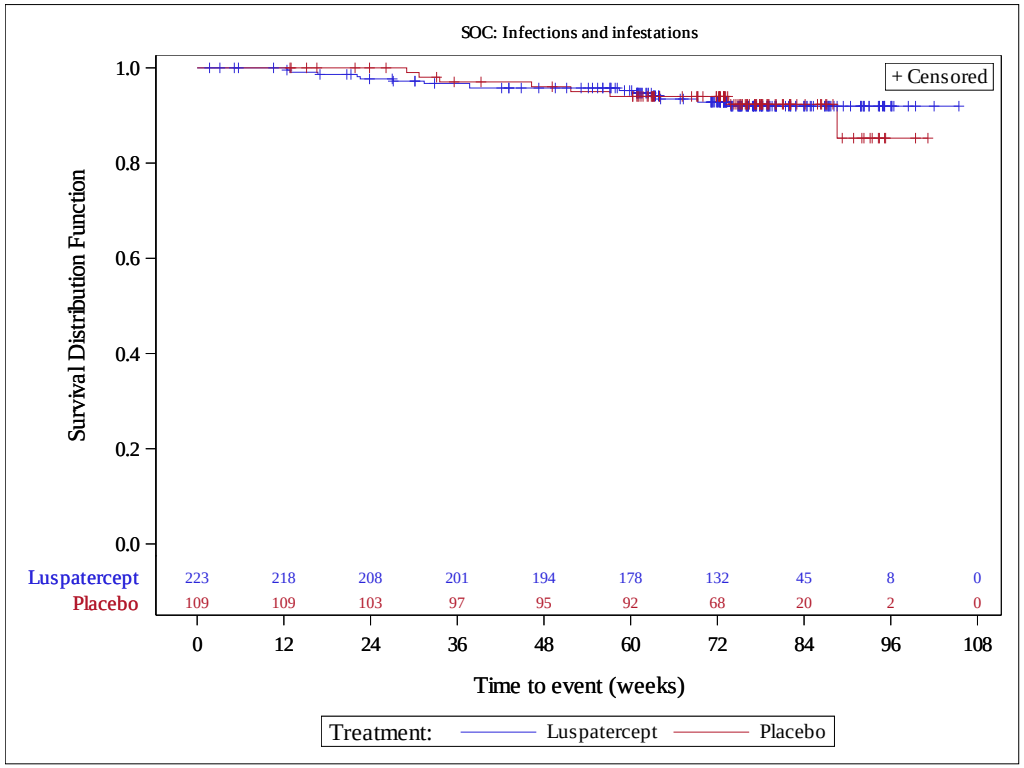
SOC/PT		Luspatercept + BSC (N=223)	Placebo + BSC (N=109)
SOC: Nervous system disorders	Number of subjects with events, n (%)	10 (4.5)	1 (0.9)
	Number of censored subjects, n (%)	213 (95.5)	108 (99.1)
	Kaplan-Meier estimates of Time to Event (weeks)		
	Median (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	Stratified analysis		
	Hazard Ratio (95% CI)	5.14 (0.66, 40.16)	
	p-value	0.082	
	Odds Ratio (95% CI)	5.12 (0.64, 40.84)	
	Risk Difference (95% CI)	3.57 (0.33, 6.82)	
	Unstratified analysis		
	Hazard Ratio (95% CI)	5.05 (0.65, 39.45)	
	p-value	0.086	
	Relative Risk (95% CI)	4.89 (0.63, 37.70)	
	p-value	0.128	
	Odds Ratio (95% CI)	5.07 (0.64, 40.13)	
	Risk Difference (95% CI)	3.57 (0.31, 6.82)	

Confidence intervals (CI) for Kaplan-Meier estimates derived using the log-log transformation
Stratification factor: Geographical regions defined at randomization.
Hazard Ratio (luspatercept over placebo) with 95% CI are estimated from Cox Proportional Hazard Model.
p-value from 2-sided log-rank test.

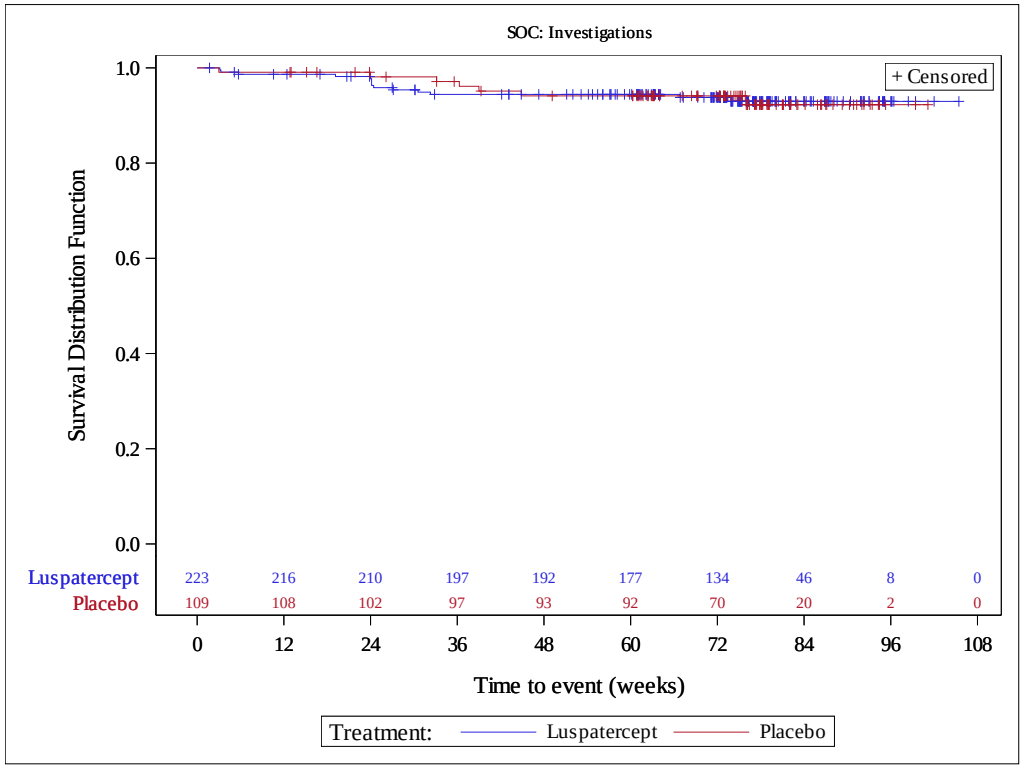
Celgene Corporation
Study ACE-536-B-THAL-001 - (Database Cutoff Date: 05JAN2021)
Kaplan Meier Plot of Time to first frequent Adverse Event of CTCAE >=3 by SOC, PT up to unblinding (incidence in either arm >= 5% or >=10 patients)
Safety Population



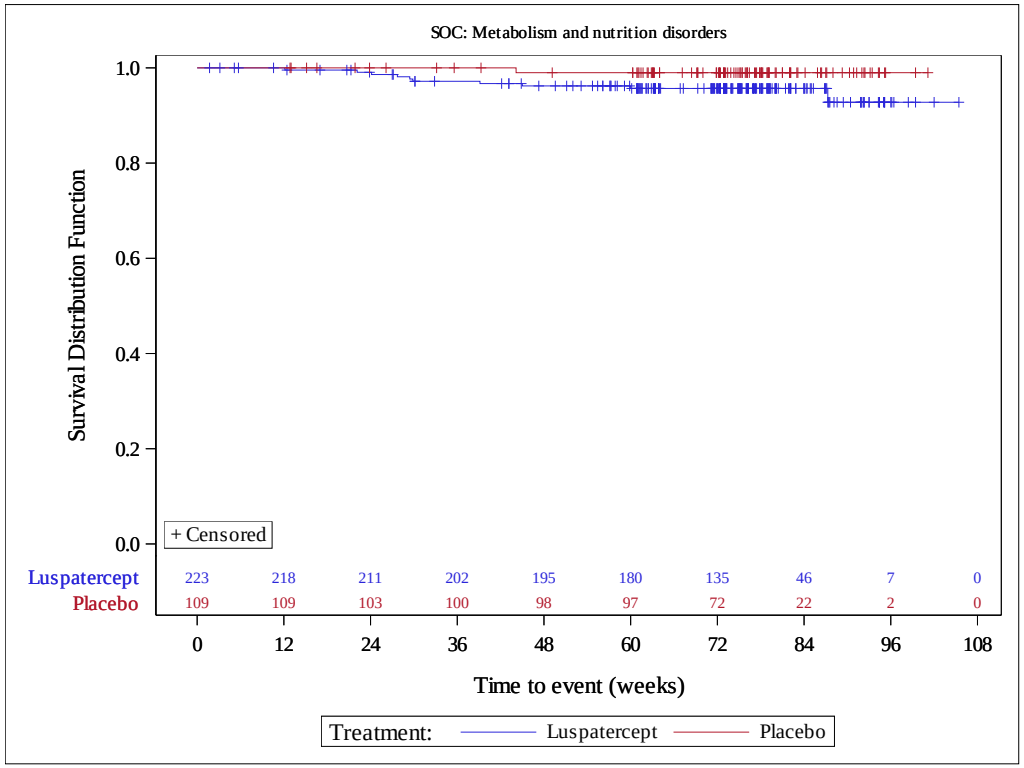
Celgene Corporation
Study ACE-536-B-THAL-001 - (Database Cutoff Date: 05JAN2021)
Kaplan Meier Plot of Time to first frequent Adverse Event of CTCAE >=3 by SOC, PT up to unblinding (incidence in either arm >= 5% or >=10 patients)
Safety Population



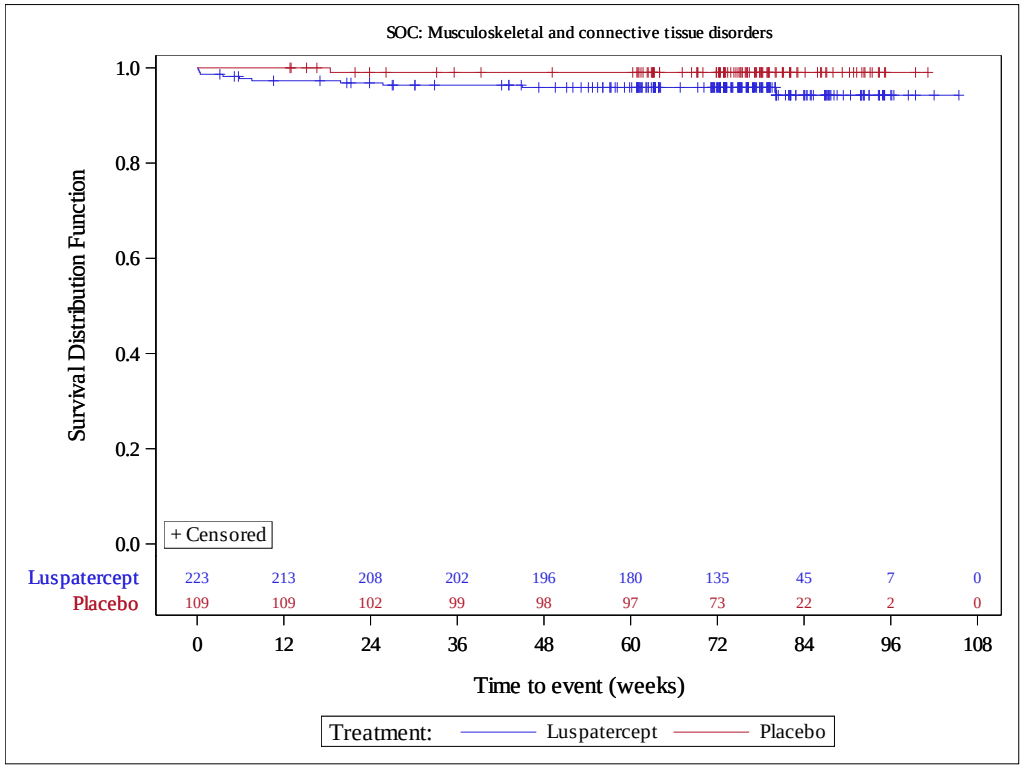
Celgene Corporation
Study ACE-536-B-THAL-001 - (Database Cutoff Date: 05JAN2021)
Kaplan Meier Plot of Time to first frequent Adverse Event of CTCAE >=3 by SOC, PT up to unblinding (incidence in either arm >= 5% or >=10 patients)
Safety Population



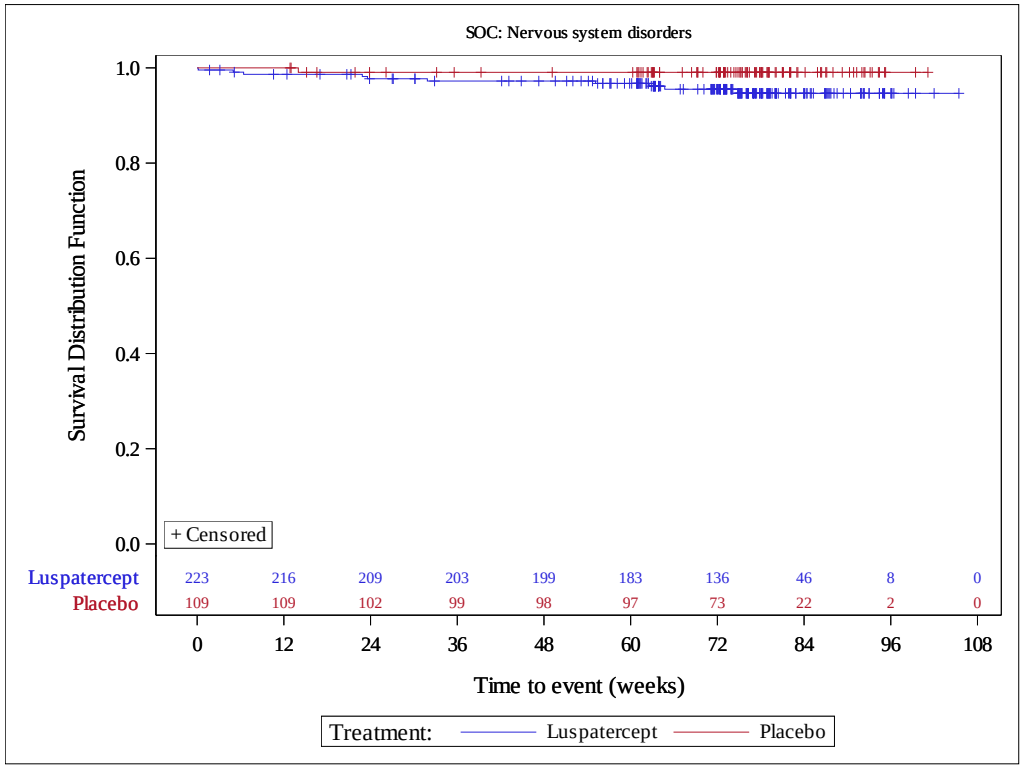
Celgene Corporation
Study ACE-536-B-THAL-001 - (Database Cutoff Date: 05JAN2021)
Kaplan Meier Plot of Time to first frequent Adverse Event of CTCAE >=3 by SOC, PT up to unblinding (incidence in either arm >= 5% or >=10 patients)
Safety Population



Celgene Corporation
Study ACE-536-B-THAL-001 - (Database Cutoff Date: 05JAN2021)
Kaplan Meier Plot of Time to first frequent Adverse Event of CTCAE >=3 by SOC, PT up to unblinding (incidence in either arm >= 5% or >=10 patients)
Safety Population



Celgene Corporation
Study ACE-536-B-THAL-001 - (Database Cutoff Date: 05JAN2021)
Kaplan Meier Plot of Time to first frequent Adverse Event of CTCAE >=3 by SOC, PT up to unblinding (incidence in either arm >= 5% or >=10 patients)
Safety Population



Celgene Corporation
Study ACE-536-B-THAL-001 - (Database Cutoff Date: 05JAN2021)
Incidence of Adverse Event leading to permanent discontinuation of study drug by SOC, PT up to unblinding
Safety Population

	Luspatercept + BSC (N=223)	Placebo + BSC (N=109)
SOC: Blood and lymphatic system disorders	1 (0.4)	0 (0.0)
SOC: Blood and lymphatic system disorders, PT: Extramedullary haemopoiesis	1 (0.4)	0 (0.0)
SOC: Cardiac disorders	1 (0.4)	0 (0.0)
SOC: Cardiac disorders, PT: Sinus tachycardia	1 (0.4)	0 (0.0)
SOC: General disorders and administration site conditions	3 (1.3)	0 (0.0)
SOC: General disorders and administration site conditions, PT: Chest discomfort	1 (0.4)	0 (0.0)
SOC: General disorders and administration site conditions, PT: Malaise	1 (0.4)	0 (0.0)
SOC: General disorders and administration site conditions, PT: Pain	1 (0.4)	0 (0.0)
SOC: General disorders and administration site conditions, PT: Pyrexia	1 (0.4)	0 (0.0)
SOC: General disorders and administration site conditions, PT: Swelling face	1 (0.4)	0 (0.0)
SOC: Hepatobiliary disorders	2 (0.9)	1 (0.9)
SOC: Hepatobiliary disorders, PT: Cholecystitis acute	0 (0.0)	1 (0.9)
SOC: Hepatobiliary disorders, PT: Drug-induced liver injury	1 (0.4)	0 (0.0)
SOC: Hepatobiliary disorders, PT: Portal vein thrombosis	1 (0.4)	0 (0.0)
SOC: Infections and infestations	1 (0.4)	0 (0.0)
SOC: Infections and infestations, PT: Splenic abscess	1 (0.4)	0 (0.0)
SOC: Investigations	1 (0.4)	0 (0.0)
SOC: Investigations, PT: Blood uric acid increased	1 (0.4)	0 (0.0)
SOC: Investigations, PT: Urine albumin/creatinine ratio increased	1 (0.4)	0 (0.0)
SOC: Musculoskeletal and connective tissue disorders	5 (2.2)	0 (0.0)
SOC: Musculoskeletal and connective tissue disorders, PT: Arthralgia	2 (0.9)	0 (0.0)
SOC: Musculoskeletal and connective tissue disorders, PT: Back pain	2 (0.9)	0 (0.0)
SOC: Musculoskeletal and connective tissue disorders, PT: Bone pain	1 (0.4)	0 (0.0)
SOC: Musculoskeletal and connective tissue disorders, PT: Myalgia	1 (0.4)	0 (0.0)
SOC: Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	1 (0.4)	0 (0.0)
SOC: Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps), PT: Hepatocellular carcinoma	1 (0.4)	0 (0.0)
SOC: Nervous system disorders	1 (0.4)	0 (0.0)
SOC: Nervous system disorders, PT: Headache	1 (0.4)	0 (0.0)
SOC: Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	3 (1.3)	0 (0.0)
SOC: Respiratory, thoracic and mediastinal disorders, PT: Cough	1 (0.4)	0 (0.0)
SOC: Respiratory, thoracic and mediastinal disorders, PT: Dyspnoea exertional	1 (0.4)	0 (0.0)

Celgene Corporation
Study ACE-536-B-THAL-001 - (Database Cutoff Date: 05JAN2021)
Incidence of Adverse Event leading to permanent discontinuation of study drug by SOC, PT up to unblinding
Safety Population

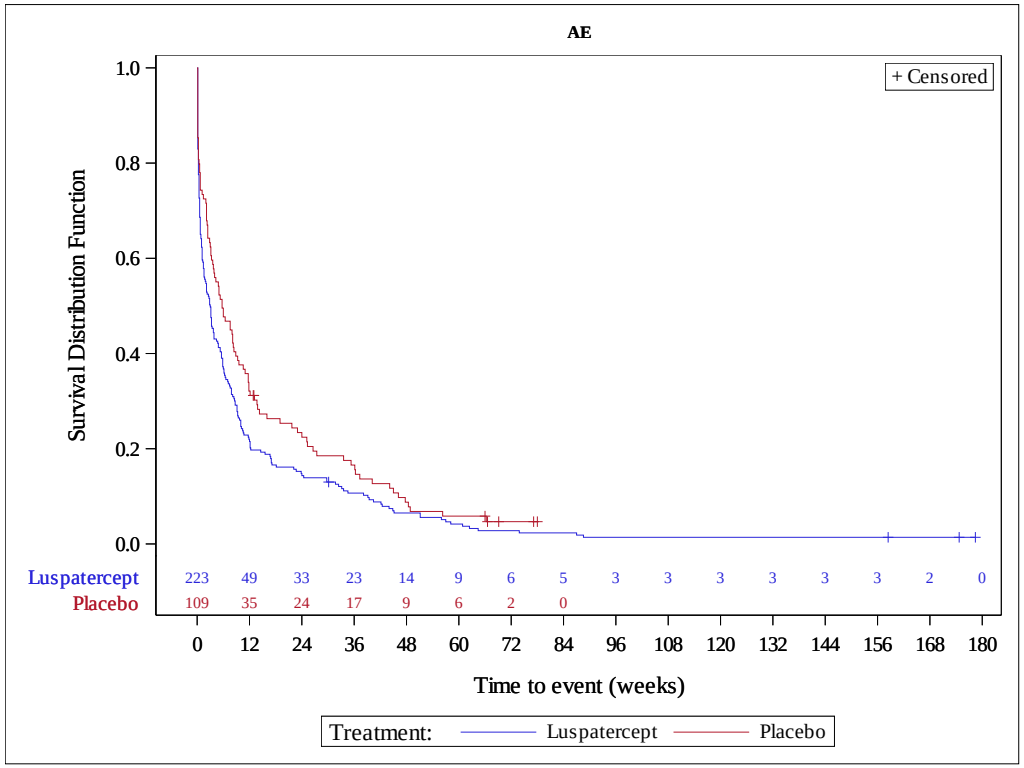
	Luspatercept + BSC (N=223)	Placebo + BSC (N=109)
SOC: Respiratory, thoracic and mediastinal disorders, PT: Pulmonary embolism	1 (0.4)	0 (0.0)
SOC: Vascular disorders	2 (0.9)	1 (0.9)
SOC: Vascular disorders, PT: Deep vein thrombosis	2 (0.9)	0 (0.0)
SOC: Vascular disorders, PT: Hypertension	0 (0.0)	1 (0.9)
SOC: Vascular disorders, PT: Thrombophlebitis superficial	1 (0.4)	0 (0.0)

Celgene Corporation
Study ACE-536-B-THAL-001 - (Database Cutoff Date: 05JAN2021)
Time to first Adverse Event up to end of study
Safety Population

	Luspatercept + BSC (N=223)	Placebo + BSC (N=109)
Number of subjects with events, n (%)	219 (98.2)	102 (93.6)
Number of censored subjects, n (%)	4 (1.8)	7 (6.4)
Kaplan-Meier estimates of Time to Event (weeks)		
Median (95% CI)	3.0 (1.6, 3.9)	5.7 (3.3, 8.4)
Stratified analysis		
Hazard Ratio (95% CI)	1.27 (1.00, 1.61)	
p-value	0.046	
Relative Risk (95% CI)	1.05 (1.00, 1.11)	
p-value	0.071	
Odds Ratio (95% CI)	3.73 (1.08, 12.93)	
Risk Difference (95% CI)	4.64 (-0.29, 9.58)	
Unstratified analysis		
Hazard Ratio (95% CI)	1.29 (1.02, 1.64)	
p-value	0.032	
Relative Risk (95% CI)	1.05 (1.00, 1.11)	
p-value	0.070	
Odds Ratio (95% CI)	3.76 (1.08, 13.12)	
Risk Difference (95% CI)	4.63 (-0.29, 9.55)	

Confidence intervals (CI) for Kaplan-Meier estimates derived using the log-log transformation
Stratification factor: Geographical regions defined at randomization.
Hazard Ratio (luspatercept over placebo) with 95% CI are estimated from Cox Proportional Hazard Model.
p-value from 2-sided log-rank test.
Placebo patients are assessed up to crossing over to Luspatercept. Luspatercept group does not include placebo patients who crossed over to Luspatercept.

Celgene Corporation
Study ACE-536-B-THAL-001 - (Database Cutoff Date: 05JAN2021)
Kaplan Meier Plot of Time to first Adverse Event up to end of study
Safety Population



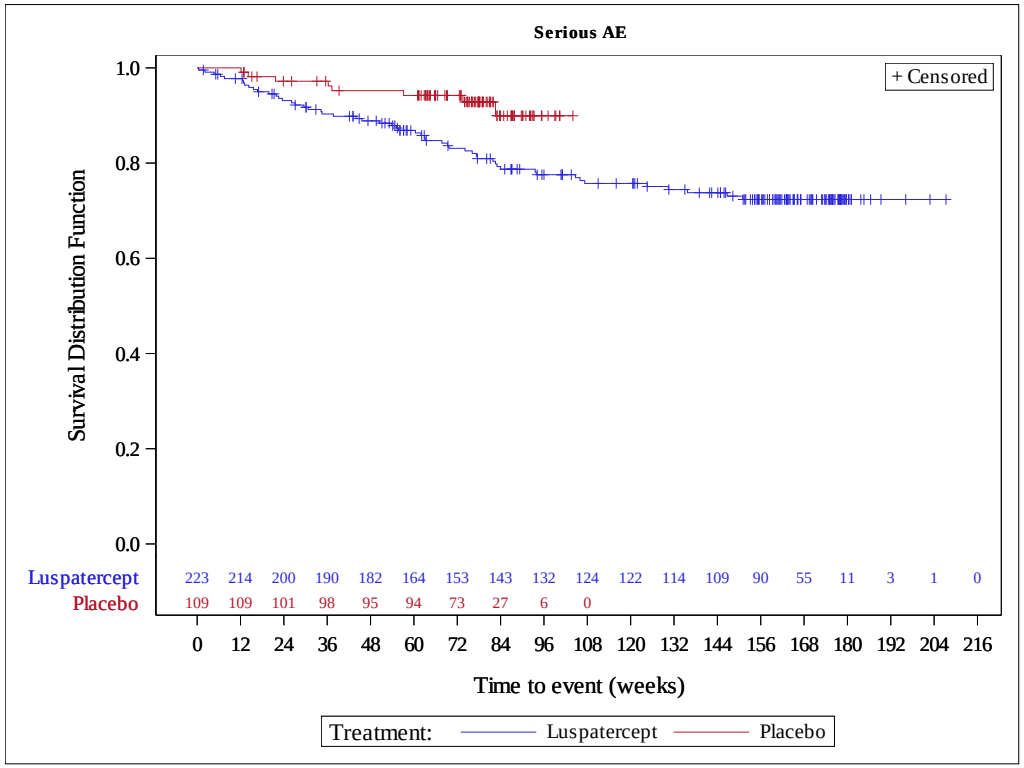
Placebo patients are assessed up to crossing over to Luspatercept. Luspatercept group does not include placebo patients who crossed over to Luspatercept.

Celgene Corporation
Study ACE-536-B-THAL-001 - (Database Cutoff Date: 05JAN2021)
Time to first Serious Adverse Event up to end of study
Safety Population

	Luspatercept + BSC (N=223)	Placebo + BSC (N=109)
Number of subjects with events, n (%)	53 (23.8)	8 (7.3)
Number of censored subjects, n (%)	170 (76.2)	101 (92.7)
Kaplan-Meier estimates of Time to Event (weeks)		
Median (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
Stratified analysis		
Hazard Ratio (95% CI)	2.55 (1.20, 5.44)	
p-value	0.012	
Relative Risk (95% CI)	3.24 (1.60, 6.58)	
p-value	0.001	
Odds Ratio (95% CI)	3.91 (1.79, 8.51)	
Risk Difference (95% CI)	16.44 (8.99, 23.89)	
Unstratified analysis		
Hazard Ratio (95% CI)	2.54 (1.19, 5.42)	
p-value	0.012	
Relative Risk (95% CI)	3.24 (1.60, 6.57)	
p-value	0.001	
Odds Ratio (95% CI)	3.94 (1.80, 8.61)	
Risk Difference (95% CI)	16.43 (9.00, 23.86)	

Confidence intervals (CI) for Kaplan-Meier estimates derived using the log-log transformation
Stratification factor: Geographical regions defined at randomization.
Hazard Ratio (luspatercept over placebo) with 95% CI are estimated from Cox Proportional Hazard Model.
p-value from 2-sided log-rank test.
Placebo patients are assessed up to crossing over to Luspatercept. Luspatercept group does not include placebo patients who crossed over to Luspatercept.

Celgene Corporation
Study ACE-536-B-THAL-001 - (Database Cutoff Date: 05JAN2021)
Kaplan Meier Plot of Time to first Serious Adverse Event up to end of study
Safety Population



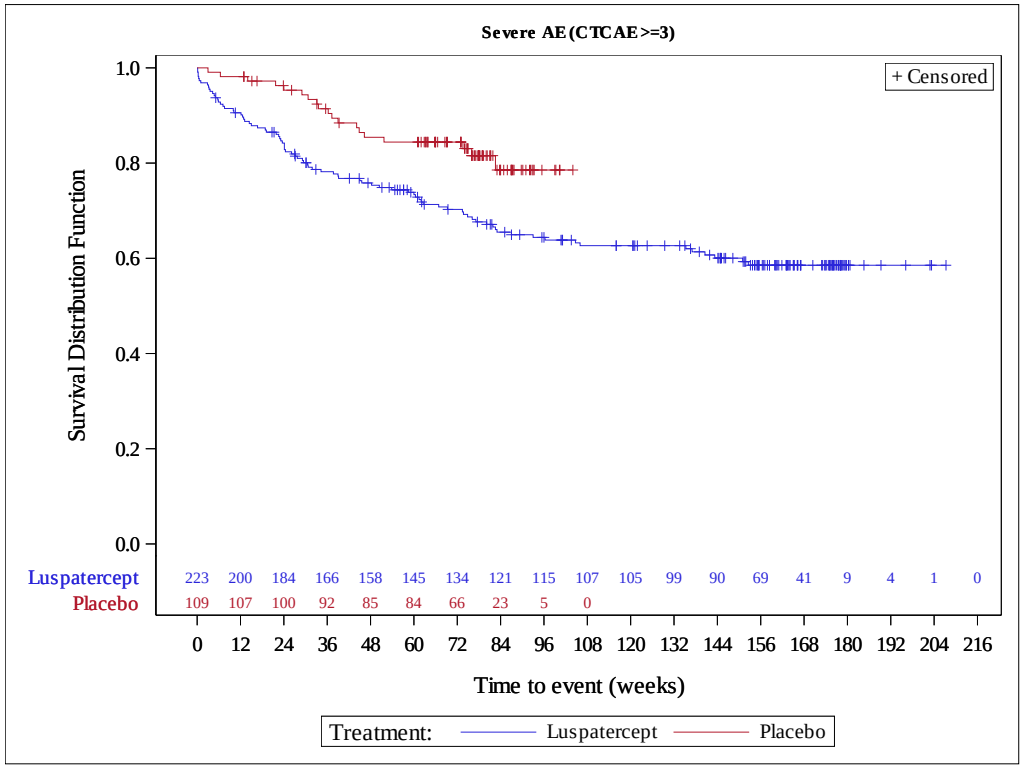
Placebo patients are assessed up to crossing over to Luspatercept. Luspatercept group does not include placebo patients who crossed over to Luspatercept.

Celgene Corporation
Study ACE-536-B-THAL-001 - (Database Cutoff Date: 05JAN2021)
Time to first Severe Adverse Event (CTCAE >=3) up to end of study
Safety Population

	Luspatercept + BSC (N=223)	Placebo + BSC (N=109)
Number of subjects with events, n (%)	84 (37.7)	19 (17.4)
Number of censored subjects, n (%)	139 (62.3)	90 (82.6)
Kaplan-Meier estimates of Time to Event (weeks)		
Median (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
Stratified analysis		
Hazard Ratio (95% CI)	1.99 (1.20, 3.31)	
p-value	0.006	
Relative Risk (95% CI)	2.16 (1.39, 3.36)	
p-value	<.001	
Odds Ratio (95% CI)	2.88 (1.64, 5.07)	
Risk Difference (95% CI)	20.23 (10.71, 29.75)	
Unstratified analysis		
Hazard Ratio (95% CI)	1.97 (1.19, 3.27)	
p-value	0.007	
Relative Risk (95% CI)	2.16 (1.39, 3.36)	
p-value	<.001	
Odds Ratio (95% CI)	2.86 (1.63, 5.03)	
Risk Difference (95% CI)	20.24 (10.69, 29.79)	

Confidence intervals (CI) for Kaplan-Meier estimates derived using the log-log transformation
Stratification factor: Geographical regions defined at randomization.
Hazard Ratio (luspatercept over placebo) with 95% CI are estimated from Cox Proportional Hazard Model.
p-value from 2-sided log-rank test.
Placebo patients are assessed up to crossing over to Luspatercept. Luspatercept group does not include placebo patients who crossed over to Luspatercept.

Celgene Corporation
Study ACE-536-B-THAL-001 - (Database Cutoff Date: 05JAN2021)
Kaplan Meier Plot of Time to first Severe Adverse Event (CTCAE >=3) up to end of study
Safety Population



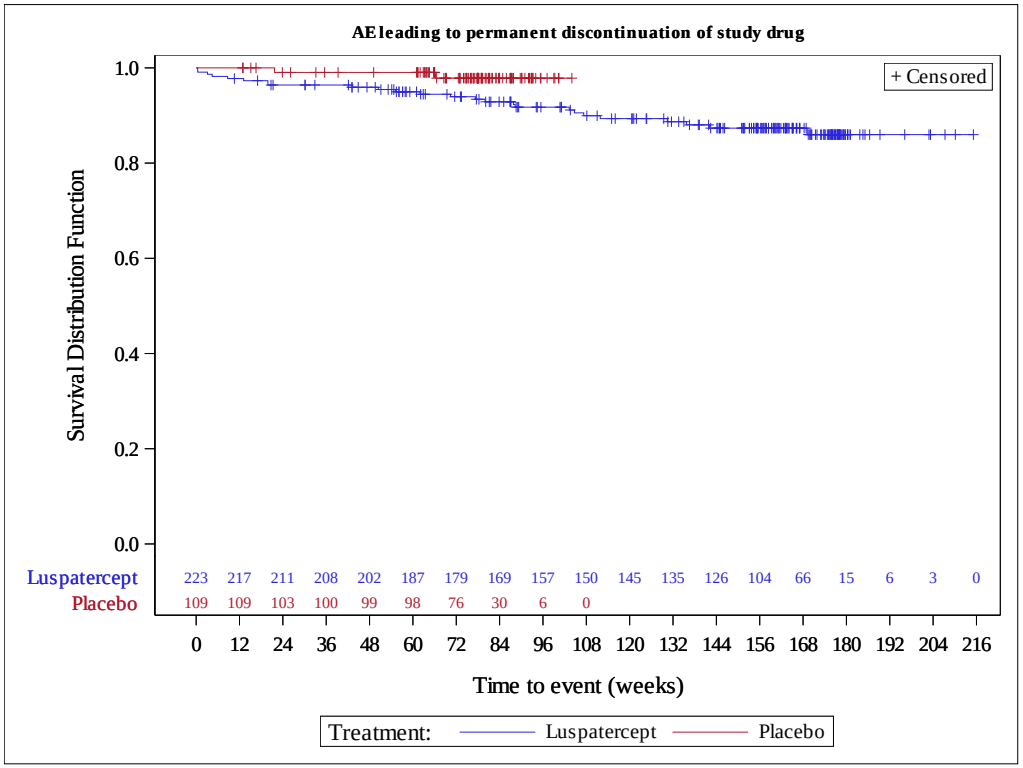
Placebo patients are assessed up to crossing over to Luspatercept. Luspatercept group does not include placebo patients who crossed over to Luspatercept.

Celgene Corporation
Study ACE-536-B-THAL-001 - (Database Cutoff Date: 05JAN2021)
Time to first Adverse Event leading to permanent discontinuation of study drug up to end of study
Safety Population

	Luspatercept + BSC (N=223)	Placebo + BSC (N=109)
Number of subjects with events, n (%)	25 (11.2)	2 (1.8)
Number of censored subjects, n (%)	198 (88.8)	107 (98.2)
Kaplan-Meier estimates of Time to Event (weeks)		
Median (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
Stratified analysis		
Hazard Ratio (95% CI)	3.58 (0.82, 15.61)	
p-value	0.069	
Relative Risk (95% CI)	6.12 (1.48, 25.35)	
p-value	0.012	
Odds Ratio (95% CI)	6.84 (1.58, 29.60)	
Risk Difference (95% CI)	9.39 (4.55, 14.23)	
Unstratified analysis		
Hazard Ratio (95% CI)	3.60 (0.83, 15.66)	
p-value	0.068	
Relative Risk (95% CI)	6.11 (1.47, 25.33)	
p-value	0.013	
Odds Ratio (95% CI)	6.76 (1.57, 29.07)	
Risk Difference (95% CI)	9.38 (4.53, 14.22)	

Confidence intervals (CI) for Kaplan-Meier estimates derived using the log-log transformation
Stratification factor: Geographical regions defined at randomization.
Hazard Ratio (luspatercept over placebo) with 95% CI are estimated from Cox Proportional Hazard Model.
p-value from 2-sided log-rank test.
Placebo patients are assessed up to crossing over to Luspatercept. Luspatercept group does not include placebo patients who crossed over to Luspatercept.

Celgene Corporation
Study ACE-536-B-THAL-001 - (Database Cutoff Date: 05JAN2021)
Kaplan Meier Plot of Time to first Adverse Event leading to permanent discontinuation of study drug up to end of study
Safety Population



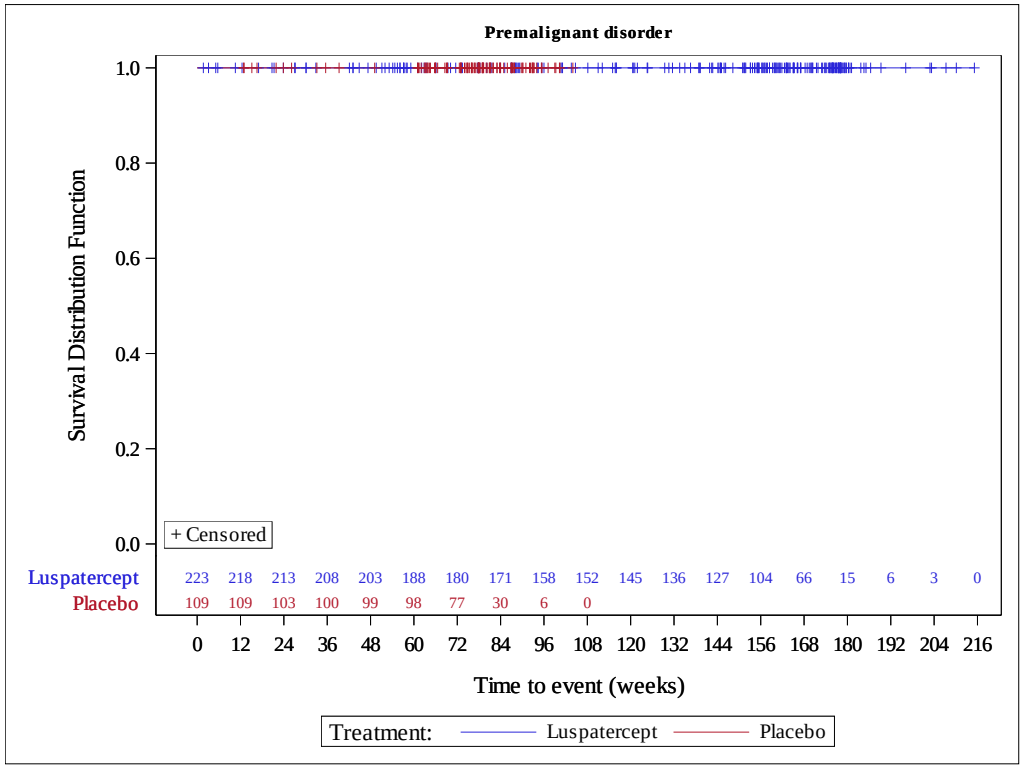
Placebo patients are assessed up to crossing over to Luspatercept. Luspatercept group does not include placebo patients who crossed over to Luspatercept.

Celgene Corporation
Study ACE-536-B-THAL-001 - (Database Cutoff Date: 05JAN2021)
Time to first Adverse Event of Special Interest up to end of study: Premalignant disorder
Safety Population

	Luspatercept + BSC (N=223)	Placebo + BSC (N=109)
Number of subjects with events, n (%)	0 (0.0)	0 (0.0)
Number of censored subjects, n (%)	223 (100.0)	109 (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		
Relative Risk (95% CI)	NE	
p-value		
Odds Ratio (95% CI)	NE	
Risk Difference (95% CI)	NE	
Unstratified analysis		
Hazard Ratio (95% CI)	NE	
p-value		
Relative Risk (95% CI)	NE	
p-value		
Odds Ratio (95% CI)	NE	
Risk Difference (95% CI)	NE	

Confidence intervals (CI) for Kaplan-Meier estimates derived using the log-log transformation
Stratification factor: Geographical regions defined at randomization.
Hazard Ratio (luspatercept over placebo) with 95% CI are estimated from Cox Proportional Hazard Model.
p-value from 2-sided log-rank test.
Placebo patients are assessed up to crossing over to Luspatercept. Luspatercept group does not include placebo patients who crossed over to Luspatercept.

Celgene Corporation
Study ACE-536-B-THAL-001 - (Database Cutoff Date: 05JAN2021)
Kaplan Meier Plot of Time to first Adverse Event of Special Interest up to end of study: Premalignant disorder
Safety Population



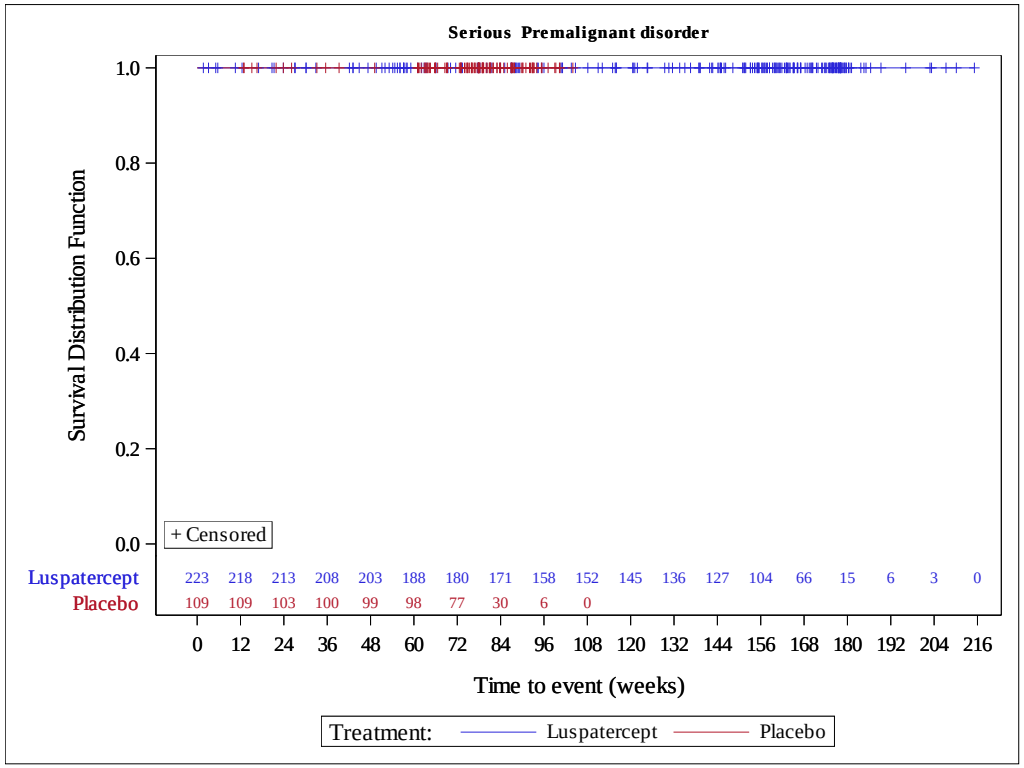
Placebo patients are assessed up to crossing over to Luspatercept. Luspatercept group does not include placebo patients who crossed over to Luspatercept.

Celgene Corporation
Study ACE-536-B-THAL-001 - (Database Cutoff Date: 05JAN2021)
Time to first Serious Adverse Event of Special Interest up to end of study: Premalignant disorder
Safety Population

	Luspatercept + BSC (N=223)	Placebo + BSC (N=109)
Number of subjects with events, n (%)	0 (0.0)	0 (0.0)
Number of censored subjects, n (%)	223 (100.0)	109 (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		
Relative Risk (95% CI)	NE	
p-value		
Odds Ratio (95% CI)	NE	
Risk Difference (95% CI)	NE	
Unstratified analysis		
Hazard Ratio (95% CI)	NE	
p-value		
Relative Risk (95% CI)	NE	
p-value		
Odds Ratio (95% CI)	NE	
Risk Difference (95% CI)	NE	

Confidence intervals (CI) for Kaplan-Meier estimates derived using the log-log transformation
Stratification factor: Geographical regions defined at randomization.
Hazard Ratio (luspatercept over placebo) with 95% CI are estimated from Cox Proportional Hazard Model.
p-value from 2-sided log-rank test.
Placebo patients are assessed up to crossing over to Luspatercept. Luspatercept group does not include placebo patients who crossed over to Luspatercept.

Celgene Corporation
Study ACE-536-B-THAL-001 - (Database Cutoff Date: 05JAN2021)
Kaplan Meier Plot of Time to first Serious Adverse Event of Special Interest up to end of study: Premalignant disorder
Safety Population



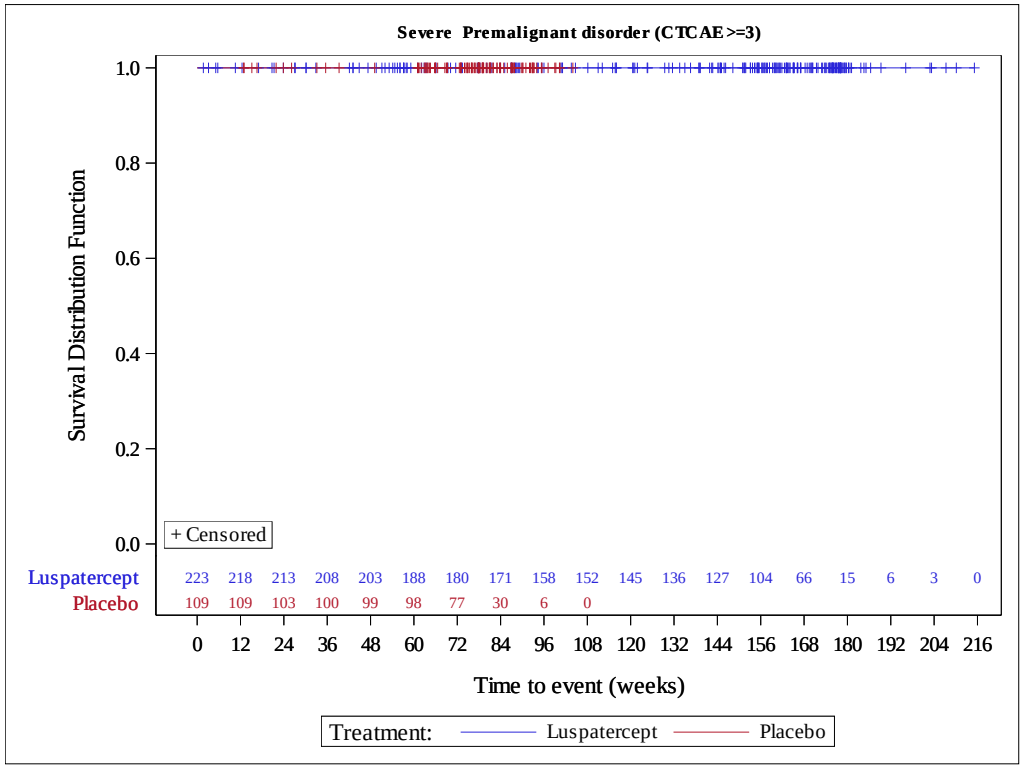
Placebo patients are assessed up to crossing over to Luspatercept. Luspatercept group does not include placebo patients who crossed over to Luspatercept.

Celgene Corporation
Study ACE-536-B-THAL-001 - (Database Cutoff Date: 05JAN2021)
Time to first Severe Adverse Event (CTCAE >=3) of Special Interest up to end of study: Premalignant disorder
Safety Population

	Luspatercept + BSC (N=223)	Placebo + BSC (N=109)
Number of subjects with events, n (%)	0 (0.0)	0 (0.0)
Number of censored subjects, n (%)	223 (100.0)	109 (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		
Relative Risk (95% CI)	NE	
p-value		
Odds Ratio (95% CI)	NE	
Risk Difference (95% CI)	NE	
Unstratified analysis		
Hazard Ratio (95% CI)	NE	
p-value		
Relative Risk (95% CI)	NE	
p-value		
Odds Ratio (95% CI)	NE	
Risk Difference (95% CI)	NE	

Confidence intervals (CI) for Kaplan-Meier estimates derived using the log-log transformation
Stratification factor: Geographical regions defined at randomization.
Hazard Ratio (luspatercept over placebo) with 95% CI are estimated from Cox Proportional Hazard Model.
p-value from 2-sided log-rank test.
Placebo patients are assessed up to crossing over to Luspatercept. Luspatercept group does not include placebo patients who crossed over to Luspatercept.

Celgene Corporation
Study ACE-536-B-THAL-001 - (Database Cutoff Date: 05JAN2021)
Kaplan Meier Plot of Time to first Severe Adverse Event (CTCAE >=3) of Special Interest up to end of study: Premalignant disorder
Safety Population



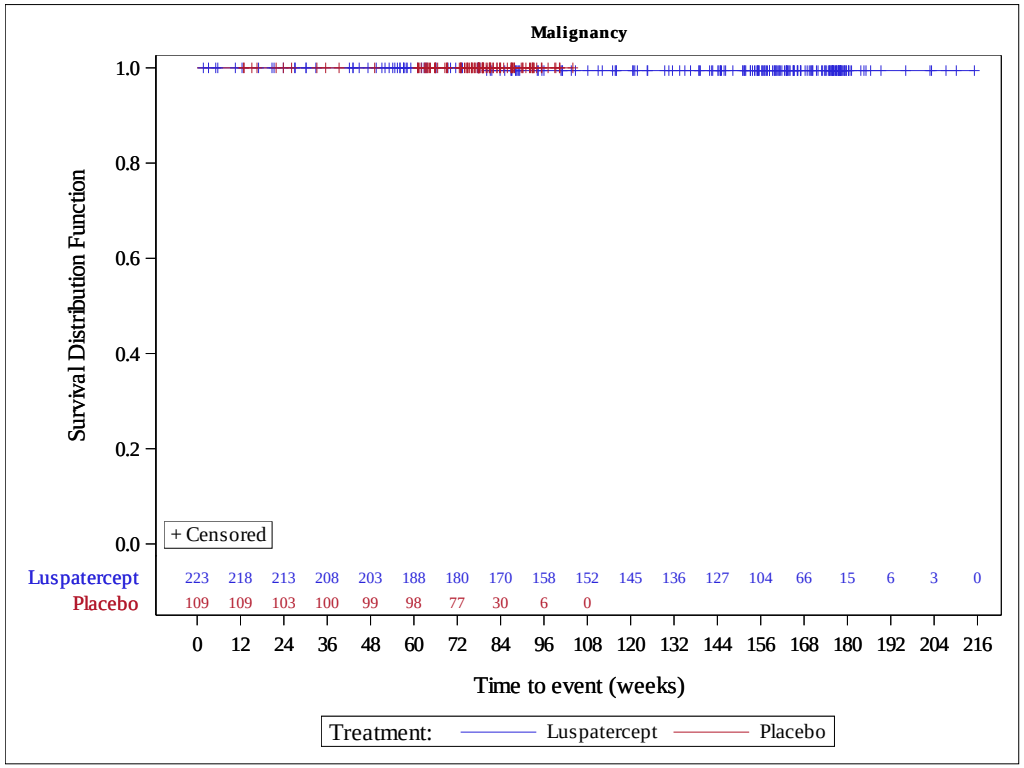
Placebo patients are assessed up to crossing over to Luspatercept. Luspatercept group does not include placebo patients who crossed over to Luspatercept.

Celgene Corporation
Study ACE-536-B-THAL-001 - (Database Cutoff Date: 05JAN2021)
Time to first Adverse Event of Special Interest up to end of study: Malignancy
Safety Population

	Luspatercept + BSC (N=223)	Placebo + BSC (N=109)
Number of subjects with events, n (%)	1 (0.4)	0 (0.0)
Number of censored subjects, n (%)	222 (99.6)	109 (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		
Relative Risk (95% CI)	NE	
p-value		
Odds Ratio (95% CI)	NE	
Risk Difference (95% CI)	0.45 (-0.43, 1.32)	
Unstratified analysis		
Hazard Ratio (95% CI)	NE	
p-value		
Relative Risk (95% CI)	NE	
p-value		
Odds Ratio (95% CI)	NE	
Risk Difference (95% CI)	0.45 (-0.43, 1.33)	

Confidence intervals (CI) for Kaplan-Meier estimates derived using the log-log transformation
Stratification factor: Geographical regions defined at randomization.
Hazard Ratio (luspatercept over placebo) with 95% CI are estimated from Cox Proportional Hazard Model.
p-value from 2-sided log-rank test.
Placebo patients are assessed up to crossing over to Luspatercept. Luspatercept group does not include placebo patients who crossed over to Luspatercept.

Celgene Corporation
Study ACE-536-B-THAL-001 - (Database Cutoff Date: 05JAN2021)
Kaplan Meier Plot of Time to first Adverse Event of Special Interest up to end of study: Malignancy
Safety Population



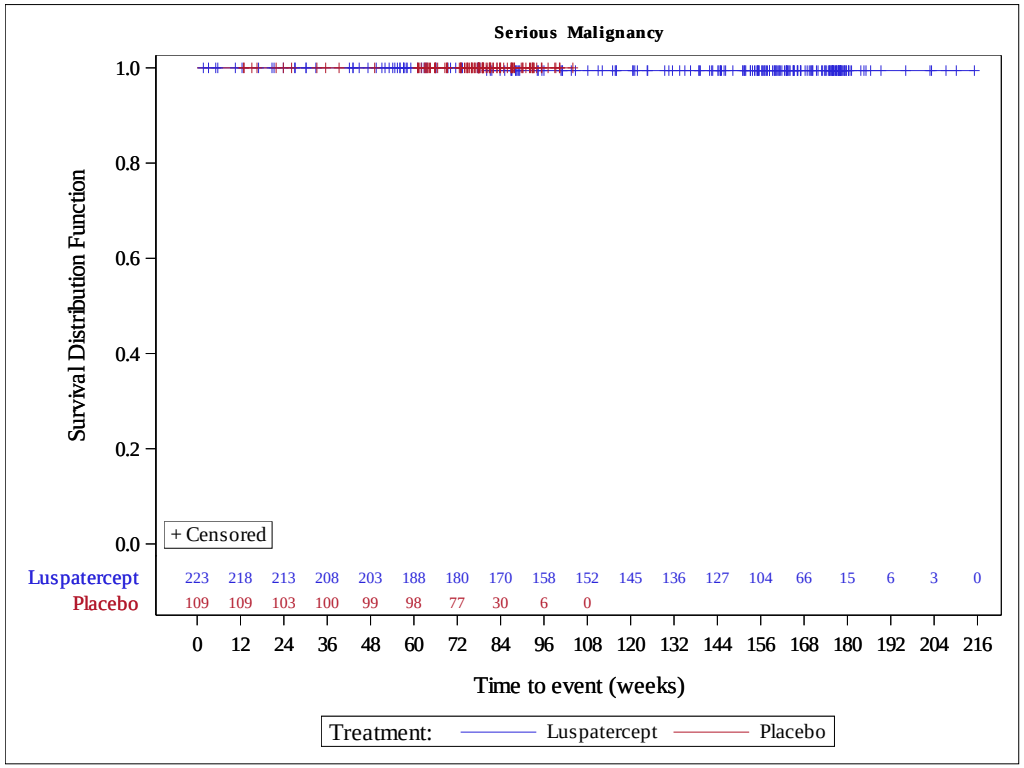
Placebo patients are assessed up to crossing over to Luspatercept. Luspatercept group does not include placebo patients who crossed over to Luspatercept.

Celgene Corporation
Study ACE-536-B-THAL-001 - (Database Cutoff Date: 05JAN2021)
Time to first Serious Adverse Event of Special Interest up to end of study: Malignancy
Safety Population

	Luspatercept + BSC (N=223)	Placebo + BSC (N=109)
Number of subjects with events, n (%)	1 (0.4)	0 (0.0)
Number of censored subjects, n (%)	222 (99.6)	109 (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		
Relative Risk (95% CI)	NE	
p-value		
Odds Ratio (95% CI)	NE	
Risk Difference (95% CI)	0.45 (-0.43, 1.32)	
Unstratified analysis		
Hazard Ratio (95% CI)	NE	
p-value		
Relative Risk (95% CI)	NE	
p-value		
Odds Ratio (95% CI)	NE	
Risk Difference (95% CI)	0.45 (-0.43, 1.33)	

Confidence intervals (CI) for Kaplan-Meier estimates derived using the log-log transformation
Stratification factor: Geographical regions defined at randomization.
Hazard Ratio (luspatercept over placebo) with 95% CI are estimated from Cox Proportional Hazard Model.
p-value from 2-sided log-rank test.
Placebo patients are assessed up to crossing over to Luspatercept. Luspatercept group does not include placebo patients who crossed over to Luspatercept.

Celgene Corporation
Study ACE-536-B-THAL-001 - (Database Cutoff Date: 05JAN2021)
Kaplan Meier Plot of Time to first Serious Adverse Event of Special Interest up to end of study: Malignancy
Safety Population



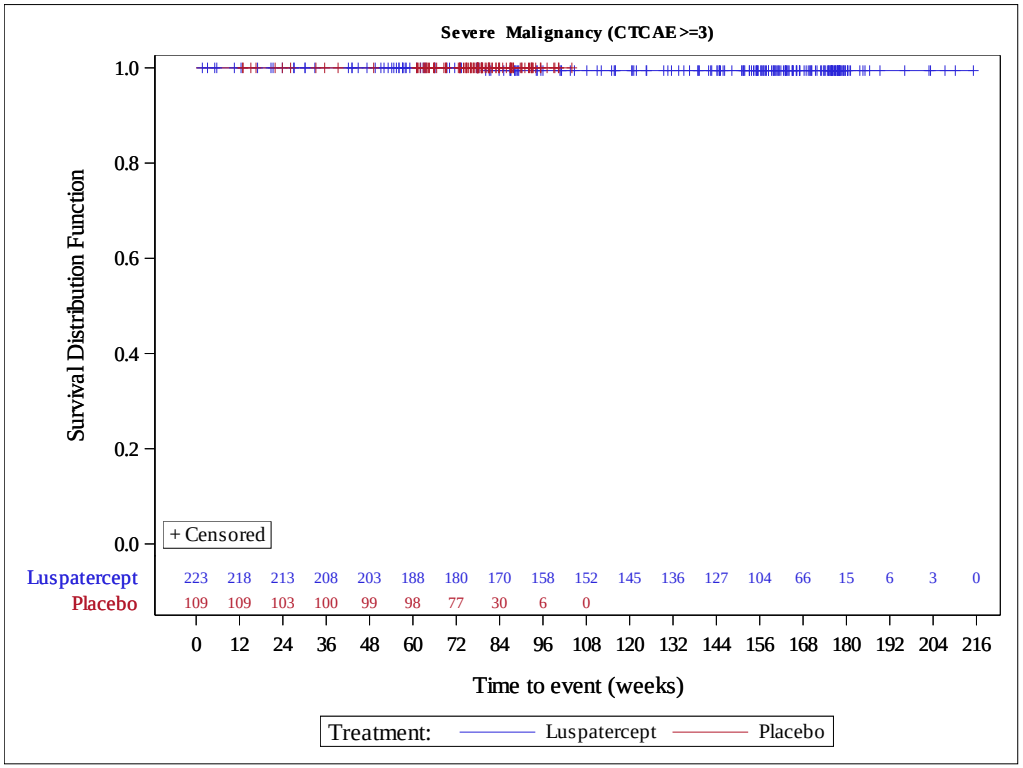
Placebo patients are assessed up to crossing over to Luspatercept. Luspatercept group does not include placebo patients who crossed over to Luspatercept.

Celgene Corporation
Study ACE-536-B-THAL-001 - (Database Cutoff Date: 05JAN2021)
Time to first Severe Adverse Event (CTCAE >=3) of Special Interest up to end of study: Malignancy
Safety Population

	Luspatercept + BSC (N=223)	Placebo + BSC (N=109)
Number of subjects with events, n (%)	1 (0.4)	0 (0.0)
Number of censored subjects, n (%)	222 (99.6)	109 (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		
Relative Risk (95% CI)	NE	
p-value		
Odds Ratio (95% CI)	NE	
Risk Difference (95% CI)	0.45 (-0.43, 1.32)	
Unstratified analysis		
Hazard Ratio (95% CI)	NE	
p-value		
Relative Risk (95% CI)	NE	
p-value		
Odds Ratio (95% CI)	NE	
Risk Difference (95% CI)	0.45 (-0.43, 1.33)	

Confidence intervals (CI) for Kaplan-Meier estimates derived using the log-log transformation
Stratification factor: Geographical regions defined at randomization.
Hazard Ratio (luspatercept over placebo) with 95% CI are estimated from Cox Proportional Hazard Model.
p-value from 2-sided log-rank test.
Placebo patients are assessed up to crossing over to Luspatercept. Luspatercept group does not include placebo patients who crossed over to Luspatercept.

Celgene Corporation
Study ACE-536-B-THAL-001 - (Database Cutoff Date: 05JAN2021)
Kaplan Meier Plot of Time to first Severe Adverse Event (CTCAE >=3) of Special Interest up to end of study: Malignancy
Safety Population



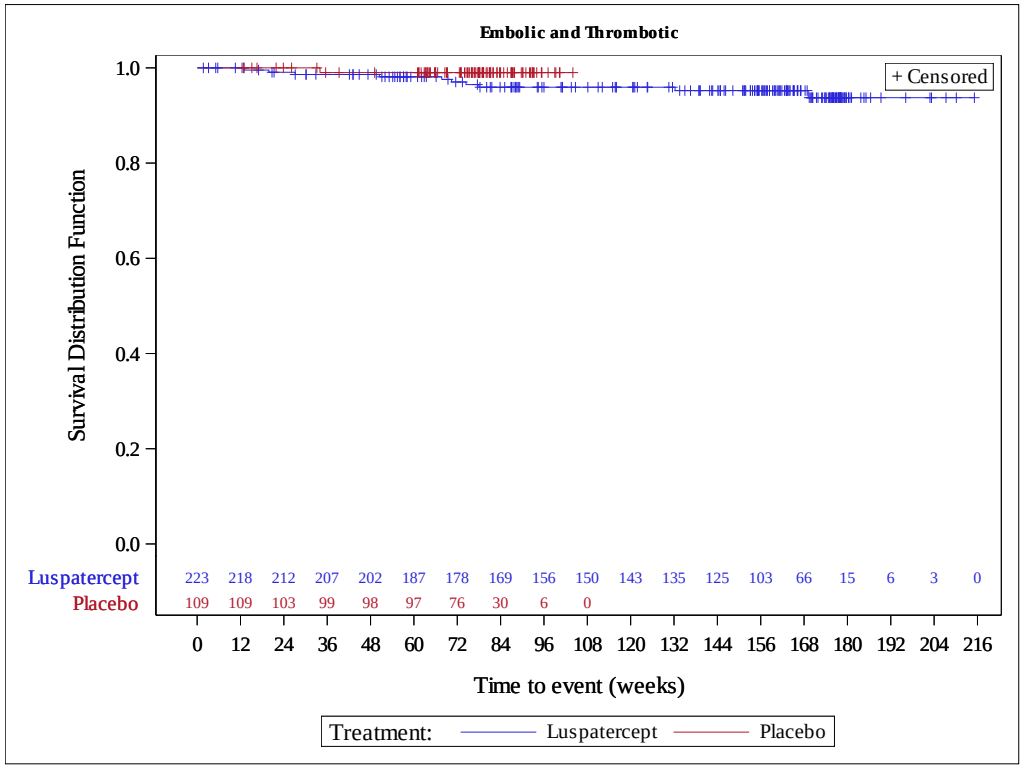
Placebo patients are assessed up to crossing over to Luspatercept. Luspatercept group does not include placebo patients who crossed over to Luspatercept.

Celgene Corporation
Study ACE-536-B-THAL-001 - (Database Cutoff Date: 05JAN2021)
Time to first Other Specific Adverse Event up to end of study: Embolic and Thrombotic Event
Safety Population

	Luspatercept + BSC (N=223)	Placebo + BSC (N=109)
Number of subjects with events, n (%)	10 (4.5)	1 (0.9)
Number of censored subjects, n (%)	213 (95.5)	108 (99.1)
Kaplan-Meier estimates of Time to Event (weeks)		
Median (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
Stratified analysis		
Hazard Ratio (95% CI)	3.63 (0.45, 29.08)	
p-value	0.194	
Relative Risk (95% CI)	4.87 (0.63, 37.35)	
p-value	0.128	
Odds Ratio (95% CI)	5.02 (0.64, 39.65)	
Risk Difference (95% CI)	3.57 (0.30, 6.83)	
Unstratified analysis		
Hazard Ratio (95% CI)	3.55 (0.44, 28.39)	
p-value	0.203	
Relative Risk (95% CI)	4.89 (0.63, 37.70)	
p-value	0.128	
Odds Ratio (95% CI)	5.07 (0.64, 40.13)	
Risk Difference (95% CI)	3.57 (0.31, 6.82)	

Confidence intervals (CI) for Kaplan-Meier estimates derived using the log-log transformation
Stratification factor: Geographical regions defined at randomization.
Hazard Ratio (luspatercept over placebo) with 95% CI are estimated from Cox Proportional Hazard Model.
p-value from 2-sided log-rank test.
Placebo patients are assessed up to crossing over to Luspatercept. Luspatercept group does not include placebo patients who crossed over to Luspatercept.

Celgene Corporation
Study ACE-536-B-THAL-001 - (Database Cutoff Date: 05JAN2021)
Kaplan Meier Plot of Time to first Other Specific Adverse Event up to end of study: Embolic and Thrombotic Event
Safety Population



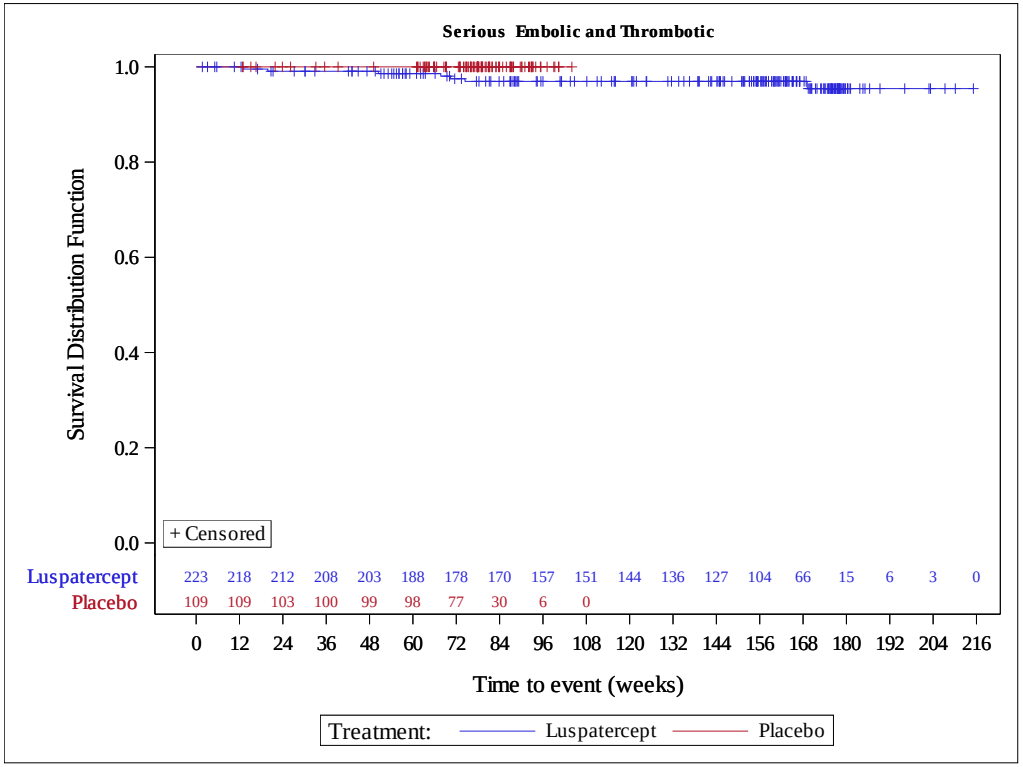
Placebo patients are assessed up to crossing over to Luspatercept. Luspatercept group does not include placebo patients who crossed over to Luspatercept.

Celgene Corporation
Study ACE-536-B-THAL-001 - (Database Cutoff Date: 05JAN2021)
Time to first Serious Other Specific Adverse Event up to end of study: Embolic and Thrombotic Event
Safety Population

	Luspatercept + BSC (N=223)	Placebo + BSC (N=109)
Number of subjects with events, n (%)	7 (3.1)	0 (0.0)
Number of censored subjects, n (%)	216 (96.9)	109 (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		
Relative Risk (95% CI)	NE	
p-value		
Odds Ratio (95% CI)	NE	
Risk Difference (95% CI)	3.15 (0.86, 5.44)	
Unstratified analysis		
Hazard Ratio (95% CI)	NE	
p-value		
Relative Risk (95% CI)	NE	
p-value		
Odds Ratio (95% CI)	NE	
Risk Difference (95% CI)	3.14 (0.85, 5.43)	

Confidence intervals (CI) for Kaplan-Meier estimates derived using the log-log transformation
Stratification factor: Geographical regions defined at randomization.
Hazard Ratio (luspatercept over placebo) with 95% CI are estimated from Cox Proportional Hazard Model.
p-value from 2-sided log-rank test.
Placebo patients are assessed up to crossing over to Luspatercept. Luspatercept group does not include placebo patients who crossed over to Luspatercept.

Celgene Corporation
Study ACE-536-B-THAL-001 - (Database Cutoff Date: 05JAN2021)
Kaplan Meier Plot of Time to first Serious Other Specific Adverse Event up to end of study: Embolic and Thrombotic Event
Safety Population



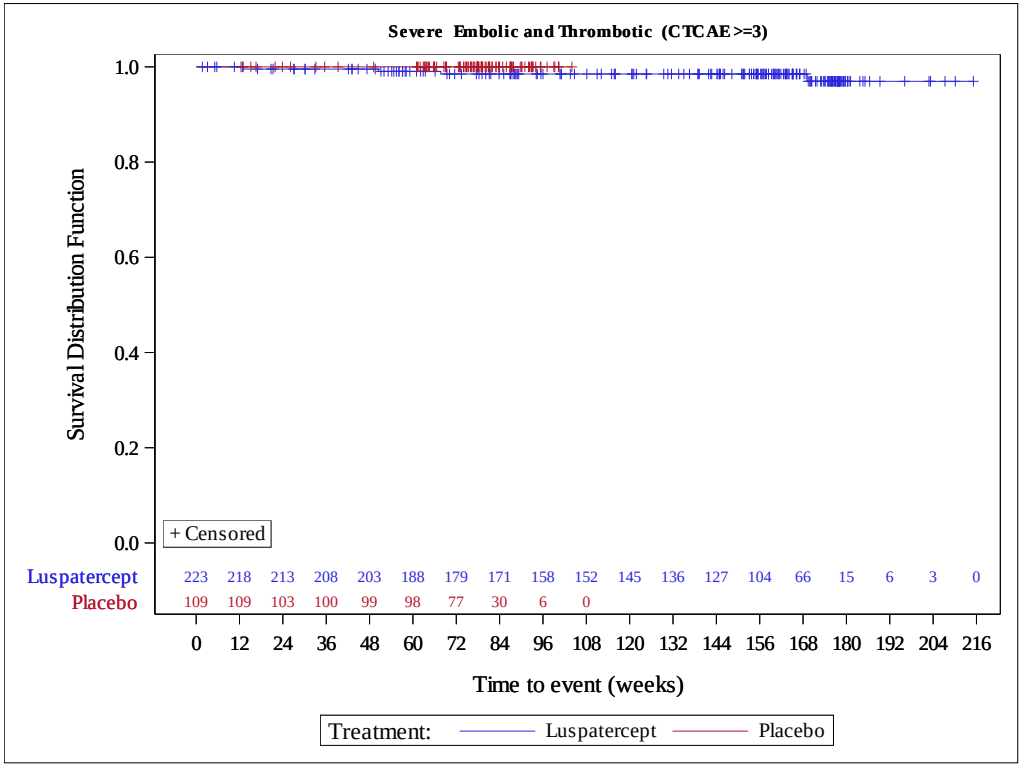
Placebo patients are assessed up to crossing over to Luspatercept. Luspatercept group does not include placebo patients who crossed over to Luspatercept.

Celgene Corporation
Study ACE-536-B-THAL-001 - (Database Cutoff Date: 05JAN2021)
Time to first Severe Other Specific Adverse Event (CTCAE >=3) up to end of study: Embolic and Thrombotic Event
Safety Population

	Luspatercept + BSC (N=223)	Placebo + BSC (N=109)
Number of subjects with events, n (%)	4 (1.8)	0 (0.0)
Number of censored subjects, n (%)	219 (98.2)	109 (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		
Relative Risk (95% CI)	NE	
p-value		
Odds Ratio (95% CI)	NE	
Risk Difference (95% CI)	1.79 (0.05, 3.54)	
Unstratified analysis		
Hazard Ratio (95% CI)	NE	
p-value		
Relative Risk (95% CI)	NE	
p-value		
Odds Ratio (95% CI)	NE	
Risk Difference (95% CI)	1.79 (0.05, 3.54)	

Confidence intervals (CI) for Kaplan-Meier estimates derived using the log-log transformation
Stratification factor: Geographical regions defined at randomization.
Hazard Ratio (luspatercept over placebo) with 95% CI are estimated from Cox Proportional Hazard Model.
p-value from 2-sided log-rank test.
Placebo patients are assessed up to crossing over to Luspatercept. Luspatercept group does not include placebo patients who crossed over to Luspatercept.

Celgene Corporation
Study ACE-536-B-THAL-001 - (Database Cutoff Date: 05JAN2021)
Kaplan Meier Plot of Time to first Severe Other Specific Adverse Event (CTCAE >=3) up to end of study: Embolic and Thrombotic Event
Safety Population



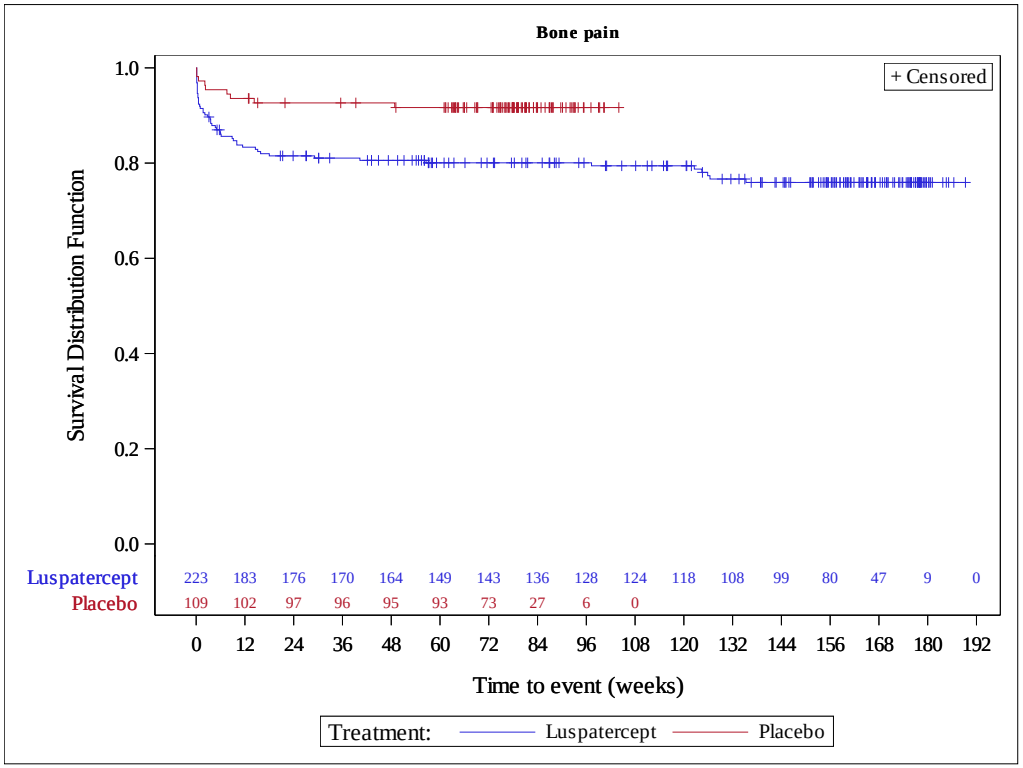
Placebo patients are assessed up to crossing over to Luspatercept. Luspatercept group does not include placebo patients who crossed over to Luspatercept.

Celgene Corporation
Study ACE-536-B-THAL-001 - (Database Cutoff Date: 05JAN2021)
Time to first Other Specific Adverse Event up to end of study: Bone Pain (PT)
Safety Population

	Luspatercept + BSC (N=223)	Placebo + BSC (N=109)
Number of subjects with events, n (%)	50 (22.4)	9 (8.3)
Number of censored subjects, n (%)	173 (77.6)	100 (91.7)
Kaplan-Meier estimates of Time to Event (weeks)		
Median (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
Stratified analysis		
Hazard Ratio (95% CI)	2.60 (1.27, 5.32)	
p-value	0.007	
Relative Risk (95% CI)	2.72 (1.40, 5.27)	
p-value	0.003	
Odds Ratio (95% CI)	3.38 (1.57, 7.27)	
Risk Difference (95% CI)	14.19 (6.81, 21.56)	
Unstratified analysis		
Hazard Ratio (95% CI)	2.57 (1.26, 5.27)	
p-value	0.007	
Relative Risk (95% CI)	2.72 (1.39, 5.32)	
p-value	0.004	
Odds Ratio (95% CI)	3.21 (1.52, 6.81)	
Risk Difference (95% CI)	14.16 (6.64, 21.69)	

Confidence intervals (CI) for Kaplan-Meier estimates derived using the log-log transformation
Stratification factor: Geographical regions defined at randomization.
Hazard Ratio (luspatercept over placebo) with 95% CI are estimated from Cox Proportional Hazard Model.
p-value from 2-sided log-rank test.
Placebo patients are assessed up to crossing over to Luspatercept. Luspatercept group does not include placebo patients who crossed over to Luspatercept.

Celgene Corporation
Study ACE-536-B-THAL-001 - (Database Cutoff Date: 05JAN2021)
Kaplan Meier Plot of Time to first Other Specific Adverse Event up to end of study: Bone Pain (PT)
Safety Population



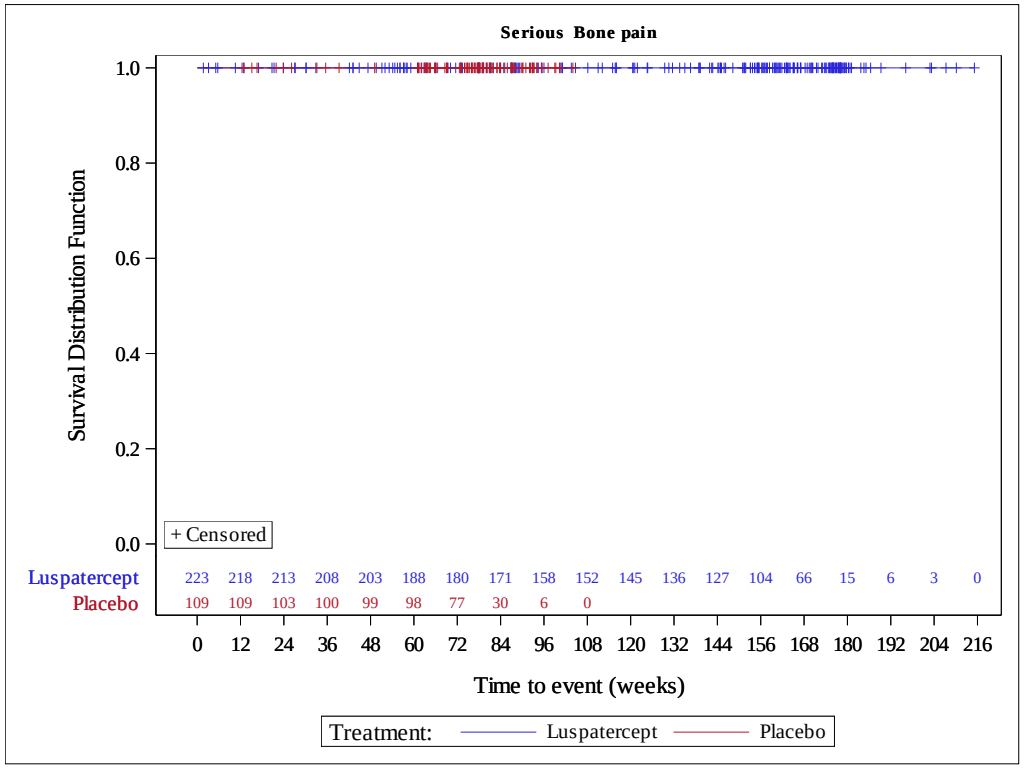
Placebo patients are assessed up to crossing over to Luspatercept. Luspatercept group does not include placebo patients who crossed over to Luspatercept.

Celgene Corporation
Study ACE-536-B-THAL-001 - (Database Cutoff Date: 05JAN2021)
Time to first Serious Other Specific Adverse Event up to end of study: Bone Pain (PT)
Safety Population

	Luspatercept + BSC (N=223)	Placebo + BSC (N=109)
Number of subjects with events, n (%)	0 (0.0)	0 (0.0)
Number of censored subjects, n (%)	223 (100.0)	109 (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		
Relative Risk (95% CI)	NE	
p-value		
Odds Ratio (95% CI)	NE	
Risk Difference (95% CI)	NE	
Unstratified analysis		
Hazard Ratio (95% CI)	NE	
p-value		
Relative Risk (95% CI)	NE	
p-value		
Odds Ratio (95% CI)	NE	
Risk Difference (95% CI)	NE	

Confidence intervals (CI) for Kaplan-Meier estimates derived using the log-log transformation
Stratification factor: Geographical regions defined at randomization.
Hazard Ratio (luspatercept over placebo) with 95% CI are estimated from Cox Proportional Hazard Model.
p-value from 2-sided log-rank test.
Placebo patients are assessed up to crossing over to Luspatercept. Luspatercept group does not include placebo patients who crossed over to Luspatercept.

Celgene Corporation
Study ACE-536-B-THAL-001 - (Database Cutoff Date: 05JAN2021)
Kaplan Meier Plot of Time to first Serious Other Specific Adverse Event up to end of study: Bone Pain (PT)
Safety Population



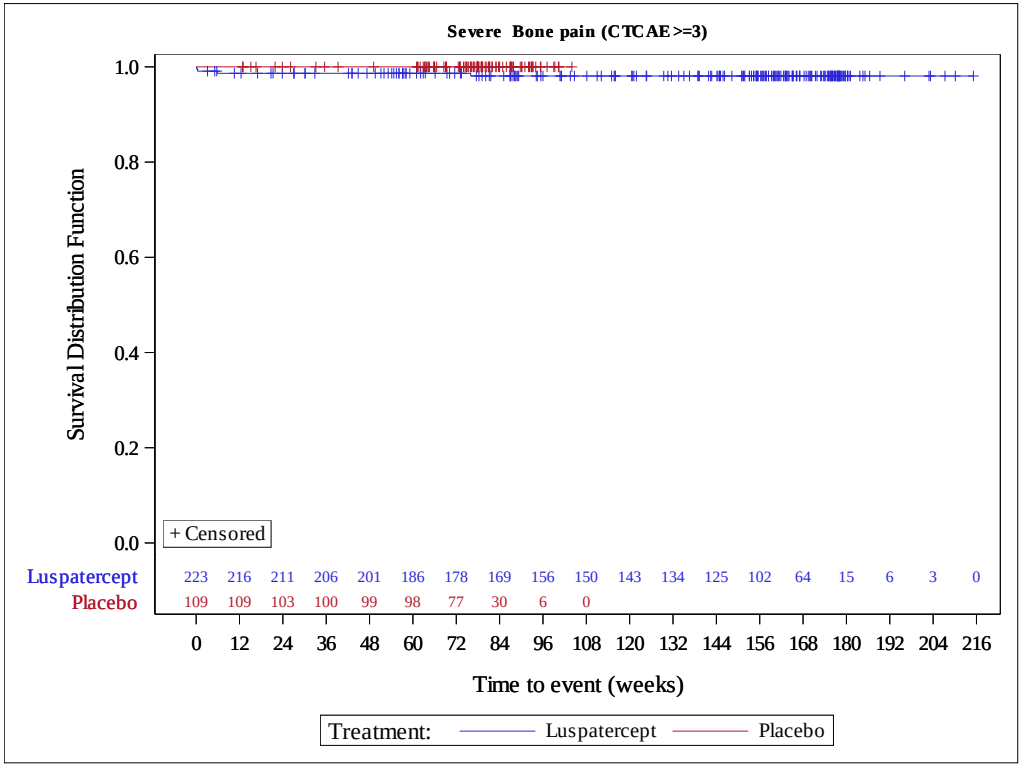
Placebo patients are assessed up to crossing over to Luspatercept. Luspatercept group does not include placebo patients who crossed over to Luspatercept.

Celgene Corporation
Study ACE-536-B-THAL-001 - (Database Cutoff Date: 05JAN2021)
Time to first Severe Other Specific Adverse Event (CTCAE >=3) up to end of study: Bone Pain (PT)
Safety Population

	Luspatercept + BSC (N=223)	Placebo + BSC (N=109)
Number of subjects with events, n (%)	4 (1.8)	0 (0.0)
Number of censored subjects, n (%)	219 (98.2)	109 (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		
Relative Risk (95% CI)	NE	
p-value		
Odds Ratio (95% CI)	NE	
Risk Difference (95% CI)	1.81 (0.06, 3.56)	
Unstratified analysis		
Hazard Ratio (95% CI)	NE	
p-value		
Relative Risk (95% CI)	NE	
p-value		
Odds Ratio (95% CI)	NE	
Risk Difference (95% CI)	1.79 (0.05, 3.54)	

Confidence intervals (CI) for Kaplan-Meier estimates derived using the log-log transformation
Stratification factor: Geographical regions defined at randomization.
Hazard Ratio (luspatercept over placebo) with 95% CI are estimated from Cox Proportional Hazard Model.
p-value from 2-sided log-rank test.
Placebo patients are assessed up to crossing over to Luspatercept. Luspatercept group does not include placebo patients who crossed over to Luspatercept.

Celgene Corporation
Study ACE-536-B-THAL-001 - (Database Cutoff Date: 05JAN2021)
Kaplan Meier Plot of Time to first Severe Other Specific Adverse Event (CTCAE >=3) up to end of study: Bone Pain (PT)
Safety Population



Placebo patients are assessed up to crossing over to Luspatercept. Luspatercept group does not include placebo patients who crossed over to Luspatercept.

Celgene Corporation
Study ACE-536-B-THAL-001 - (Database Cutoff Date: 05JAN2021)
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 + BSC (N=223)	Placebo + BSC (N=109)
SOC: Blood and lymphatic system disorders	Number of subjects with events, n (%)	47 (21.1)	8 (7.3)
	Number of censored subjects, n (%)	176 (78.9)	101 (92.7)
	Kaplan-Meier estimates of Time to Event (weeks)		
	Median (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	Stratified analysis		
	Hazard Ratio (95% CI)	2.40 (1.12, 5.14)	
	p-value	0.020	
	Odds Ratio (95% CI)	3.35 (1.53, 7.37)	
	Risk Difference (95% CI)	13.74 (6.47, 21.01)	
	Unstratified analysis		
	Hazard Ratio (95% CI)	2.38 (1.11, 5.11)	
	p-value	0.022	
	Relative Risk (95% CI)	2.87 (1.41, 5.86)	
	p-value	0.004	
	Odds Ratio (95% CI)	3.37 (1.53, 7.42)	
	Risk Difference (95% CI)	13.74 (6.48, 20.99)	

Confidence intervals (CI) for Kaplan-Meier estimates derived using the log-log transformation
Stratification factor: Geographical regions defined at randomization.
Hazard Ratio (luspatercept over placebo) with 95% CI are estimated from Cox Proportional Hazard Model.
p-value from 2-sided log-rank test.
Placebo patients are assessed up to crossing over to Luspatercept. Luspatercept group does not include placebo patients who crossed over to Luspatercept.

Celgene Corporation
Study ACE-536-B-THAL-001 - (Database Cutoff Date: 05JAN2021)
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 + BSC (N=223)	Placebo + BSC (N=109)
SOC: Blood and lymphatic system disorders, PT: Anaemia	Number of subjects with events, n (%)	13 (5.8)	2 (1.8)
	Number of censored subjects, n (%)	210 (94.2)	107 (98.2)
	Kaplan-Meier estimates of Time to Event (weeks)		
	Median (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	Stratified analysis		
	Hazard Ratio (95% CI)	2.79 (0.62, 12.58)	
	p-value	0.164	
	Odds Ratio (95% CI)	3.37 (0.74, 15.28)	
	Risk Difference (95% CI)	4.02 (0.06, 7.98)	
	Unstratified analysis		
	Hazard Ratio (95% CI)	2.72 (0.60, 12.30)	
	p-value	0.174	
	Relative Risk (95% CI)	3.18 (0.73, 13.83)	
	p-value	0.123	
	Odds Ratio (95% CI)	3.31 (0.73, 14.94)	
	Risk Difference (95% CI)	3.99 (0.02, 7.97)	

Confidence intervals (CI) for Kaplan-Meier estimates derived using the log-log transformation
Stratification factor: Geographical regions defined at randomization.
Hazard Ratio (luspatercept over placebo) with 95% CI are estimated from Cox Proportional Hazard Model.
p-value from 2-sided log-rank test.
Placebo patients are assessed up to crossing over to Luspatercept. Luspatercept group does not include placebo patients who crossed over to Luspatercept.

Celgene Corporation
Study ACE-536-B-THAL-001 - (Database Cutoff Date: 05JAN2021)
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 + BSC (N=223)	Placebo + BSC (N=109)
SOC: Cardiac disorders	Number of subjects with events, n (%)	30 (13.5)	10 (9.2)
	Number of censored subjects, n (%)	193 (86.5)	99 (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)	1.30 (0.63, 2.70)	
	p-value	0.471	
	Odds Ratio (95% CI)	1.54 (0.72, 3.29)	
	Risk Difference (95% CI)	4.29 (-2.73, 11.32)	
	Unstratified analysis		
	Hazard Ratio (95% CI)	1.32 (0.64, 2.73)	
	p-value	0.451	
	Relative Risk (95% CI)	1.47 (0.74, 2.89)	
	p-value	0.269	
	Odds Ratio (95% CI)	1.54 (0.72, 3.28)	
	Risk Difference (95% CI)	4.28 (-2.75, 11.31)	

Confidence intervals (CI) for Kaplan-Meier estimates derived using the log-log transformation
Stratification factor: Geographical regions defined at randomization.
Hazard Ratio (luspatercept over placebo) with 95% CI are estimated from Cox Proportional Hazard Model.
p-value from 2-sided log-rank test.
Placebo patients are assessed up to crossing over to Luspatercept. Luspatercept group does not include placebo patients who crossed over to Luspatercept.

Celgene Corporation
Study ACE-536-B-THAL-001 - (Database Cutoff Date: 05JAN2021)
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 + BSC (N=223)	Placebo + BSC (N=109)
SOC: Ear and labyrinth disorders	Number of subjects with events, n (%)	21 (9.4)	8 (7.3)
	Number of censored subjects, n (%)	202 (90.6)	101 (92.7)
	Kaplan-Meier estimates of Time to Event (weeks)		
	Median (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	Stratified analysis		
	Hazard Ratio (95% CI)	1.00 (0.43, 2.31)	
	p-value	0.991	
	Odds Ratio (95% CI)	1.32 (0.56, 3.08)	
	Risk Difference (95% CI)	2.10 (-4.11, 8.30)	
	Unstratified analysis		
	Hazard Ratio (95% CI)	1.01 (0.44, 2.35)	
	p-value	0.975	
	Relative Risk (95% CI)	1.28 (0.59, 2.80)	
	p-value	0.532	
	Odds Ratio (95% CI)	1.31 (0.56, 3.07)	
	Risk Difference (95% CI)	2.08 (-4.14, 8.30)	

Confidence intervals (CI) for Kaplan-Meier estimates derived using the log-log transformation
Stratification factor: Geographical regions defined at randomization.
Hazard Ratio (luspatercept over placebo) with 95% CI are estimated from Cox Proportional Hazard Model.
p-value from 2-sided log-rank test.
Placebo patients are assessed up to crossing over to Luspatercept. Luspatercept group does not include placebo patients who crossed over to Luspatercept.

Celgene Corporation
Study ACE-536-B-THAL-001 - (Database Cutoff Date: 05JAN2021)
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 + BSC (N=223)	Placebo + BSC (N=109)
SOC: Eye disorders	Number of subjects with events, n (%)	22 (9.9)	10 (9.2)
	Number of censored subjects, n (%)	201 (90.1)	99 (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)	0.82 (0.38, 1.78)	
	p-value	0.611	
	Odds Ratio (95% CI)	1.09 (0.49, 2.38)	
	Risk Difference (95% CI)	0.71 (-5.97, 7.39)	
	Unstratified analysis		
	Hazard Ratio (95% CI)	0.80 (0.37, 1.74)	
	p-value	0.581	
	Relative Risk (95% CI)	1.08 (0.53, 2.19)	
	p-value	0.841	
	Odds Ratio (95% CI)	1.08 (0.49, 2.38)	
	Risk Difference (95% CI)	0.69 (-5.99, 7.38)	

Confidence intervals (CI) for Kaplan-Meier estimates derived using the log-log transformation
Stratification factor: Geographical regions defined at randomization.
Hazard Ratio (luspatercept over placebo) with 95% CI are estimated from Cox Proportional Hazard Model.
p-value from 2-sided log-rank test.
Placebo patients are assessed up to crossing over to Luspatercept. Luspatercept group does not include placebo patients who crossed over to Luspatercept.

Celgene Corporation
Study ACE-536-B-THAL-001 - (Database Cutoff Date: 05JAN2021)
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 + BSC (N=223)	Placebo + BSC (N=109)
SOC: Gastrointestinal disorders	Number of subjects with events, n (%)	113 (50.7)	40 (36.7)
	Number of censored subjects, n (%)	110 (49.3)	69 (63.3)
	Kaplan-Meier estimates of Time to Event (weeks)		
	Median (95% CI)	129 (85.0, 168)	NE (77.7, NE)
	Stratified analysis		
	Hazard Ratio (95% CI)	1.13 (0.78, 1.65)	
	p-value	0.512	
	Odds Ratio (95% CI)	1.77 (1.11, 2.82)	
	Risk Difference (95% CI)	13.97 (2.77, 25.18)	
	Unstratified analysis		
	Hazard Ratio (95% CI)	1.11 (0.76, 1.61)	
	p-value	0.593	
	Relative Risk (95% CI)	1.38 (1.05, 1.82)	
	p-value	0.023	
	Odds Ratio (95% CI)	1.77 (1.11, 2.83)	
	Risk Difference (95% CI)	13.98 (2.80, 25.15)	

Confidence intervals (CI) for Kaplan-Meier estimates derived using the log-log transformation
Stratification factor: Geographical regions defined at randomization.
Hazard Ratio (luspatercept over placebo) with 95% CI are estimated from Cox Proportional Hazard Model.
p-value from 2-sided log-rank test.
Placebo patients are assessed up to crossing over to Luspatercept. Luspatercept group does not include placebo patients who crossed over to Luspatercept.

Celgene Corporation
Study ACE-536-B-THAL-001 - (Database Cutoff Date: 05JAN2021)
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 + BSC (N=223)	Placebo + BSC (N=109)
SOC: Gastrointestinal disorders, PT: Abdominal pain	Number of subjects with events, n (%)	30 (13.5)	7 (6.4)
	Number of censored subjects, n (%)	193 (86.5)	102 (93.6)
	Kaplan-Meier estimates of Time to Event (weeks)		
	Median (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	Stratified analysis		
	Hazard Ratio (95% CI)	1.39 (0.59, 3.27)	
	p-value	0.448	
	Odds Ratio (95% CI)	2.27 (0.96, 5.35)	
	Risk Difference (95% CI)	7.05 (0.62, 13.47)	
	Unstratified analysis		
	Hazard Ratio (95% CI)	1.40 (0.60, 3.29)	
	p-value	0.433	
	Relative Risk (95% CI)	2.09 (0.95, 4.62)	
	p-value	0.067	
	Odds Ratio (95% CI)	2.26 (0.96, 5.34)	
	Risk Difference (95% CI)	7.03 (0.61, 13.45)	

Confidence intervals (CI) for Kaplan-Meier estimates derived using the log-log transformation
Stratification factor: Geographical regions defined at randomization.
Hazard Ratio (luspatercept over placebo) with 95% CI are estimated from Cox Proportional Hazard Model.
p-value from 2-sided log-rank test.
Placebo patients are assessed up to crossing over to Luspatercept. Luspatercept group does not include placebo patients who crossed over to Luspatercept.

Celgene Corporation
Study ACE-536-B-THAL-001 - (Database Cutoff Date: 05JAN2021)
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 + BSC (N=223)	Placebo + BSC (N=109)
SOC: Gastrointestinal disorders, PT: Abdominal pain upper	Number of subjects with events, n (%)	25 (11.2)	8 (7.3)
	Number of censored subjects, n (%)	198 (88.8)	101 (92.7)
	Kaplan-Meier estimates of Time to Event (weeks)		
	Median (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	Stratified analysis		
	Hazard Ratio (95% CI)	0.99 (0.43, 2.30)	
	p-value	0.980	
	Odds Ratio (95% CI)	1.60 (0.70, 3.68)	
	Risk Difference (95% CI)	3.89 (-2.51, 10.29)	
	Unstratified analysis		
	Hazard Ratio (95% CI)	0.95 (0.41, 2.23)	
	p-value	0.913	
	Relative Risk (95% CI)	1.53 (0.71, 3.27)	
	p-value	0.276	
	Odds Ratio (95% CI)	1.59 (0.69, 3.66)	
	Risk Difference (95% CI)	3.87 (-2.54, 10.28)	

Confidence intervals (CI) for Kaplan-Meier estimates derived using the log-log transformation
Stratification factor: Geographical regions defined at randomization.
Hazard Ratio (luspatercept over placebo) with 95% CI are estimated from Cox Proportional Hazard Model.
p-value from 2-sided log-rank test.
Placebo patients are assessed up to crossing over to Luspatercept. Luspatercept group does not include placebo patients who crossed over to Luspatercept.

Celgene Corporation
Study ACE-536-B-THAL-001 - (Database Cutoff Date: 05JAN2021)
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 + BSC (N=223)	Placebo + BSC (N=109)
SOC: Gastrointestinal disorders, PT: Constipation	Number of subjects with events, n (%)	12 (5.4)	4 (3.7)
	Number of censored subjects, n (%)	211 (94.6)	105 (96.3)
	Kaplan-Meier estimates of Time to Event (weeks)		
	Median (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	Stratified analysis		
	Hazard Ratio (95% CI)	0.84 (0.25, 2.81)	
	p-value	0.775	
	Odds Ratio (95% CI)	1.51 (0.47, 4.91)	
	Risk Difference (95% CI)	1.70 (-2.81, 6.21)	
	Unstratified analysis		
	Hazard Ratio (95% CI)	0.89 (0.27, 2.97)	
	p-value	0.847	
	Relative Risk (95% CI)	1.47 (0.48, 4.44)	
	p-value	0.498	
	Odds Ratio (95% CI)	1.49 (0.47, 4.74)	
	Risk Difference (95% CI)	1.71 (-2.90, 6.32)	

Confidence intervals (CI) for Kaplan-Meier estimates derived using the log-log transformation
Stratification factor: Geographical regions defined at randomization.
Hazard Ratio (luspatercept over placebo) with 95% CI are estimated from Cox Proportional Hazard Model.
p-value from 2-sided log-rank test.
Placebo patients are assessed up to crossing over to Luspatercept. Luspatercept group does not include placebo patients who crossed over to Luspatercept.

Celgene Corporation
Study ACE-536-B-THAL-001 - (Database Cutoff Date: 05JAN2021)
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 + BSC (N=223)	Placebo + BSC (N=109)
SOC: Gastrointestinal disorders, PT: Dental caries	Number of subjects with events, n (%)	10 (4.5)	0 (0.0)
	Number of censored subjects, n (%)	213 (95.5)	109 (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		
	Odds Ratio (95% CI)	NE	
	Risk Difference (95% CI)	4.50 (1.78, 7.21)	
	Unstratified analysis		
	Hazard Ratio (95% CI)	NE	
	p-value		
	Relative Risk (95% CI)	NE	
	p-value		
	Odds Ratio (95% CI)	NE	
	Risk Difference (95% CI)	4.48 (1.77, 7.20)	

Confidence intervals (CI) for Kaplan-Meier estimates derived using the log-log transformation
Stratification factor: Geographical regions defined at randomization.
Hazard Ratio (luspatercept over placebo) with 95% CI are estimated from Cox Proportional Hazard Model.
p-value from 2-sided log-rank test.
Placebo patients are assessed up to crossing over to Luspatercept. Luspatercept group does not include placebo patients who crossed over to Luspatercept.

Celgene Corporation
Study ACE-536-B-THAL-001 - (Database Cutoff Date: 05JAN2021)
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 + BSC (N=223)	Placebo + BSC (N=109)
SOC: Gastrointestinal disorders, PT: Diarrhoea	Number of subjects with events, n (%)	41 (18.4)	14 (12.8)
	Number of censored subjects, n (%)	182 (81.6)	95 (87.2)
	Kaplan-Meier estimates of Time to Event (weeks)		
	Median (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	Stratified analysis		
	Hazard Ratio (95% CI)	1.05 (0.55, 1.98)	
	p-value	0.889	
	Odds Ratio (95% CI)	1.53 (0.79, 2.94)	
	Risk Difference (95% CI)	5.55 (-2.55, 13.65)	
	Unstratified analysis		
	Hazard Ratio (95% CI)	1.03 (0.55, 1.95)	
	p-value	0.926	
	Relative Risk (95% CI)	1.43 (0.82, 2.51)	
	p-value	0.211	
	Odds Ratio (95% CI)	1.53 (0.79, 2.94)	
	Risk Difference (95% CI)	5.54 (-2.54, 13.62)	

Confidence intervals (CI) for Kaplan-Meier estimates derived using the log-log transformation
Stratification factor: Geographical regions defined at randomization.
Hazard Ratio (luspatercept over placebo) with 95% CI are estimated from Cox Proportional Hazard Model.
p-value from 2-sided log-rank test.
Placebo patients are assessed up to crossing over to Luspatercept. Luspatercept group does not include placebo patients who crossed over to Luspatercept.

Celgene Corporation
Study ACE-536-B-THAL-001 - (Database Cutoff Date: 05JAN2021)
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 + BSC (N=223)	Placebo + BSC (N=109)
SOC: Gastrointestinal disorders, PT: Dyspepsia	Number of subjects with events, n (%)	19 (8.5)	1 (0.9)
	Number of censored subjects, n (%)	204 (91.5)	108 (99.1)
	Kaplan-Meier estimates of Time to Event (weeks)		
	Median (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	Stratified analysis		
	Hazard Ratio (95% CI)	6.51 (0.86, 49.61)	
	p-value	0.037	
	Odds Ratio (95% CI)	10.32 (1.34, 79.31)	
	Risk Difference (95% CI)	7.61 (3.55, 11.68)	
	Unstratified analysis		
	Hazard Ratio (95% CI)	6.57 (0.86, 50.01)	
	p-value	0.036	
	Relative Risk (95% CI)	9.29 (1.26, 68.47)	
	p-value	0.029	
	Odds Ratio (95% CI)	10.06 (1.33, 76.16)	
	Risk Difference (95% CI)	7.60 (3.52, 11.68)	

Confidence intervals (CI) for Kaplan-Meier estimates derived using the log-log transformation
Stratification factor: Geographical regions defined at randomization.
Hazard Ratio (luspatercept over placebo) with 95% CI are estimated from Cox Proportional Hazard Model.
p-value from 2-sided log-rank test.
Placebo patients are assessed up to crossing over to Luspatercept. Luspatercept group does not include placebo patients who crossed over to Luspatercept.

Celgene Corporation
Study ACE-536-B-THAL-001 - (Database Cutoff Date: 05JAN2021)
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 + BSC (N=223)	Placebo + BSC (N=109)
SOC: Gastrointestinal disorders, PT: Nausea	Number of subjects with events, n (%)	29 (13.0)	6 (5.5)
	Number of censored subjects, n (%)	194 (87.0)	103 (94.5)
	Kaplan-Meier estimates of Time to Event (weeks)		
	Median (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	Stratified analysis		
	Hazard Ratio (95% CI)	1.79 (0.72, 4.41)	
	p-value	0.202	
	Odds Ratio (95% CI)	2.59 (1.04, 6.43)	
	Risk Difference (95% CI)	7.55 (1.41, 13.68)	
	Unstratified analysis		
	Hazard Ratio (95% CI)	1.72 (0.69, 4.25)	
	p-value	0.235	
	Relative Risk (95% CI)	2.36 (1.01, 5.52)	
	p-value	0.047	
	Odds Ratio (95% CI)	2.57 (1.03, 6.38)	
	Risk Difference (95% CI)	7.50 (1.35, 13.65)	

Confidence intervals (CI) for Kaplan-Meier estimates derived using the log-log transformation
Stratification factor: Geographical regions defined at randomization.
Hazard Ratio (luspatercept over placebo) with 95% CI are estimated from Cox Proportional Hazard Model.
p-value from 2-sided log-rank test.
Placebo patients are assessed up to crossing over to Luspatercept. Luspatercept group does not include placebo patients who crossed over to Luspatercept.

Celgene Corporation
Study ACE-536-B-THAL-001 - (Database Cutoff Date: 05JAN2021)
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 + BSC (N=223)	Placebo + BSC (N=109)
SOC: Gastrointestinal disorders, PT: Toothache	Number of subjects with events, n (%)	15 (6.7)	5 (4.6)
	Number of censored subjects, n (%)	208 (93.3)	104 (95.4)
	Kaplan-Meier estimates of Time to Event (weeks)		
	Median (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	Stratified analysis		
	Hazard Ratio (95% CI)	1.19 (0.42, 3.38)	
	p-value	0.745	
	Odds Ratio (95% CI)	1.49 (0.53, 4.22)	
	Risk Difference (95% CI)	2.12 (-3.00, 7.24)	
	Unstratified analysis		
	Hazard Ratio (95% CI)	1.17 (0.41, 3.32)	
	p-value	0.767	
	Relative Risk (95% CI)	1.47 (0.55, 3.93)	
	p-value	0.447	
	Odds Ratio (95% CI)	1.50 (0.53, 4.24)	
	Risk Difference (95% CI)	2.14 (-2.98, 7.26)	

Confidence intervals (CI) for Kaplan-Meier estimates derived using the log-log transformation
Stratification factor: Geographical regions defined at randomization.
Hazard Ratio (luspatercept over placebo) with 95% CI are estimated from Cox Proportional Hazard Model.
p-value from 2-sided log-rank test.
Placebo patients are assessed up to crossing over to Luspatercept. Luspatercept group does not include placebo patients who crossed over to Luspatercept.

Celgene Corporation
Study ACE-536-B-THAL-001 - (Database Cutoff Date: 05JAN2021)
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 + BSC (N=223)	Placebo + BSC (N=109)
SOC: Gastrointestinal disorders, PT: Vomiting	Number of subjects with events, n (%)	30 (13.5)	8 (7.3)
	Number of censored subjects, n (%)	193 (86.5)	101 (92.7)
	Kaplan-Meier estimates of Time to Event (weeks)		
	Median (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	Stratified analysis		
	Hazard Ratio (95% CI)	1.33 (0.60, 2.98)	
	p-value	0.483	
	Odds Ratio (95% CI)	1.99 (0.87, 4.53)	
	Risk Difference (95% CI)	6.16 (-0.43, 12.76)	
	Unstratified analysis		
	Hazard Ratio (95% CI)	1.33 (0.59, 2.96)	
	p-value	0.491	
	Relative Risk (95% CI)	1.83 (0.87, 3.86)	
	p-value	0.111	
	Odds Ratio (95% CI)	1.96 (0.87, 4.44)	
	Risk Difference (95% CI)	6.11 (-0.52, 12.75)	

Confidence intervals (CI) for Kaplan-Meier estimates derived using the log-log transformation
Stratification factor: Geographical regions defined at randomization.
Hazard Ratio (luspatercept over placebo) with 95% CI are estimated from Cox Proportional Hazard Model.
p-value from 2-sided log-rank test.
Placebo patients are assessed up to crossing over to Luspatercept. Luspatercept group does not include placebo patients who crossed over to Luspatercept.

Celgene Corporation
Study ACE-536-B-THAL-001 - (Database Cutoff Date: 05JAN2021)
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 + BSC (N=223)	Placebo + BSC (N=109)
SOC: General disorders and administration site conditions	Number of subjects with events, n (%)	123 (55.2)	48 (44.0)
	Number of censored subjects, n (%)	100 (44.8)	61 (56.0)
	Kaplan-Meier estimates of Time to Event (weeks)		
	Median (95% CI)	71.3 (53.9, 130)	NE (42.1, NE)
	Stratified analysis		
	Hazard Ratio (95% CI)	1.11 (0.79, 1.56)	
	p-value	0.536	
	Odds Ratio (95% CI)	1.64 (1.01, 2.66)	
	Risk Difference (95% CI)	11.21 (0.36, 22.07)	
	Unstratified analysis		
	Hazard Ratio (95% CI)	1.13 (0.80, 1.58)	
	p-value	0.483	
	Relative Risk (95% CI)	1.25 (0.98, 1.60)	
	p-value	0.069	
	Odds Ratio (95% CI)	1.56 (0.99, 2.48)	
	Risk Difference (95% CI)	11.12 (-0.26, 22.50)	

Confidence intervals (CI) for Kaplan-Meier estimates derived using the log-log transformation
Stratification factor: Geographical regions defined at randomization.
Hazard Ratio (luspatercept over placebo) with 95% CI are estimated from Cox Proportional Hazard Model.
p-value from 2-sided log-rank test.
Placebo patients are assessed up to crossing over to Luspatercept. Luspatercept group does not include placebo patients who crossed over to Luspatercept.

Celgene Corporation
Study ACE-536-B-THAL-001 - (Database Cutoff Date: 05JAN2021)
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 + BSC (N=223)	Placebo + BSC (N=109)
SOC: General disorders and administration site conditions, PT: Asthenia	Number of subjects with events, n (%)	26 (11.7)	11 (10.1)
	Number of censored subjects, n (%)	197 (88.3)	98 (89.9)
	Kaplan-Meier estimates of Time to Event (weeks)		
	Median (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	Stratified analysis		
	Hazard Ratio (95% CI)	1.05 (0.51, 2.13)	
	p-value	0.902	
	Odds Ratio (95% CI)	1.20 (0.55, 2.60)	
	Risk Difference (95% CI)	1.64 (-5.16, 8.44)	
	Unstratified analysis		
	Hazard Ratio (95% CI)	1.05 (0.51, 2.14)	
	p-value	0.893	
	Relative Risk (95% CI)	1.16 (0.59, 2.25)	
	p-value	0.671	
	Odds Ratio (95% CI)	1.18 (0.56, 2.48)	
	Risk Difference (95% CI)	1.57 (-5.48, 8.62)	

Confidence intervals (CI) for Kaplan-Meier estimates derived using the log-log transformation
Stratification factor: Geographical regions defined at randomization.
Hazard Ratio (luspatercept over placebo) with 95% CI are estimated from Cox Proportional Hazard Model.
p-value from 2-sided log-rank test.
Placebo patients are assessed up to crossing over to Luspatercept. Luspatercept group does not include placebo patients who crossed over to Luspatercept.

Celgene Corporation
Study ACE-536-B-THAL-001 - (Database Cutoff Date: 05JAN2021)
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 + BSC (N=223)	Placebo + BSC (N=109)
SOC: General disorders and administration site conditions, PT: Fatigue	Number of subjects with events, n (%)	37 (16.6)	16 (14.7)
	Number of censored subjects, n (%)	186 (83.4)	93 (85.3)
	Kaplan-Meier estimates of Time to Event (weeks)		
	Median (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	Stratified analysis		
	Hazard Ratio (95% CI)	0.93 (0.51, 1.71)	
	p-value	0.823	
	Odds Ratio (95% CI)	1.17 (0.61, 2.22)	
	Risk Difference (95% CI)	1.97 (-6.17, 10.11)	
	Unstratified analysis		
	Hazard Ratio (95% CI)	0.93 (0.51, 1.71)	
	p-value	0.814	
	Relative Risk (95% CI)	1.13 (0.66, 1.94)	
	p-value	0.656	
	Odds Ratio (95% CI)	1.16 (0.61, 2.19)	
	Risk Difference (95% CI)	1.91 (-6.33, 10.16)	

Confidence intervals (CI) for Kaplan-Meier estimates derived using the log-log transformation
Stratification factor: Geographical regions defined at randomization.
Hazard Ratio (luspatercept over placebo) with 95% CI are estimated from Cox Proportional Hazard Model.
p-value from 2-sided log-rank test.
Placebo patients are assessed up to crossing over to Luspatercept. Luspatercept group does not include placebo patients who crossed over to Luspatercept.

Celgene Corporation
Study ACE-536-B-THAL-001 - (Database Cutoff Date: 05JAN2021)
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 + BSC (N=223)	Placebo + BSC (N=109)
SOC: General disorders and administration site conditions, PT: Influenza like illness	Number of subjects with events, n (%)	21 (9.4)	8 (7.3)
	Number of censored subjects, n (%)	202 (90.6)	101 (92.7)
	Kaplan-Meier estimates of Time to Event (weeks)		
	Median (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	Stratified analysis		
	Hazard Ratio (95% CI)	1.14 (0.50, 2.62)	
	p-value	0.750	
	Odds Ratio (95% CI)	1.33 (0.56, 3.12)	
	Risk Difference (95% CI)	2.12 (-4.04, 8.28)	
	Unstratified analysis		
	Hazard Ratio (95% CI)	1.12 (0.49, 2.55)	
	p-value	0.794	
	Relative Risk (95% CI)	1.28 (0.59, 2.80)	
	p-value	0.532	
	Odds Ratio (95% CI)	1.31 (0.56, 3.07)	
	Risk Difference (95% CI)	2.08 (-4.14, 8.30)	

Confidence intervals (CI) for Kaplan-Meier estimates derived using the log-log transformation
Stratification factor: Geographical regions defined at randomization.
Hazard Ratio (luspatercept over placebo) with 95% CI are estimated from Cox Proportional Hazard Model.
p-value from 2-sided log-rank test.
Placebo patients are assessed up to crossing over to Luspatercept. Luspatercept group does not include placebo patients who crossed over to Luspatercept.

Celgene Corporation
Study ACE-536-B-THAL-001 - (Database Cutoff Date: 05JAN2021)
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 + BSC (N=223)	Placebo + BSC (N=109)
SOC: General disorders and administration site conditions, PT: Injection site pain	Number of subjects with events, n (%)	12 (5.4)	3 (2.8)
	Number of censored subjects, n (%)	211 (94.6)	106 (97.2)
	Kaplan-Meier estimates of Time to Event (weeks)		
	Median (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	Stratified analysis		
	Hazard Ratio (95% CI)	1.64 (0.45, 5.92)	
	p-value	0.443	
	Odds Ratio (95% CI)	2.01 (0.56, 7.28)	
	Risk Difference (95% CI)	2.64 (-1.63, 6.91)	
	Unstratified analysis		
	Hazard Ratio (95% CI)	1.65 (0.46, 5.96)	
	p-value	0.440	
	Relative Risk (95% CI)	1.96 (0.56, 6.78)	
	p-value	0.291	
	Odds Ratio (95% CI)	2.01 (0.56, 7.27)	
	Risk Difference (95% CI)	2.63 (-1.64, 6.90)	

Confidence intervals (CI) for Kaplan-Meier estimates derived using the log-log transformation
Stratification factor: Geographical regions defined at randomization.
Hazard Ratio (luspatercept over placebo) with 95% CI are estimated from Cox Proportional Hazard Model.
p-value from 2-sided log-rank test.
Placebo patients are assessed up to crossing over to Luspatercept. Luspatercept group does not include placebo patients who crossed over to Luspatercept.

Celgene Corporation
Study ACE-536-B-THAL-001 - (Database Cutoff Date: 05JAN2021)
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 + BSC (N=223)	Placebo + BSC (N=109)
SOC: General disorders and administration site conditions, PT: Pain	Number of subjects with events, n (%)	15 (6.7)	4 (3.7)
	Number of censored subjects, n (%)	208 (93.3)	105 (96.3)
	Kaplan-Meier estimates of Time to Event (weeks)		
	Median (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	Stratified analysis		
	Hazard Ratio (95% CI)	1.63 (0.53, 5.01)	
	p-value	0.386	
	Odds Ratio (95% CI)	1.93 (0.62, 6.04)	
	Risk Difference (95% CI)	3.09 (-1.68, 7.86)	
	Unstratified analysis		
	Hazard Ratio (95% CI)	1.61 (0.52, 4.93)	
	p-value	0.401	
	Relative Risk (95% CI)	1.83 (0.62, 5.39)	
	p-value	0.271	
	Odds Ratio (95% CI)	1.89 (0.61, 5.85)	
	Risk Difference (95% CI)	3.06 (-1.77, 7.88)	

Confidence intervals (CI) for Kaplan-Meier estimates derived using the log-log transformation
Stratification factor: Geographical regions defined at randomization.
Hazard Ratio (luspatercept over placebo) with 95% CI are estimated from Cox Proportional Hazard Model.
p-value from 2-sided log-rank test.
Placebo patients are assessed up to crossing over to Luspatercept. Luspatercept group does not include placebo patients who crossed over to Luspatercept.

Celgene Corporation
Study ACE-536-B-THAL-001 - (Database Cutoff Date: 05JAN2021)
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 + BSC (N=223)	Placebo + BSC (N=109)
SOC: General disorders and administration site conditions, PT: Pyrexia	Number of subjects with events, n (%)	47 (21.1)	24 (22.0)
	Number of censored subjects, n (%)	176 (78.9)	85 (78.0)
	Kaplan-Meier estimates of Time to Event (weeks)		
	Median (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	Stratified analysis		
	Hazard Ratio (95% CI)	0.74 (0.45, 1.24)	
	p-value	0.255	
	Odds Ratio (95% CI)	0.94 (0.54, 1.66)	
	Risk Difference (95% CI)	-0.94 (-10.3, 8.39)	
	Unstratified analysis		
	Hazard Ratio (95% CI)	0.74 (0.45, 1.24)	
	p-value	0.252	
	Relative Risk (95% CI)	0.96 (0.62, 1.48)	
	p-value	0.844	
	Odds Ratio (95% CI)	0.95 (0.54, 1.65)	
	Risk Difference (95% CI)	-0.94 (-10.4, 8.50)	

Confidence intervals (CI) for Kaplan-Meier estimates derived using the log-log transformation
Stratification factor: Geographical regions defined at randomization.
Hazard Ratio (luspatercept over placebo) with 95% CI are estimated from Cox Proportional Hazard Model.
p-value from 2-sided log-rank test.
Placebo patients are assessed up to crossing over to Luspatercept. Luspatercept group does not include placebo patients who crossed over to Luspatercept.

Celgene Corporation
Study ACE-536-B-THAL-001 - (Database Cutoff Date: 05JAN2021)
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 + BSC (N=223)	Placebo + BSC (N=109)
SOC: Hepatobiliary disorders	Number of subjects with events, n (%)	23 (10.3)	5 (4.6)
	Number of censored subjects, n (%)	200 (89.7)	104 (95.4)
	Kaplan-Meier estimates of Time to Event (weeks)		
	Median (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	Stratified analysis		
	Hazard Ratio (95% CI)	1.65 (0.61, 4.46)	
	p-value	0.321	
	Odds Ratio (95% CI)	2.39 (0.88, 6.48)	
	Risk Difference (95% CI)	5.73 (0.13, 11.33)	
	Unstratified analysis		
	Hazard Ratio (95% CI)	1.64 (0.60, 4.43)	
	p-value	0.327	
	Relative Risk (95% CI)	2.25 (0.88, 5.75)	
	p-value	0.091	
	Odds Ratio (95% CI)	2.39 (0.88, 6.47)	
	Risk Difference (95% CI)	5.73 (0.13, 11.33)	

Confidence intervals (CI) for Kaplan-Meier estimates derived using the log-log transformation
Stratification factor: Geographical regions defined at randomization.
Hazard Ratio (luspatercept over placebo) with 95% CI are estimated from Cox Proportional Hazard Model.
p-value from 2-sided log-rank test.
Placebo patients are assessed up to crossing over to Luspatercept. Luspatercept group does not include placebo patients who crossed over to Luspatercept.

Celgene Corporation
Study ACE-536-B-THAL-001 - (Database Cutoff Date: 05JAN2021)
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 + BSC (N=223)	Placebo + BSC (N=109)
SOC: Infections and infestations	Number of subjects with events, n (%)	174 (78.0)	74 (67.9)
	Number of censored subjects, n (%)	49 (22.0)	35 (32.1)
	Kaplan-Meier estimates of Time to Event (weeks)		
	Median (95% CI)	37.7 (29.7, 43.6)	33.6 (23.6, 49.4)
	Stratified analysis		
	Hazard Ratio (95% CI)	0.93 (0.70, 1.23)	
	p-value	0.603	
	Odds Ratio (95% CI)	1.68 (1.01, 2.82)	
	Risk Difference (95% CI)	10.11 (-0.17, 20.38)	
	Unstratified analysis		
	Hazard Ratio (95% CI)	0.94 (0.71, 1.24)	
	p-value	0.661	
	Relative Risk (95% CI)	1.15 (0.99, 1.33)	
	p-value	0.063	
	Odds Ratio (95% CI)	1.68 (1.01, 2.80)	
	Risk Difference (95% CI)	10.14 (-0.18, 20.45)	

Confidence intervals (CI) for Kaplan-Meier estimates derived using the log-log transformation
Stratification factor: Geographical regions defined at randomization.
Hazard Ratio (luspatercept over placebo) with 95% CI are estimated from Cox Proportional Hazard Model.
p-value from 2-sided log-rank test.
Placebo patients are assessed up to crossing over to Luspatercept. Luspatercept group does not include placebo patients who crossed over to Luspatercept.

Celgene Corporation
Study ACE-536-B-THAL-001 - (Database Cutoff Date: 05JAN2021)
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 + BSC (N=223)	Placebo + BSC (N=109)
SOC: Infections and infestations, PT: Cellulitis	Number of subjects with events, n (%)	10 (4.5)	2 (1.8)
	Number of censored subjects, n (%)	213 (95.5)	107 (98.2)
	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 (0.31, 7.27)	
	p-value	0.603	
	Odds Ratio (95% CI)	2.52 (0.54, 11.69)	
	Risk Difference (95% CI)	2.63 (-1.06, 6.31)	
	Unstratified analysis		
	Hazard Ratio (95% CI)	1.61 (0.34, 7.68)	
	p-value	0.549	
	Relative Risk (95% CI)	2.44 (0.54, 10.96)	
	p-value	0.243	
	Odds Ratio (95% CI)	2.51 (0.54, 11.67)	
	Risk Difference (95% CI)	2.65 (-1.06, 6.35)	

Confidence intervals (CI) for Kaplan-Meier estimates derived using the log-log transformation
Stratification factor: Geographical regions defined at randomization.
Hazard Ratio (luspatercept over placebo) with 95% CI are estimated from Cox Proportional Hazard Model.
p-value from 2-sided log-rank test.
Placebo patients are assessed up to crossing over to Luspatercept. Luspatercept group does not include placebo patients who crossed over to Luspatercept.

Celgene Corporation
Study ACE-536-B-THAL-001 - (Database Cutoff Date: 05JAN2021)
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 + BSC (N=223)	Placebo + BSC (N=109)
SOC: Infections and infestations, PT: Gastroenteritis	Number of subjects with events, n (%)	19 (8.5)	9 (8.3)
	Number of censored subjects, n (%)	204 (91.5)	100 (91.7)
	Kaplan-Meier estimates of Time to Event (weeks)		
	Median (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	Stratified analysis		
	Hazard Ratio (95% CI)	0.74 (0.32, 1.72)	
	p-value	0.486	
	Odds Ratio (95% CI)	1.03 (0.45, 2.36)	
	Risk Difference (95% CI)	0.25 (-6.09, 6.60)	
	Unstratified analysis		
	Hazard Ratio (95% CI)	0.74 (0.32, 1.71)	
	p-value	0.477	
	Relative Risk (95% CI)	1.03 (0.48, 2.20)	
	p-value	0.935	
	Odds Ratio (95% CI)	1.03 (0.45, 2.37)	
	Risk Difference (95% CI)	0.26 (-6.07, 6.60)	

Confidence intervals (CI) for Kaplan-Meier estimates derived using the log-log transformation
Stratification factor: Geographical regions defined at randomization.
Hazard Ratio (luspatercept over placebo) with 95% CI are estimated from Cox Proportional Hazard Model.
p-value from 2-sided log-rank test.
Placebo patients are assessed up to crossing over to Luspatercept. Luspatercept group does not include placebo patients who crossed over to Luspatercept.

Celgene Corporation
Study ACE-536-B-THAL-001 - (Database Cutoff Date: 05JAN2021)
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 + BSC (N=223)	Placebo + BSC (N=109)
SOC: Infections and infestations, PT: Influenza	Number of subjects with events, n (%)	25 (11.2)	8 (7.3)
	Number of censored subjects, n (%)	198 (88.8)	101 (92.7)
	Kaplan-Meier estimates of Time to Event (weeks)		
	Median (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	Stratified analysis		
	Hazard Ratio (95% CI)	1.18 (0.52, 2.69)	
	p-value	0.690	
	Odds Ratio (95% CI)	1.61 (0.70, 3.75)	
	Risk Difference (95% CI)	3.89 (-2.45, 10.22)	
	Unstratified analysis		
	Hazard Ratio (95% CI)	1.18 (0.52, 2.69)	
	p-value	0.690	
	Relative Risk (95% CI)	1.53 (0.71, 3.27)	
	p-value	0.276	
	Odds Ratio (95% CI)	1.59 (0.69, 3.66)	
	Risk Difference (95% CI)	3.87 (-2.54, 10.28)	

Confidence intervals (CI) for Kaplan-Meier estimates derived using the log-log transformation
Stratification factor: Geographical regions defined at randomization.
Hazard Ratio (luspatercept over placebo) with 95% CI are estimated from Cox Proportional Hazard Model.
p-value from 2-sided log-rank test.
Placebo patients are assessed up to crossing over to Luspatercept. Luspatercept group does not include placebo patients who crossed over to Luspatercept.

Celgene Corporation
Study ACE-536-B-THAL-001 - (Database Cutoff Date: 05JAN2021)
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 + BSC (N=223)	Placebo + BSC (N=109)
SOC: Infections and infestations, PT: Nasopharyngitis	Number of subjects with events, n (%)	17 (7.6)	4 (3.7)
	Number of censored subjects, n (%)	206 (92.4)	105 (96.3)
	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 (0.42, 4.14)	
	p-value	0.632	
	Odds Ratio (95% CI)	2.17 (0.71, 6.62)	
	Risk Difference (95% CI)	3.96 (-0.99, 8.92)	
	Unstratified analysis		
	Hazard Ratio (95% CI)	1.30 (0.41, 4.08)	
	p-value	0.652	
	Relative Risk (95% CI)	2.08 (0.72, 6.03)	
	p-value	0.178	
	Odds Ratio (95% CI)	2.17 (0.71, 6.60)	
	Risk Difference (95% CI)	3.95 (-1.01, 8.91)	

Confidence intervals (CI) for Kaplan-Meier estimates derived using the log-log transformation
Stratification factor: Geographical regions defined at randomization.
Hazard Ratio (luspatercept over placebo) with 95% CI are estimated from Cox Proportional Hazard Model.
p-value from 2-sided log-rank test.
Placebo patients are assessed up to crossing over to Luspatercept. Luspatercept group does not include placebo patients who crossed over to Luspatercept.

Celgene Corporation
Study ACE-536-B-THAL-001 - (Database Cutoff Date: 05JAN2021)
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 + BSC (N=223)	Placebo + BSC (N=109)
SOC: Infections and infestations, PT: Oral herpes	Number of subjects with events, n (%)	10 (4.5)	2 (1.8)
	Number of censored subjects, n (%)	213 (95.5)	107 (98.2)
	Kaplan-Meier estimates of Time to Event (weeks)		
	Median (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	Stratified analysis		
	Hazard Ratio (95% CI)	1.66 (0.34, 8.01)	
	p-value	0.522	
	Odds Ratio (95% CI)	2.52 (0.54, 11.72)	
	Risk Difference (95% CI)	2.66 (-1.05, 6.36)	
	Unstratified analysis		
	Hazard Ratio (95% CI)	1.67 (0.35, 8.05)	
	p-value	0.518	
	Relative Risk (95% CI)	2.44 (0.54, 10.96)	
	p-value	0.243	
	Odds Ratio (95% CI)	2.51 (0.54, 11.67)	
	Risk Difference (95% CI)	2.65 (-1.06, 6.35)	

Confidence intervals (CI) for Kaplan-Meier estimates derived using the log-log transformation
Stratification factor: Geographical regions defined at randomization.
Hazard Ratio (luspatercept over placebo) with 95% CI are estimated from Cox Proportional Hazard Model.
p-value from 2-sided log-rank test.
Placebo patients are assessed up to crossing over to Luspatercept. Luspatercept group does not include placebo patients who crossed over to Luspatercept.

Celgene Corporation
Study ACE-536-B-THAL-001 - (Database Cutoff Date: 05JAN2021)
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 + BSC (N=223)	Placebo + BSC (N=109)
SOC: Infections and infestations, PT: Pharyngitis	Number of subjects with events, n (%)	36 (16.1)	15 (13.8)
	Number of censored subjects, n (%)	187 (83.9)	94 (86.2)
	Kaplan-Meier estimates of Time to Event (weeks)		
	Median (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	Stratified analysis		
	Hazard Ratio (95% CI)	0.75 (0.39, 1.42)	
	p-value	0.377	
	Odds Ratio (95% CI)	1.21 (0.63, 2.33)	
	Risk Difference (95% CI)	2.34 (-5.67, 10.35)	
	Unstratified analysis		
	Hazard Ratio (95% CI)	0.76 (0.40, 1.43)	
	p-value	0.391	
	Relative Risk (95% CI)	1.17 (0.67, 2.05)	
	p-value	0.574	
	Odds Ratio (95% CI)	1.21 (0.63, 2.31)	
	Risk Difference (95% CI)	2.38 (-5.69, 10.45)	

Confidence intervals (CI) for Kaplan-Meier estimates derived using the log-log transformation
Stratification factor: Geographical regions defined at randomization.
Hazard Ratio (luspatercept over placebo) with 95% CI are estimated from Cox Proportional Hazard Model.
p-value from 2-sided log-rank test.
Placebo patients are assessed up to crossing over to Luspatercept. Luspatercept group does not include placebo patients who crossed over to Luspatercept.

Celgene Corporation
Study ACE-536-B-THAL-001 - (Database Cutoff Date: 05JAN2021)
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 + BSC (N=223)	Placebo + BSC (N=109)
SOC: Infections and infestations, PT: Sinusitis	Number of subjects with events, n (%)	10 (4.5)	2 (1.8)
	Number of censored subjects, n (%)	213 (95.5)	107 (98.2)
	Kaplan-Meier estimates of Time to Event (weeks)		
	Median (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	Stratified analysis		
	Hazard Ratio (95% CI)	1.97 (0.42, 9.26)	
	p-value	0.379	
	Odds Ratio (95% CI)	2.51 (0.54, 11.61)	
	Risk Difference (95% CI)	2.66 (-1.05, 6.38)	
	Unstratified analysis		
	Hazard Ratio (95% CI)	1.97 (0.42, 9.27)	
	p-value	0.380	
	Relative Risk (95% CI)	2.44 (0.54, 10.96)	
	p-value	0.243	
	Odds Ratio (95% CI)	2.51 (0.54, 11.67)	
	Risk Difference (95% CI)	2.65 (-1.06, 6.35)	

Confidence intervals (CI) for Kaplan-Meier estimates derived using the log-log transformation
Stratification factor: Geographical regions defined at randomization.
Hazard Ratio (luspatercept over placebo) with 95% CI are estimated from Cox Proportional Hazard Model.
p-value from 2-sided log-rank test.
Placebo patients are assessed up to crossing over to Luspatercept. Luspatercept group does not include placebo patients who crossed over to Luspatercept.

Celgene Corporation
Study ACE-536-B-THAL-001 - (Database Cutoff Date: 05JAN2021)
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 + BSC (N=223)	Placebo + BSC (N=109)
SOC: Infections and infestations, PT: Tonsillitis	Number of subjects with events, n (%)	16 (7.2)	2 (1.8)
	Number of censored subjects, n (%)	207 (92.8)	107 (98.2)
	Kaplan-Meier estimates of Time to Event (weeks)		
	Median (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	Stratified analysis		
	Hazard Ratio (95% CI)	2.75 (0.61, 12.36)	
	p-value	0.168	
	Odds Ratio (95% CI)	4.23 (0.94, 19.01)	
	Risk Difference (95% CI)	5.30 (1.12, 9.48)	
	Unstratified analysis		
	Hazard Ratio (95% CI)	2.80 (0.63, 12.57)	
	p-value	0.159	
	Relative Risk (95% CI)	3.91 (0.92, 16.70)	
	p-value	0.066	
	Odds Ratio (95% CI)	4.14 (0.93, 18.32)	
	Risk Difference (95% CI)	5.34 (1.12, 9.56)	

Confidence intervals (CI) for Kaplan-Meier estimates derived using the log-log transformation
Stratification factor: Geographical regions defined at randomization.
Hazard Ratio (luspatercept over placebo) with 95% CI are estimated from Cox Proportional Hazard Model.
p-value from 2-sided log-rank test.
Placebo patients are assessed up to crossing over to Luspatercept. Luspatercept group does not include placebo patients who crossed over to Luspatercept.

Celgene Corporation
Study ACE-536-B-THAL-001 - (Database Cutoff Date: 05JAN2021)
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 + BSC (N=223)	Placebo + BSC (N=109)
SOC: Infections and infestations, PT: Upper respiratory tract infection	Number of subjects with events, n (%)	93 (41.7)	43 (39.4)
	Number of censored subjects, n (%)	130 (58.3)	66 (60.6)
	Kaplan-Meier estimates of Time to Event (weeks)		
	Median (95% CI)	160 (124, NE)	NE (71.3, NE)
	Stratified analysis		
	Hazard Ratio (95% CI)	0.72 (0.49, 1.05)	
	p-value	0.083	
	Odds Ratio (95% CI)	1.10 (0.68, 1.77)	
	Risk Difference (95% CI)	2.16 (-8.80, 13.13)	
	Unstratified analysis		
	Hazard Ratio (95% CI)	0.76 (0.52, 1.10)	
	p-value	0.145	
	Relative Risk (95% CI)	1.06 (0.80, 1.40)	
	p-value	0.697	
	Odds Ratio (95% CI)	1.10 (0.69, 1.75)	
	Risk Difference (95% CI)	2.25 (-8.97, 13.48)	

Confidence intervals (CI) for Kaplan-Meier estimates derived using the log-log transformation
Stratification factor: Geographical regions defined at randomization.
Hazard Ratio (luspatercept over placebo) with 95% CI are estimated from Cox Proportional Hazard Model.
p-value from 2-sided log-rank test.
Placebo patients are assessed up to crossing over to Luspatercept. Luspatercept group does not include placebo patients who crossed over to Luspatercept.

Celgene Corporation
Study ACE-536-B-THAL-001 - (Database Cutoff Date: 05JAN2021)
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 + BSC (N=223)	Placebo + BSC (N=109)
SOC: Infections and infestations, PT: Urinary tract infection	Number of subjects with events, n (%)	14 (6.3)	7 (6.4)
	Number of censored subjects, n (%)	209 (93.7)	102 (93.6)
	Kaplan-Meier estimates of Time to Event (weeks)		
	Median (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	Stratified analysis		
	Hazard Ratio (95% CI)	0.40 (0.14, 1.18)	
	p-value	0.087	
	Odds Ratio (95% CI)	0.97 (0.38, 2.49)	
	Risk Difference (95% CI)	-0.18 (-5.75, 5.39)	
	Unstratified analysis		
	Hazard Ratio (95% CI)	0.41 (0.14, 1.20)	
	p-value	0.093	
	Relative Risk (95% CI)	0.98 (0.41, 2.35)	
	p-value	0.960	
	Odds Ratio (95% CI)	0.98 (0.38, 2.49)	
	Risk Difference (95% CI)	-0.14 (-5.74, 5.45)	

Confidence intervals (CI) for Kaplan-Meier estimates derived using the log-log transformation
Stratification factor: Geographical regions defined at randomization.
Hazard Ratio (luspatercept over placebo) with 95% CI are estimated from Cox Proportional Hazard Model.
p-value from 2-sided log-rank test.
Placebo patients are assessed up to crossing over to Luspatercept. Luspatercept group does not include placebo patients who crossed over to Luspatercept.

Celgene Corporation
Study ACE-536-B-THAL-001 - (Database Cutoff Date: 05JAN2021)
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 + BSC (N=223)	Placebo + BSC (N=109)
SOC: Infections and infestations, PT: Viral upper respiratory tract infection	Number of subjects with events, n (%)	10 (4.5)	1 (0.9)
	Number of censored subjects, n (%)	213 (95.5)	108 (99.1)
	Kaplan-Meier estimates of Time to Event (weeks)		
	Median (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	Stratified analysis		
	Hazard Ratio (95% CI)	2.97 (0.36, 24.55)	
	p-value	0.290	
	Odds Ratio (95% CI)	5.04 (0.64, 39.92)	
	Risk Difference (95% CI)	3.56 (0.31, 6.82)	
	Unstratified analysis		
	Hazard Ratio (95% CI)	3.01 (0.36, 24.80)	
	p-value	0.283	
	Relative Risk (95% CI)	4.89 (0.63, 37.70)	
	p-value	0.128	
	Odds Ratio (95% CI)	5.07 (0.64, 40.13)	
	Risk Difference (95% CI)	3.57 (0.31, 6.82)	

Confidence intervals (CI) for Kaplan-Meier estimates derived using the log-log transformation
Stratification factor: Geographical regions defined at randomization.
Hazard Ratio (luspatercept over placebo) with 95% CI are estimated from Cox Proportional Hazard Model.
p-value from 2-sided log-rank test.
Placebo patients are assessed up to crossing over to Luspatercept. Luspatercept group does not include placebo patients who crossed over to Luspatercept.

Celgene Corporation
Study ACE-536-B-THAL-001 - (Database Cutoff Date: 05JAN2021)
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 + BSC (N=223)	Placebo + BSC (N=109)
SOC: Injury, poisoning and procedural complications	Number of subjects with events, n (%)	67 (30.0)	25 (22.9)
	Number of censored subjects, n (%)	156 (70.0)	84 (77.1)
	Kaplan-Meier estimates of Time to Event (weeks)		
	Median (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	Stratified analysis		
	Hazard Ratio (95% CI)	0.99 (0.62, 1.60)	
	p-value	0.982	
	Odds Ratio (95% CI)	1.44 (0.85, 2.45)	
	Risk Difference (95% CI)	7.15 (-2.80, 17.10)	
	Unstratified analysis		
	Hazard Ratio (95% CI)	1.00 (0.62, 1.60)	
	p-value	0.991	
	Relative Risk (95% CI)	1.31 (0.88, 1.95)	
	p-value	0.184	
	Odds Ratio (95% CI)	1.44 (0.85, 2.45)	
	Risk Difference (95% CI)	7.11 (-2.82, 17.03)	

Confidence intervals (CI) for Kaplan-Meier estimates derived using the log-log transformation
Stratification factor: Geographical regions defined at randomization.
Hazard Ratio (luspatercept over placebo) with 95% CI are estimated from Cox Proportional Hazard Model.
p-value from 2-sided log-rank test.
Placebo patients are assessed up to crossing over to Luspatercept. Luspatercept group does not include placebo patients who crossed over to Luspatercept.

Celgene Corporation
Study ACE-536-B-THAL-001 - (Database Cutoff Date: 05JAN2021)
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 + BSC (N=223)	Placebo + BSC (N=109)
SOC: Injury, poisoning and procedural complications, PT: Transfusion reaction	Number of subjects with events, n (%)	12 (5.4)	5 (4.6)
	Number of censored subjects, n (%)	211 (94.6)	104 (95.4)
	Kaplan-Meier estimates of Time to Event (weeks)		
	Median (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	Stratified analysis		
	Hazard Ratio (95% CI)	0.81 (0.27, 2.41)	
	p-value	0.706	
	Odds Ratio (95% CI)	1.19 (0.41, 3.45)	
	Risk Difference (95% CI)	0.81 (-4.11, 5.73)	
	Unstratified analysis		
	Hazard Ratio (95% CI)	0.80 (0.27, 2.39)	
	p-value	0.694	
	Relative Risk (95% CI)	1.17 (0.42, 3.25)	
	p-value	0.759	
	Odds Ratio (95% CI)	1.18 (0.41, 3.45)	
	Risk Difference (95% CI)	0.79 (-4.12, 5.71)	

Confidence intervals (CI) for Kaplan-Meier estimates derived using the log-log transformation
Stratification factor: Geographical regions defined at randomization.
Hazard Ratio (luspatercept over placebo) with 95% CI are estimated from Cox Proportional Hazard Model.
p-value from 2-sided log-rank test.
Placebo patients are assessed up to crossing over to Luspatercept. Luspatercept group does not include placebo patients who crossed over to Luspatercept.

Celgene Corporation
Study ACE-536-B-THAL-001 - (Database Cutoff Date: 05JAN2021)
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 + BSC (N=223)	Placebo + BSC (N=109)
SOC: Investigations	Number of subjects with events, n (%)	63 (28.3)	14 (12.8)
	Number of censored subjects, n (%)	160 (71.7)	95 (87.2)
	Kaplan-Meier estimates of Time to Event (weeks)		
	Median (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	Stratified analysis		
	Hazard Ratio (95% CI)	1.99 (1.11, 3.58)	
	p-value	0.019	
	Odds Ratio (95% CI)	2.67 (1.42, 5.02)	
	Risk Difference (95% CI)	15.42 (6.79, 24.05)	
	Unstratified analysis		
	Hazard Ratio (95% CI)	2.00 (1.11, 3.60)	
	p-value	0.018	
	Relative Risk (95% CI)	2.20 (1.29, 3.74)	
	p-value	0.004	
	Odds Ratio (95% CI)	2.67 (1.42, 5.03)	
	Risk Difference (95% CI)	15.41 (6.78, 24.03)	

Confidence intervals (CI) for Kaplan-Meier estimates derived using the log-log transformation
Stratification factor: Geographical regions defined at randomization.
Hazard Ratio (luspatercept over placebo) with 95% CI are estimated from Cox Proportional Hazard Model.
p-value from 2-sided log-rank test.
Placebo patients are assessed up to crossing over to Luspatercept. Luspatercept group does not include placebo patients who crossed over to Luspatercept.

Celgene Corporation
Study ACE-536-B-THAL-001 - (Database Cutoff Date: 05JAN2021)
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 + BSC (N=223)	Placebo + BSC (N=109)
SOC: Investigations, PT: Alanine aminotransferase increased	Number of subjects with events, n (%)	12 (5.4)	4 (3.7)
	Number of censored subjects, n (%)	211 (94.6)	105 (96.3)
	Kaplan-Meier estimates of Time to Event (weeks)		
	Median (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	Stratified analysis		
	Hazard Ratio (95% CI)	1.15 (0.36, 3.68)	
	p-value	0.820	
	Odds Ratio (95% CI)	1.51 (0.47, 4.81)	
	Risk Difference (95% CI)	1.74 (-2.85, 6.33)	
	Unstratified analysis		
	Hazard Ratio (95% CI)	1.14 (0.36, 3.66)	
	p-value	0.825	
	Relative Risk (95% CI)	1.47 (0.48, 4.44)	
	p-value	0.498	
	Odds Ratio (95% CI)	1.49 (0.47, 4.74)	
	Risk Difference (95% CI)	1.71 (-2.90, 6.32)	

Confidence intervals (CI) for Kaplan-Meier estimates derived using the log-log transformation
Stratification factor: Geographical regions defined at randomization.
Hazard Ratio (luspatercept over placebo) with 95% CI are estimated from Cox Proportional Hazard Model.
p-value from 2-sided log-rank test.
Placebo patients are assessed up to crossing over to Luspatercept. Luspatercept group does not include placebo patients who crossed over to Luspatercept.

Celgene Corporation
Study ACE-536-B-THAL-001 - (Database Cutoff Date: 05JAN2021)
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 + BSC (N=223)	Placebo + BSC (N=109)
SOC: Investigations, PT: Aspartate aminotransferase increased	Number of subjects with events, n (%)	11 (4.9)	2 (1.8)
	Number of censored subjects, n (%)	212 (95.1)	107 (98.2)
	Kaplan-Meier estimates of Time to Event (weeks)		
	Median (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	Stratified analysis		
	Hazard Ratio (95% CI)	2.24 (0.49, 10.34)	
	p-value	0.287	
	Odds Ratio (95% CI)	2.84 (0.61, 13.21)	
	Risk Difference (95% CI)	3.12 (-0.65, 6.89)	
	Unstratified analysis		
	Hazard Ratio (95% CI)	2.16 (0.47, 9.98)	
	p-value	0.313	
	Relative Risk (95% CI)	2.69 (0.61, 11.92)	
	p-value	0.193	
	Odds Ratio (95% CI)	2.78 (0.60, 12.75)	
	Risk Difference (95% CI)	3.10 (-0.70, 6.90)	

Confidence intervals (CI) for Kaplan-Meier estimates derived using the log-log transformation
Stratification factor: Geographical regions defined at randomization.
Hazard Ratio (luspatercept over placebo) with 95% CI are estimated from Cox Proportional Hazard Model.
p-value from 2-sided log-rank test.
Placebo patients are assessed up to crossing over to Luspatercept. Luspatercept group does not include placebo patients who crossed over to Luspatercept.

Celgene Corporation
Study ACE-536-B-THAL-001 - (Database Cutoff Date: 05JAN2021)
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 + BSC (N=223)	Placebo + BSC (N=109)
SOC: Investigations, PT: Liver iron concentration increased	Number of subjects with events, n (%)	12 (5.4)	2 (1.8)
	Number of censored subjects, n (%)	211 (94.6)	107 (98.2)
	Kaplan-Meier estimates of Time to Event (weeks)		
	Median (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	Stratified analysis		
	Hazard Ratio (95% CI)	2.55 (0.56, 11.49)	
	p-value	0.208	
	Odds Ratio (95% CI)	3.12 (0.67, 14.55)	
	Risk Difference (95% CI)	3.52 (-0.31, 7.36)	
	Unstratified analysis		
	Hazard Ratio (95% CI)	2.70 (0.60, 12.16)	
	p-value	0.178	
	Relative Risk (95% CI)	2.93 (0.67, 12.87)	
	p-value	0.154	
	Odds Ratio (95% CI)	3.04 (0.67, 13.84)	
	Risk Difference (95% CI)	3.55 (-0.34, 7.43)	

Confidence intervals (CI) for Kaplan-Meier estimates derived using the log-log transformation
Stratification factor: Geographical regions defined at randomization.
Hazard Ratio (luspatercept over placebo) with 95% CI are estimated from Cox Proportional Hazard Model.
p-value from 2-sided log-rank test.
Placebo patients are assessed up to crossing over to Luspatercept. Luspatercept group does not include placebo patients who crossed over to Luspatercept.

Celgene Corporation
Study ACE-536-B-THAL-001 - (Database Cutoff Date: 05JAN2021)
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 + BSC (N=223)	Placebo + BSC (N=109)
SOC: Metabolism and nutrition disorders	Number of subjects with events, n (%)	47 (21.1)	10 (9.2)
	Number of censored subjects, n (%)	176 (78.9)	99 (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)	1.95 (0.97, 3.91)	
	p-value	0.055	
	Odds Ratio (95% CI)	2.63 (1.27, 5.42)	
	Risk Difference (95% CI)	11.87 (4.24, 19.50)	
	Unstratified analysis		
	Hazard Ratio (95% CI)	1.98 (0.99, 3.95)	
	p-value	0.049	
	Relative Risk (95% CI)	2.30 (1.21, 4.37)	
	p-value	0.011	
	Odds Ratio (95% CI)	2.64 (1.28, 5.46)	
	Risk Difference (95% CI)	11.90 (4.28, 19.52)	

Confidence intervals (CI) for Kaplan-Meier estimates derived using the log-log transformation
Stratification factor: Geographical regions defined at randomization.
Hazard Ratio (luspatercept over placebo) with 95% CI are estimated from Cox Proportional Hazard Model.
p-value from 2-sided log-rank test.
Placebo patients are assessed up to crossing over to Luspatercept. Luspatercept group does not include placebo patients who crossed over to Luspatercept.

Celgene Corporation
Study ACE-536-B-THAL-001 - (Database Cutoff Date: 05JAN2021)
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 + BSC (N=223)	Placebo + BSC (N=109)
SOC: Metabolism and nutrition disorders, PT: Hyperuricaemia	Number of subjects with events, n (%)	16 (7.2)	0 (0.0)
	Number of censored subjects, n (%)	207 (92.8)	109 (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		
	Odds Ratio (95% CI)	NE	
	Risk Difference (95% CI)	7.16 (3.78, 10.55)	
	Unstratified analysis		
	Hazard Ratio (95% CI)	NE	
	p-value		
	Relative Risk (95% CI)	NE	
	p-value		
	Odds Ratio (95% CI)	NE	
	Risk Difference (95% CI)	7.17 (3.79, 10.56)	

Confidence intervals (CI) for Kaplan-Meier estimates derived using the log-log transformation
Stratification factor: Geographical regions defined at randomization.
Hazard Ratio (luspatercept over placebo) with 95% CI are estimated from Cox Proportional Hazard Model.
p-value from 2-sided log-rank test.
Placebo patients are assessed up to crossing over to Luspatercept. Luspatercept group does not include placebo patients who crossed over to Luspatercept.

Celgene Corporation
Study ACE-536-B-THAL-001 - (Database Cutoff Date: 05JAN2021)
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 + BSC (N=223)	Placebo + BSC (N=109)
SOC: Musculoskeletal and connective tissue disorders	Number of subjects with events, n (%)	157 (70.4)	62 (56.9)
	Number of censored subjects, n (%)	66 (29.6)	47 (43.1)
	Kaplan-Meier estimates of Time to Event (weeks)		
	Median (95% CI)	18.0 (9.1, 36.9)	47.4 (26.0, NE)
	Stratified analysis		
	Hazard Ratio (95% CI)	1.29 (0.96, 1.74)	
	p-value	0.092	
	Odds Ratio (95% CI)	1.79 (1.12, 2.87)	
	Risk Difference (95% CI)	13.56 (2.43, 24.70)	
	Unstratified analysis		
	Hazard Ratio (95% CI)	1.32 (0.98, 1.78)	
	p-value	0.067	
	Relative Risk (95% CI)	1.24 (1.03, 1.49)	
	p-value	0.023	
	Odds Ratio (95% CI)	1.80 (1.12, 2.90)	
	Risk Difference (95% CI)	13.52 (2.46, 24.58)	

Confidence intervals (CI) for Kaplan-Meier estimates derived using the log-log transformation
Stratification factor: Geographical regions defined at randomization.
Hazard Ratio (luspatercept over placebo) with 95% CI are estimated from Cox Proportional Hazard Model.
p-value from 2-sided log-rank test.
Placebo patients are assessed up to crossing over to Luspatercept. Luspatercept group does not include placebo patients who crossed over to Luspatercept.

Celgene Corporation
Study ACE-536-B-THAL-001 - (Database Cutoff Date: 05JAN2021)
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 + BSC (N=223)	Placebo + BSC (N=109)
SOC: Musculoskeletal and connective tissue disorders, PT: Arthralgia	Number of subjects with events, n (%)	51 (22.9)	15 (13.8)
	Number of censored subjects, n (%)	172 (77.1)	94 (86.2)
	Kaplan-Meier estimates of Time to Event (weeks)		
	Median (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	Stratified analysis		
	Hazard Ratio (95% CI)	1.48 (0.83, 2.65)	
	p-value	0.178	
	Odds Ratio (95% CI)	1.86 (0.99, 3.50)	
	Risk Difference (95% CI)	9.10 (0.62, 17.58)	
	Unstratified analysis		
	Hazard Ratio (95% CI)	1.51 (0.84, 2.70)	
	p-value	0.161	
	Relative Risk (95% CI)	1.66 (0.98, 2.82)	
	p-value	0.059	
	Odds Ratio (95% CI)	1.86 (0.99, 3.48)	
	Risk Difference (95% CI)	9.11 (0.61, 17.61)	

Confidence intervals (CI) for Kaplan-Meier estimates derived using the log-log transformation
Stratification factor: Geographical regions defined at randomization.
Hazard Ratio (luspatercept over placebo) with 95% CI are estimated from Cox Proportional Hazard Model.
p-value from 2-sided log-rank test.
Placebo patients are assessed up to crossing over to Luspatercept. Luspatercept group does not include placebo patients who crossed over to Luspatercept.

Celgene Corporation
Study ACE-536-B-THAL-001 - (Database Cutoff Date: 05JAN2021)
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 + BSC (N=223)	Placebo + BSC (N=109)
SOC: Musculoskeletal and connective tissue disorders, PT: Back pain	Number of subjects with events, n (%)	73 (32.7)	33 (30.3)
	Number of censored subjects, n (%)	150 (67.3)	76 (69.7)
	Kaplan-Meier estimates of Time to Event (weeks)		
	Median (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	Stratified analysis		
	Hazard Ratio (95% CI)	0.95 (0.62, 1.45)	
	p-value	0.805	
	Odds Ratio (95% CI)	1.13 (0.68, 1.86)	
	Risk Difference (95% CI)	2.54 (-7.96, 13.05)	
	Unstratified analysis		
	Hazard Ratio (95% CI)	0.96 (0.63, 1.46)	
	p-value	0.841	
	Relative Risk (95% CI)	1.08 (0.77, 1.52)	
	p-value	0.654	
	Odds Ratio (95% CI)	1.12 (0.68, 1.84)	
	Risk Difference (95% CI)	2.46 (-8.14, 13.06)	

Confidence intervals (CI) for Kaplan-Meier estimates derived using the log-log transformation
Stratification factor: Geographical regions defined at randomization.
Hazard Ratio (luspatercept over placebo) with 95% CI are estimated from Cox Proportional Hazard Model.
p-value from 2-sided log-rank test.
Placebo patients are assessed up to crossing over to Luspatercept. Luspatercept group does not include placebo patients who crossed over to Luspatercept.

Celgene Corporation
Study ACE-536-B-THAL-001 - (Database Cutoff Date: 05JAN2021)
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 + BSC (N=223)	Placebo + BSC (N=109)
SOC: Musculoskeletal and connective tissue disorders, PT: Bone pain	Number of subjects with events, n (%)	50 (22.4)	9 (8.3)
	Number of censored subjects, n (%)	173 (77.6)	100 (91.7)
	Kaplan-Meier estimates of Time to Event (weeks)		
	Median (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	Stratified analysis		
	Hazard Ratio (95% CI)	2.60 (1.27, 5.32)	
	p-value	0.007	
	Odds Ratio (95% CI)	3.38 (1.57, 7.27)	
	Risk Difference (95% CI)	14.19 (6.81, 21.56)	
	Unstratified analysis		
	Hazard Ratio (95% CI)	2.57 (1.26, 5.27)	
	p-value	0.007	
	Relative Risk (95% CI)	2.72 (1.39, 5.32)	
	p-value	0.004	
	Odds Ratio (95% CI)	3.21 (1.52, 6.81)	
	Risk Difference (95% CI)	14.16 (6.64, 21.69)	

Confidence intervals (CI) for Kaplan-Meier estimates derived using the log-log transformation
Stratification factor: Geographical regions defined at randomization.
Hazard Ratio (luspatercept over placebo) with 95% CI are estimated from Cox Proportional Hazard Model.
p-value from 2-sided log-rank test.
Placebo patients are assessed up to crossing over to Luspatercept. Luspatercept group does not include placebo patients who crossed over to Luspatercept.

Celgene Corporation
Study ACE-536-B-THAL-001 - (Database Cutoff Date: 05JAN2021)
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 + BSC (N=223)	Placebo + BSC (N=109)
SOC: Musculoskeletal and connective tissue disorders, PT: Musculoskeletal pain	Number of subjects with events, n (%)	21 (9.4)	11 (10.1)
	Number of censored subjects, n (%)	202 (90.6)	98 (89.9)
	Kaplan-Meier estimates of Time to Event (weeks)		
	Median (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	Stratified analysis		
	Hazard Ratio (95% CI)	0.70 (0.32, 1.49)	
	p-value	0.350	
	Odds Ratio (95% CI)	0.93 (0.43, 2.00)	
	Risk Difference (95% CI)	-0.67 (-7.51, 6.17)	
	Unstratified analysis		
	Hazard Ratio (95% CI)	0.72 (0.34, 1.53)	
	p-value	0.386	
	Relative Risk (95% CI)	0.93 (0.47, 1.87)	
	p-value	0.845	
	Odds Ratio (95% CI)	0.93 (0.43, 2.00)	
	Risk Difference (95% CI)	-0.67 (-7.51, 6.16)	

Confidence intervals (CI) for Kaplan-Meier estimates derived using the log-log transformation
Stratification factor: Geographical regions defined at randomization.
Hazard Ratio (luspatercept over placebo) with 95% CI are estimated from Cox Proportional Hazard Model.
p-value from 2-sided log-rank test.
Placebo patients are assessed up to crossing over to Luspatercept. Luspatercept group does not include placebo patients who crossed over to Luspatercept.

Celgene Corporation
Study ACE-536-B-THAL-001 - (Database Cutoff Date: 05JAN2021)
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 + BSC (N=223)	Placebo + BSC (N=109)
SOC: Musculoskeletal and connective tissue disorders, PT: Myalgia	Number of subjects with events, n (%)	28 (12.6)	11 (10.1)
	Number of censored subjects, n (%)	195 (87.4)	98 (89.9)
	Kaplan-Meier estimates of Time to Event (weeks)		
	Median (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	Stratified analysis		
	Hazard Ratio (95% CI)	1.01 (0.49, 2.08)	
	p-value	0.968	
	Odds Ratio (95% CI)	1.28 (0.61, 2.68)	
	Risk Difference (95% CI)	2.48 (-4.66, 9.61)	
	Unstratified analysis		
	Hazard Ratio (95% CI)	1.01 (0.49, 2.08)	
	p-value	0.972	
	Relative Risk (95% CI)	1.24 (0.64, 2.40)	
	p-value	0.516	
	Odds Ratio (95% CI)	1.28 (0.61, 2.68)	
	Risk Difference (95% CI)	2.46 (-4.67, 9.60)	

Confidence intervals (CI) for Kaplan-Meier estimates derived using the log-log transformation
Stratification factor: Geographical regions defined at randomization.
Hazard Ratio (luspatercept over placebo) with 95% CI are estimated from Cox Proportional Hazard Model.
p-value from 2-sided log-rank test.
Placebo patients are assessed up to crossing over to Luspatercept. Luspatercept group does not include placebo patients who crossed over to Luspatercept.

Celgene Corporation
Study ACE-536-B-THAL-001 - (Database Cutoff Date: 05JAN2021)
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 + BSC (N=223)	Placebo + BSC (N=109)
SOC: Musculoskeletal and connective tissue disorders, PT: Neck pain	Number of subjects with events, n (%)	14 (6.3)	9 (8.3)
	Number of censored subjects, n (%)	209 (93.7)	100 (91.7)
	Kaplan-Meier estimates of Time to Event (weeks)		
	Median (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	Stratified analysis		
	Hazard Ratio (95% CI)	0.56 (0.23, 1.36)	
	p-value	0.194	
	Odds Ratio (95% CI)	0.75 (0.31, 1.80)	
	Risk Difference (95% CI)	-1.93 (-7.93, 4.08)	
	Unstratified analysis		
	Hazard Ratio (95% CI)	0.55 (0.23, 1.35)	
	p-value	0.187	
	Relative Risk (95% CI)	0.76 (0.34, 1.70)	
	p-value	0.505	
	Odds Ratio (95% CI)	0.74 (0.31, 1.78)	
	Risk Difference (95% CI)	-1.98 (-8.05, 4.09)	

Confidence intervals (CI) for Kaplan-Meier estimates derived using the log-log transformation
Stratification factor: Geographical regions defined at randomization.
Hazard Ratio (luspatercept over placebo) with 95% CI are estimated from Cox Proportional Hazard Model.
p-value from 2-sided log-rank test.
Placebo patients are assessed up to crossing over to Luspatercept. Luspatercept group does not include placebo patients who crossed over to Luspatercept.

Celgene Corporation
Study ACE-536-B-THAL-001 - (Database Cutoff Date: 05JAN2021)
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 + BSC (N=223)	Placebo + BSC (N=109)
SOC: Musculoskeletal and connective tissue disorders, PT: Osteoporosis	Number of subjects with events, n (%)	13 (5.8)	7 (6.4)
	Number of censored subjects, n (%)	210 (94.2)	102 (93.6)
	Kaplan-Meier estimates of Time to Event (weeks)		
	Median (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (98.1, NE)
	Stratified analysis		
	Hazard Ratio (95% CI)	0.83 (0.33, 2.09)	
	p-value	0.686	
	Odds Ratio (95% CI)	0.90 (0.35, 2.33)	
	Risk Difference (95% CI)	-0.61 (-6.14, 4.93)	
	Unstratified analysis		
	Hazard Ratio (95% CI)	0.84 (0.33, 2.12)	
	p-value	0.711	
	Relative Risk (95% CI)	0.91 (0.37, 2.21)	
	p-value	0.831	
	Odds Ratio (95% CI)	0.90 (0.35, 2.33)	
	Risk Difference (95% CI)	-0.59 (-6.13, 4.94)	

Confidence intervals (CI) for Kaplan-Meier estimates derived using the log-log transformation
Stratification factor: Geographical regions defined at randomization.
Hazard Ratio (luspatercept over placebo) with 95% CI are estimated from Cox Proportional Hazard Model.
p-value from 2-sided log-rank test.
Placebo patients are assessed up to crossing over to Luspatercept. Luspatercept group does not include placebo patients who crossed over to Luspatercept.

Celgene Corporation
Study ACE-536-B-THAL-001 - (Database Cutoff Date: 05JAN2021)
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 + BSC (N=223)	Placebo + BSC (N=109)
SOC: Musculoskeletal and connective tissue disorders, PT: Pain in extremity	Number of subjects with events, n (%)	33 (14.8)	12 (11.0)
	Number of censored subjects, n (%)	190 (85.2)	97 (89.0)
	Kaplan-Meier estimates of Time to Event (weeks)		
	Median (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	Stratified analysis		
	Hazard Ratio (95% CI)	0.98 (0.49, 1.95)	
	p-value	0.953	
	Odds Ratio (95% CI)	1.43 (0.70, 2.94)	
	Risk Difference (95% CI)	3.84 (-3.50, 11.17)	
	Unstratified analysis		
	Hazard Ratio (95% CI)	0.97 (0.48, 1.93)	
	p-value	0.926	
	Relative Risk (95% CI)	1.34 (0.72, 2.50)	
	p-value	0.350	
	Odds Ratio (95% CI)	1.40 (0.69, 2.84)	
	Risk Difference (95% CI)	3.79 (-3.71, 11.29)	

Confidence intervals (CI) for Kaplan-Meier estimates derived using the log-log transformation
Stratification factor: Geographical regions defined at randomization.
Hazard Ratio (luspatercept over placebo) with 95% CI are estimated from Cox Proportional Hazard Model.
p-value from 2-sided log-rank test.
Placebo patients are assessed up to crossing over to Luspatercept. Luspatercept group does not include placebo patients who crossed over to Luspatercept.

Celgene Corporation
Study ACE-536-B-THAL-001 - (Database Cutoff Date: 05JAN2021)
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 + BSC (N=223)	Placebo + BSC (N=109)
SOC: Musculoskeletal and connective tissue disorders, PT: Pain in jaw	Number of subjects with events, n (%)	11 (4.9)	0 (0.0)
	Number of censored subjects, n (%)	212 (95.1)	109 (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		
	Odds Ratio (95% CI)	NE	
	Risk Difference (95% CI)	4.95 (2.10, 7.80)	
	Unstratified analysis		
	Hazard Ratio (95% CI)	NE	
	p-value		
	Relative Risk (95% CI)	NE	
	p-value		
	Odds Ratio (95% CI)	NE	
	Risk Difference (95% CI)	4.93 (2.09, 7.77)	

Confidence intervals (CI) for Kaplan-Meier estimates derived using the log-log transformation
Stratification factor: Geographical regions defined at randomization.
Hazard Ratio (luspatercept over placebo) with 95% CI are estimated from Cox Proportional Hazard Model.
p-value from 2-sided log-rank test.
Placebo patients are assessed up to crossing over to Luspatercept. Luspatercept group does not include placebo patients who crossed over to Luspatercept.

Celgene Corporation
Study ACE-536-B-THAL-001 - (Database Cutoff Date: 05JAN2021)
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 + BSC (N=223)	Placebo + BSC (N=109)
SOC: Musculoskeletal and connective tissue disorders, PT: Spinal pain	Number of subjects with events, n (%)	12 (5.4)	5 (4.6)
	Number of censored subjects, n (%)	211 (94.6)	104 (95.4)
	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, 2.75)	
	p-value	0.902	
	Odds Ratio (95% CI)	1.20 (0.40, 3.57)	
	Risk Difference (95% CI)	0.84 (-3.99, 5.66)	
	Unstratified analysis		
	Hazard Ratio (95% CI)	0.93 (0.32, 2.73)	
	p-value	0.890	
	Relative Risk (95% CI)	1.17 (0.42, 3.25)	
	p-value	0.759	
	Odds Ratio (95% CI)	1.18 (0.41, 3.45)	
	Risk Difference (95% CI)	0.79 (-4.12, 5.71)	

Confidence intervals (CI) for Kaplan-Meier estimates derived using the log-log transformation
Stratification factor: Geographical regions defined at randomization.
Hazard Ratio (luspatercept over placebo) with 95% CI are estimated from Cox Proportional Hazard Model.
p-value from 2-sided log-rank test.
Placebo patients are assessed up to crossing over to Luspatercept. Luspatercept group does not include placebo patients who crossed over to Luspatercept.

Celgene Corporation
Study ACE-536-B-THAL-001 - (Database Cutoff Date: 05JAN2021)
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 + BSC (N=223)	Placebo + BSC (N=109)
SOC: Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	Number of subjects with events, n (%)	10 (4.5)	1 (0.9)
	Number of censored subjects, n (%)	213 (95.5)	108 (99.1)
	Kaplan-Meier estimates of Time to Event (weeks)		
	Median (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	Stratified analysis		
	Hazard Ratio (95% CI)	4.11 (0.52, 32.64)	
	p-value	0.147	
	Odds Ratio (95% CI)	4.88 (0.64, 37.40)	
	Risk Difference (95% CI)	3.58 (0.29, 6.88)	
	Unstratified analysis		
	Hazard Ratio (95% CI)	4.10 (0.52, 32.65)	
	p-value	0.148	
	Relative Risk (95% CI)	4.89 (0.63, 37.70)	
	p-value	0.128	
	Odds Ratio (95% CI)	5.07 (0.64, 40.13)	
	Risk Difference (95% CI)	3.57 (0.31, 6.82)	

Confidence intervals (CI) for Kaplan-Meier estimates derived using the log-log transformation
Stratification factor: Geographical regions defined at randomization.
Hazard Ratio (luspatercept over placebo) with 95% CI are estimated from Cox Proportional Hazard Model.
p-value from 2-sided log-rank test.
Placebo patients are assessed up to crossing over to Luspatercept. Luspatercept group does not include placebo patients who crossed over to Luspatercept.

Celgene Corporation
Study ACE-536-B-THAL-001 - (Database Cutoff Date: 05JAN2021)
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 + BSC (N=223)	Placebo + BSC (N=109)
SOC: Nervous system disorders	Number of subjects with events, n (%)	115 (51.6)	33 (30.3)
	Number of censored subjects, n (%)	108 (48.4)	76 (69.7)
	Kaplan-Meier estimates of Time to Event (weeks)		
	Median (95% CI)	118 (74.4, 158)	NE (NE, NE)
	Stratified analysis		
	Hazard Ratio (95% CI)	1.51 (1.02, 2.25)	
	p-value	0.037	
	Odds Ratio (95% CI)	2.48 (1.52, 4.05)	
	Risk Difference (95% CI)	21.33 (10.56, 32.11)	
	Unstratified analysis		
	Hazard Ratio (95% CI)	1.50 (1.01, 2.23)	
	p-value	0.041	
	Relative Risk (95% CI)	1.70 (1.25, 2.33)	
	p-value	<.001	
	Odds Ratio (95% CI)	2.45 (1.51, 3.99)	
	Risk Difference (95% CI)	21.29 (10.46, 32.13)	

Confidence intervals (CI) for Kaplan-Meier estimates derived using the log-log transformation
Stratification factor: Geographical regions defined at randomization.
Hazard Ratio (luspatercept over placebo) with 95% CI are estimated from Cox Proportional Hazard Model.
p-value from 2-sided log-rank test.
Placebo patients are assessed up to crossing over to Luspatercept. Luspatercept group does not include placebo patients who crossed over to Luspatercept.

Celgene Corporation
Study ACE-536-B-THAL-001 - (Database Cutoff Date: 05JAN2021)
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 + BSC (N=223)	Placebo + BSC (N=109)
SOC: Nervous system disorders, PT: Dizziness	Number of subjects with events, n (%)	30 (13.5)	5 (4.6)
	Number of censored subjects, n (%)	193 (86.5)	104 (95.4)
	Kaplan-Meier estimates of Time to Event (weeks)		
	Median (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	Stratified analysis		
	Hazard Ratio (95% CI)	2.59 (1.00, 6.76)	
	p-value	0.043	
	Odds Ratio (95% CI)	3.29 (1.23, 8.79)	
	Risk Difference (95% CI)	8.89 (2.97, 14.81)	
	Unstratified analysis		
	Hazard Ratio (95% CI)	2.58 (0.99, 6.71)	
	p-value	0.045	
	Relative Risk (95% CI)	2.93 (1.17, 7.35)	
	p-value	0.022	
	Odds Ratio (95% CI)	3.23 (1.22, 8.58)	
	Risk Difference (95% CI)	8.87 (2.91, 14.82)	

Confidence intervals (CI) for Kaplan-Meier estimates derived using the log-log transformation
Stratification factor: Geographical regions defined at randomization.
Hazard Ratio (luspatercept over placebo) with 95% CI are estimated from Cox Proportional Hazard Model.
p-value from 2-sided log-rank test.
Placebo patients are assessed up to crossing over to Luspatercept. Luspatercept group does not include placebo patients who crossed over to Luspatercept.

Celgene Corporation
Study ACE-536-B-THAL-001 - (Database Cutoff Date: 05JAN2021)
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 + BSC (N=223)	Placebo + BSC (N=109)
SOC: Nervous system disorders, PT: Headache	Number of subjects with events, n (%)	78 (35.0)	27 (24.8)
	Number of censored subjects, n (%)	145 (65.0)	82 (75.2)
	Kaplan-Meier estimates of Time to Event (weeks)		
	Median (95% CI)	NE (176, NE)	NE (NE, NE)
	Stratified analysis		
	Hazard Ratio (95% CI)	1.14 (0.72, 1.78)	
	p-value	0.580	
	Odds Ratio (95% CI)	1.67 (0.99, 2.83)	
	Risk Difference (95% CI)	10.23 (0.21, 20.26)	
	Unstratified analysis		
	Hazard Ratio (95% CI)	1.14 (0.73, 1.78)	
	p-value	0.573	
	Relative Risk (95% CI)	1.41 (0.97, 2.05)	
	p-value	0.070	
	Odds Ratio (95% CI)	1.63 (0.98, 2.73)	
	Risk Difference (95% CI)	10.21 (-0.03, 20.45)	

Confidence intervals (CI) for Kaplan-Meier estimates derived using the log-log transformation
Stratification factor: Geographical regions defined at randomization.
Hazard Ratio (luspatercept over placebo) with 95% CI are estimated from Cox Proportional Hazard Model.
p-value from 2-sided log-rank test.
Placebo patients are assessed up to crossing over to Luspatercept. Luspatercept group does not include placebo patients who crossed over to Luspatercept.

Celgene Corporation
Study ACE-536-B-THAL-001 - (Database Cutoff Date: 05JAN2021)
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 + BSC (N=223)	Placebo + BSC (N=109)
SOC: Nervous system disorders, PT: Lethargy	Number of subjects with events, n (%)	12 (5.4)	4 (3.7)
	Number of censored subjects, n (%)	211 (94.6)	105 (96.3)
	Kaplan-Meier estimates of Time to Event (weeks)		
	Median (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	Stratified analysis		
	Hazard Ratio (95% CI)	1.35 (0.43, 4.21)	
	p-value	0.609	
	Odds Ratio (95% CI)	1.55 (0.46, 5.21)	
	Risk Difference (95% CI)	1.69 (-2.68, 6.05)	
	Unstratified analysis		
	Hazard Ratio (95% CI)	1.39 (0.45, 4.33)	
	p-value	0.569	
	Relative Risk (95% CI)	1.47 (0.48, 4.44)	
	p-value	0.498	
	Odds Ratio (95% CI)	1.49 (0.47, 4.74)	
	Risk Difference (95% CI)	1.71 (-2.90, 6.32)	

Confidence intervals (CI) for Kaplan-Meier estimates derived using the log-log transformation
Stratification factor: Geographical regions defined at randomization.
Hazard Ratio (luspatercept over placebo) with 95% CI are estimated from Cox Proportional Hazard Model.
p-value from 2-sided log-rank test.
Placebo patients are assessed up to crossing over to Luspatercept. Luspatercept group does not include placebo patients who crossed over to Luspatercept.

Celgene Corporation
Study ACE-536-B-THAL-001 - (Database Cutoff Date: 05JAN2021)
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 + BSC (N=223)	Placebo + BSC (N=109)
SOC: Psychiatric disorders	Number of subjects with events, n (%)	24 (10.8)	5 (4.6)
	Number of censored subjects, n (%)	199 (89.2)	104 (95.4)
	Kaplan-Meier estimates of Time to Event (weeks)		
	Median (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	Stratified analysis		
	Hazard Ratio (95% CI)	1.93 (0.72, 5.15)	
	p-value	0.184	
	Odds Ratio (95% CI)	2.53 (0.94, 6.84)	
	Risk Difference (95% CI)	6.19 (0.55, 11.82)	
	Unstratified analysis		
	Hazard Ratio (95% CI)	1.88 (0.70, 5.03)	
	p-value	0.201	
	Relative Risk (95% CI)	2.35 (0.92, 5.98)	
	p-value	0.074	
	Odds Ratio (95% CI)	2.51 (0.93, 6.77)	
	Risk Difference (95% CI)	6.18 (0.52, 11.83)	

Confidence intervals (CI) for Kaplan-Meier estimates derived using the log-log transformation
Stratification factor: Geographical regions defined at randomization.
Hazard Ratio (luspatercept over placebo) with 95% CI are estimated from Cox Proportional Hazard Model.
p-value from 2-sided log-rank test.
Placebo patients are assessed up to crossing over to Luspatercept. Luspatercept group does not include placebo patients who crossed over to Luspatercept.

Celgene Corporation
Study ACE-536-B-THAL-001 - (Database Cutoff Date: 05JAN2021)
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 + BSC (N=223)	Placebo + BSC (N=109)
SOC: Psychiatric disorders, PT: Insomnia	Number of subjects with events, n (%)	10 (4.5)	3 (2.8)
	Number of censored subjects, n (%)	213 (95.5)	106 (97.2)
	Kaplan-Meier estimates of Time to Event (weeks)		
	Median (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	Stratified analysis		
	Hazard Ratio (95% CI)	1.33 (0.35, 5.02)	
	p-value	0.672	
	Odds Ratio (95% CI)	1.67 (0.45, 6.21)	
	Risk Difference (95% CI)	1.74 (-2.35, 5.82)	
	Unstratified analysis		
	Hazard Ratio (95% CI)	1.30 (0.34, 4.89)	
	p-value	0.700	
	Relative Risk (95% CI)	1.63 (0.46, 5.80)	
	p-value	0.451	
	Odds Ratio (95% CI)	1.66 (0.45, 6.15)	
	Risk Difference (95% CI)	1.73 (-2.37, 5.83)	

Confidence intervals (CI) for Kaplan-Meier estimates derived using the log-log transformation
Stratification factor: Geographical regions defined at randomization.
Hazard Ratio (luspatercept over placebo) with 95% CI are estimated from Cox Proportional Hazard Model.
p-value from 2-sided log-rank test.
Placebo patients are assessed up to crossing over to Luspatercept. Luspatercept group does not include placebo patients who crossed over to Luspatercept.

Celgene Corporation
Study ACE-536-B-THAL-001 - (Database Cutoff Date: 05JAN2021)
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 + BSC (N=223)	Placebo + BSC (N=109)
SOC: Renal and urinary disorders	Number of subjects with events, n (%)	28 (12.6)	13 (11.9)
	Number of censored subjects, n (%)	195 (87.4)	96 (88.1)
	Kaplan-Meier estimates of Time to Event (weeks)		
	Median (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	Stratified analysis		
	Hazard Ratio (95% CI)	0.81 (0.41, 1.60)	
	p-value	0.543	
	Odds Ratio (95% CI)	1.07 (0.53, 2.16)	
	Risk Difference (95% CI)	0.68 (-6.73, 8.09)	
	Unstratified analysis		
	Hazard Ratio (95% CI)	0.78 (0.39, 1.54)	
	p-value	0.464	
	Relative Risk (95% CI)	1.05 (0.57, 1.95)	
	p-value	0.870	
	Odds Ratio (95% CI)	1.06 (0.53, 2.14)	
	Risk Difference (95% CI)	0.63 (-6.85, 8.11)	

Confidence intervals (CI) for Kaplan-Meier estimates derived using the log-log transformation
Stratification factor: Geographical regions defined at randomization.
Hazard Ratio (luspatercept over placebo) with 95% CI are estimated from Cox Proportional Hazard Model.
p-value from 2-sided log-rank test.
Placebo patients are assessed up to crossing over to Luspatercept. Luspatercept group does not include placebo patients who crossed over to Luspatercept.

Celgene Corporation
Study ACE-536-B-THAL-001 - (Database Cutoff Date: 05JAN2021)
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 + BSC (N=223)	Placebo + BSC (N=109)
SOC: Renal and urinary disorders, PT: Proteinuria	Number of subjects with events, n (%)	11 (4.9)	2 (1.8)
	Number of censored subjects, n (%)	212 (95.1)	107 (98.2)
	Kaplan-Meier estimates of Time to Event (weeks)		
	Median (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	Stratified analysis		
	Hazard Ratio (95% CI)	1.66 (0.34, 8.04)	
	p-value	0.523	
	Odds Ratio (95% CI)	2.82 (0.62, 12.86)	
	Risk Difference (95% CI)	3.14 (-0.66, 6.93)	
	Unstratified analysis		
	Hazard Ratio (95% CI)	1.53 (0.32, 7.43)	
	p-value	0.593	
	Relative Risk (95% CI)	2.69 (0.61, 11.92)	
	p-value	0.193	
	Odds Ratio (95% CI)	2.78 (0.60, 12.75)	
	Risk Difference (95% CI)	3.10 (-0.70, 6.90)	

Confidence intervals (CI) for Kaplan-Meier estimates derived using the log-log transformation
Stratification factor: Geographical regions defined at randomization.
Hazard Ratio (luspatercept over placebo) with 95% CI are estimated from Cox Proportional Hazard Model.
p-value from 2-sided log-rank test.
Placebo patients are assessed up to crossing over to Luspatercept. Luspatercept group does not include placebo patients who crossed over to Luspatercept.

Celgene Corporation
Study ACE-536-B-THAL-001 - (Database Cutoff Date: 05JAN2021)
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 + BSC (N=223)	Placebo + BSC (N=109)
SOC: Reproductive system and breast disorders	Number of subjects with events, n (%)	26 (11.7)	12 (11.0)
	Number of censored subjects, n (%)	197 (88.3)	97 (89.0)
	Kaplan-Meier estimates of Time to Event (weeks)		
	Median (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	Stratified analysis		
	Hazard Ratio (95% CI)	0.83 (0.41, 1.70)	
	p-value	0.616	
	Odds Ratio (95% CI)	1.07 (0.52, 2.21)	
	Risk Difference (95% CI)	0.66 (-6.57, 7.89)	
	Unstratified analysis		
	Hazard Ratio (95% CI)	0.82 (0.40, 1.67)	
	p-value	0.580	
	Relative Risk (95% CI)	1.06 (0.56, 2.02)	
	p-value	0.862	
	Odds Ratio (95% CI)	1.07 (0.52, 2.20)	
	Risk Difference (95% CI)	0.65 (-6.58, 7.88)	

Confidence intervals (CI) for Kaplan-Meier estimates derived using the log-log transformation
Stratification factor: Geographical regions defined at randomization.
Hazard Ratio (luspatercept over placebo) with 95% CI are estimated from Cox Proportional Hazard Model.
p-value from 2-sided log-rank test.
Placebo patients are assessed up to crossing over to Luspatercept. Luspatercept group does not include placebo patients who crossed over to Luspatercept.

Celgene Corporation
Study ACE-536-B-THAL-001 - (Database Cutoff Date: 05JAN2021)
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 + BSC (N=223)	Placebo + BSC (N=109)
SOC: Reproductive system and breast disorders, PT: Menstruation irregular	Number of subjects with events, n (%)	12 (5.4)	6 (5.5)
	Number of censored subjects, n (%)	211 (94.6)	103 (94.5)
	Kaplan-Meier estimates of Time to Event (weeks)		
	Median (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	Stratified analysis		
	Hazard Ratio (95% CI)	0.71 (0.25, 1.99)	
	p-value	0.509	
	Odds Ratio (95% CI)	0.97 (0.35, 2.67)	
	Risk Difference (95% CI)	-0.15 (-5.34, 5.04)	
	Unstratified analysis		
	Hazard Ratio (95% CI)	0.73 (0.26, 2.04)	
	p-value	0.544	
	Relative Risk (95% CI)	0.98 (0.38, 2.53)	
	p-value	0.963	
	Odds Ratio (95% CI)	0.98 (0.36, 2.67)	
	Risk Difference (95% CI)	-0.12 (-5.33, 5.08)	

Confidence intervals (CI) for Kaplan-Meier estimates derived using the log-log transformation
Stratification factor: Geographical regions defined at randomization.
Hazard Ratio (luspatercept over placebo) with 95% CI are estimated from Cox Proportional Hazard Model.
p-value from 2-sided log-rank test.
Placebo patients are assessed up to crossing over to Luspatercept. Luspatercept group does not include placebo patients who crossed over to Luspatercept.

Celgene Corporation
Study ACE-536-B-THAL-001 - (Database Cutoff Date: 05JAN2021)
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 + BSC (N=223)	Placebo + BSC (N=109)
SOC: Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	Number of subjects with events, n (%)	95 (42.6)	31 (28.4)
	Number of censored subjects, n (%)	128 (57.4)	78 (71.6)
	Kaplan-Meier estimates of Time to Event (weeks)		
	Median (95% CI)	209 (142, NE)	NE (NE, NE)
	Stratified analysis		
	Hazard Ratio (95% CI)	1.16 (0.77, 1.77)	
	p-value	0.479	
	Odds Ratio (95% CI)	1.94 (1.17, 3.24)	
	Risk Difference (95% CI)	14.27 (3.89, 24.65)	
	Unstratified analysis		
	Hazard Ratio (95% CI)	1.18 (0.78, 1.79)	
	p-value	0.439	
	Relative Risk (95% CI)	1.50 (1.07, 2.09)	
	p-value	0.018	
	Odds Ratio (95% CI)	1.87 (1.14, 3.06)	
	Risk Difference (95% CI)	14.16 (3.49, 24.83)	

Confidence intervals (CI) for Kaplan-Meier estimates derived using the log-log transformation
Stratification factor: Geographical regions defined at randomization.
Hazard Ratio (luspatercept over placebo) with 95% CI are estimated from Cox Proportional Hazard Model.
p-value from 2-sided log-rank test.
Placebo patients are assessed up to crossing over to Luspatercept. Luspatercept group does not include placebo patients who crossed over to Luspatercept.

Celgene Corporation
Study ACE-536-B-THAL-001 - (Database Cutoff Date: 05JAN2021)
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 + BSC (N=223)	Placebo + BSC (N=109)
SOC: Respiratory, thoracic and mediastinal disorders, PT: Cough	Number of subjects with events, n (%)	48 (21.5)	13 (11.9)
	Number of censored subjects, n (%)	175 (78.5)	96 (88.1)
	Kaplan-Meier estimates of Time to Event (weeks)		
	Median (95% CI)	207 (207, NE)	NE (NE, NE)
	Stratified analysis		
	Hazard Ratio (95% CI)	1.28 (0.67, 2.42)	
	p-value	0.453	
	Odds Ratio (95% CI)	2.10 (1.07, 4.14)	
	Risk Difference (95% CI)	9.68 (1.73, 17.64)	
	Unstratified analysis		
	Hazard Ratio (95% CI)	1.25 (0.66, 2.36)	
	p-value	0.496	
	Relative Risk (95% CI)	1.80 (1.02, 3.19)	
	p-value	0.042	
	Odds Ratio (95% CI)	2.03 (1.05, 3.92)	
	Risk Difference (95% CI)	9.60 (1.47, 17.73)	

Confidence intervals (CI) for Kaplan-Meier estimates derived using the log-log transformation
Stratification factor: Geographical regions defined at randomization.
Hazard Ratio (luspatercept over placebo) with 95% CI are estimated from Cox Proportional Hazard Model.
p-value from 2-sided log-rank test.
Placebo patients are assessed up to crossing over to Luspatercept. Luspatercept group does not include placebo patients who crossed over to Luspatercept.

Celgene Corporation
Study ACE-536-B-THAL-001 - (Database Cutoff Date: 05JAN2021)
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 + BSC (N=223)	Placebo + BSC (N=109)
SOC: Respiratory, thoracic and mediastinal disorders, PT: Epistaxis	Number of subjects with events, n (%)	10 (4.5)	3 (2.8)
	Number of censored subjects, n (%)	213 (95.5)	106 (97.2)
	Kaplan-Meier estimates of Time to Event (weeks)		
	Median (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	Stratified analysis		
	Hazard Ratio (95% CI)	1.20 (0.32, 4.52)	
	p-value	0.792	
	Odds Ratio (95% CI)	1.66 (0.45, 6.21)	
	Risk Difference (95% CI)	1.73 (-2.36, 5.81)	
	Unstratified analysis		
	Hazard Ratio (95% CI)	1.19 (0.31, 4.50)	
	p-value	0.800	
	Relative Risk (95% CI)	1.63 (0.46, 5.80)	
	p-value	0.451	
	Odds Ratio (95% CI)	1.66 (0.45, 6.15)	
	Risk Difference (95% CI)	1.73 (-2.37, 5.83)	

Confidence intervals (CI) for Kaplan-Meier estimates derived using the log-log transformation
Stratification factor: Geographical regions defined at randomization.
Hazard Ratio (luspatercept over placebo) with 95% CI are estimated from Cox Proportional Hazard Model.
p-value from 2-sided log-rank test.
Placebo patients are assessed up to crossing over to Luspatercept. Luspatercept group does not include placebo patients who crossed over to Luspatercept.

Celgene Corporation
Study ACE-536-B-THAL-001 - (Database Cutoff Date: 05JAN2021)
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 + BSC (N=223)	Placebo + BSC (N=109)
SOC: Respiratory, thoracic and mediastinal disorders, PT: Nasal congestion	Number of subjects with events, n (%)	21 (9.4)	3 (2.8)
	Number of censored subjects, n (%)	202 (90.6)	106 (97.2)
	Kaplan-Meier estimates of Time to Event (weeks)		
	Median (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	Stratified analysis		
	Hazard Ratio (95% CI)	2.36 (0.68, 8.21)	
	p-value	0.164	
	Odds Ratio (95% CI)	3.81 (1.10, 13.13)	
	Risk Difference (95% CI)	6.73 (1.86, 11.59)	
	Unstratified analysis		
	Hazard Ratio (95% CI)	2.24 (0.64, 7.78)	
	p-value	0.193	
	Relative Risk (95% CI)	3.42 (1.04, 11.22)	
	p-value	0.042	
	Odds Ratio (95% CI)	3.67 (1.07, 12.60)	
	Risk Difference (95% CI)	6.66 (1.75, 11.58)	

Confidence intervals (CI) for Kaplan-Meier estimates derived using the log-log transformation
Stratification factor: Geographical regions defined at randomization.
Hazard Ratio (luspatercept over placebo) with 95% CI are estimated from Cox Proportional Hazard Model.
p-value from 2-sided log-rank test.
Placebo patients are assessed up to crossing over to Luspatercept. Luspatercept group does not include placebo patients who crossed over to Luspatercept.

Celgene Corporation
Study ACE-536-B-THAL-001 - (Database Cutoff Date: 05JAN2021)
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 + BSC (N=223)	Placebo + BSC (N=109)
SOC: Respiratory, thoracic and mediastinal disorders, PT: Oropharyngeal pain	Number of subjects with events, n (%)	41 (18.4)	13 (11.9)
	Number of censored subjects, n (%)	182 (81.6)	96 (88.1)
	Kaplan-Meier estimates of Time to Event (weeks)		
	Median (95% CI)	209 (207, NE)	NE (NE, NE)
	Stratified analysis		
	Hazard Ratio (95% CI)	1.13 (0.59, 2.16)	
	p-value	0.715	
	Odds Ratio (95% CI)	1.70 (0.86, 3.38)	
	Risk Difference (95% CI)	6.52 (-1.26, 14.31)	
	Unstratified analysis		
	Hazard Ratio (95% CI)	1.14 (0.60, 2.16)	
	p-value	0.700	
	Relative Risk (95% CI)	1.54 (0.86, 2.75)	
	p-value	0.144	
	Odds Ratio (95% CI)	1.66 (0.85, 3.25)	
	Risk Difference (95% CI)	6.46 (-1.47, 14.39)	

Confidence intervals (CI) for Kaplan-Meier estimates derived using the log-log transformation
Stratification factor: Geographical regions defined at randomization.
Hazard Ratio (luspatercept over placebo) with 95% CI are estimated from Cox Proportional Hazard Model.
p-value from 2-sided log-rank test.
Placebo patients are assessed up to crossing over to Luspatercept. Luspatercept group does not include placebo patients who crossed over to Luspatercept.

Celgene Corporation
Study ACE-536-B-THAL-001 - (Database Cutoff Date: 05JAN2021)
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 + BSC (N=223)	Placebo + BSC (N=109)
SOC: Skin and subcutaneous tissue disorders	Number of subjects with events, n (%)	65 (29.1)	19 (17.4)
	Number of censored subjects, n (%)	158 (70.9)	90 (82.6)
	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 (0.91, 2.56)	
	p-value	0.108	
	Odds Ratio (95% CI)	1.94 (1.10, 3.43)	
	Risk Difference (95% CI)	11.75 (2.41, 21.09)	
	Unstratified analysis		
	Hazard Ratio (95% CI)	1.51 (0.90, 2.53)	
	p-value	0.117	
	Relative Risk (95% CI)	1.67 (1.06, 2.64)	
	p-value	0.027	
	Odds Ratio (95% CI)	1.95 (1.10, 3.46)	
	Risk Difference (95% CI)	11.72 (2.43, 21.01)	

Confidence intervals (CI) for Kaplan-Meier estimates derived using the log-log transformation
Stratification factor: Geographical regions defined at randomization.
Hazard Ratio (luspatercept over placebo) with 95% CI are estimated from Cox Proportional Hazard Model.
p-value from 2-sided log-rank test.
Placebo patients are assessed up to crossing over to Luspatercept. Luspatercept group does not include placebo patients who crossed over to Luspatercept.

Celgene Corporation
Study ACE-536-B-THAL-001 - (Database Cutoff Date: 05JAN2021)
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 + BSC (N=223)	Placebo + BSC (N=109)
SOC: Skin and subcutaneous tissue disorders, PT: Urticaria	Number of subjects with events, n (%)	17 (7.6)	4 (3.7)
	Number of censored subjects, n (%)	206 (92.4)	105 (96.3)
	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 (0.56, 5.12)	
	p-value	0.348	
	Odds Ratio (95% CI)	2.17 (0.71, 6.62)	
	Risk Difference (95% CI)	3.97 (-0.99, 8.92)	
	Unstratified analysis		
	Hazard Ratio (95% CI)	1.69 (0.56, 5.12)	
	p-value	0.348	
	Relative Risk (95% CI)	2.08 (0.72, 6.03)	
	p-value	0.178	
	Odds Ratio (95% CI)	2.17 (0.71, 6.60)	
	Risk Difference (95% CI)	3.95 (-1.01, 8.91)	

Confidence intervals (CI) for Kaplan-Meier estimates derived using the log-log transformation
Stratification factor: Geographical regions defined at randomization.
Hazard Ratio (luspatercept over placebo) with 95% CI are estimated from Cox Proportional Hazard Model.
p-value from 2-sided log-rank test.
Placebo patients are assessed up to crossing over to Luspatercept. Luspatercept group does not include placebo patients who crossed over to Luspatercept.

Celgene Corporation
Study ACE-536-B-THAL-001 - (Database Cutoff Date: 05JAN2021)
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 + BSC (N=223)	Placebo + BSC (N=109)
SOC: Vascular disorders	Number of subjects with events, n (%)	38 (17.0)	6 (5.5)
	Number of censored subjects, n (%)	185 (83.0)	103 (94.5)
	Kaplan-Meier estimates of Time to Event (weeks)		
	Median (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	Stratified analysis		
	Hazard Ratio (95% CI)	2.77 (1.16, 6.64)	
	p-value	0.017	
	Odds Ratio (95% CI)	3.53 (1.45, 8.61)	
	Risk Difference (95% CI)	11.58 (5.03, 18.12)	
	Unstratified analysis		
	Hazard Ratio (95% CI)	2.70 (1.13, 6.45)	
	p-value	0.020	
	Relative Risk (95% CI)	3.10 (1.35, 7.10)	
	p-value	0.008	
	Odds Ratio (95% CI)	3.53 (1.44, 8.62)	
	Risk Difference (95% CI)	11.54 (5.00, 18.07)	

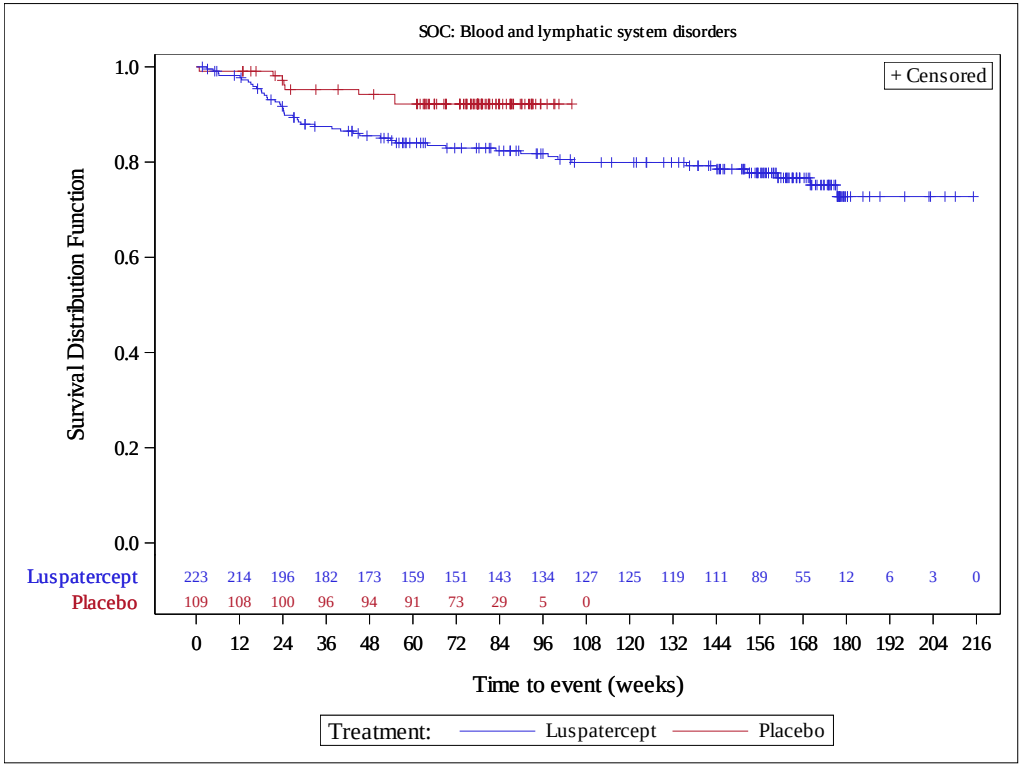
Confidence intervals (CI) for Kaplan-Meier estimates derived using the log-log transformation
Stratification factor: Geographical regions defined at randomization.
Hazard Ratio (luspatercept over placebo) with 95% CI are estimated from Cox Proportional Hazard Model.
p-value from 2-sided log-rank test.
Placebo patients are assessed up to crossing over to Luspatercept. Luspatercept group does not include placebo patients who crossed over to Luspatercept.

Celgene Corporation
Study ACE-536-B-THAL-001 - (Database Cutoff Date: 05JAN2021)
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 + BSC (N=223)	Placebo + BSC (N=109)
SOC: Vascular disorders, PT: Hypertension	Number of subjects with events, n (%)	23 (10.3)	3 (2.8)
	Number of censored subjects, n (%)	200 (89.7)	106 (97.2)
	Kaplan-Meier estimates of Time to Event (weeks)		
	Median (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	Stratified analysis		
	Hazard Ratio (95% CI)	3.48 (1.03, 11.70)	
	p-value	0.032	
	Odds Ratio (95% CI)	4.05 (1.19, 13.75)	
	Risk Difference (95% CI)	7.57 (2.53, 12.62)	
	Unstratified analysis		
	Hazard Ratio (95% CI)	3.43 (1.02, 11.54)	
	p-value	0.034	
	Relative Risk (95% CI)	3.75 (1.15, 12.21)	
	p-value	0.028	
	Odds Ratio (95% CI)	4.06 (1.19, 13.85)	
	Risk Difference (95% CI)	7.56 (2.53, 12.60)	

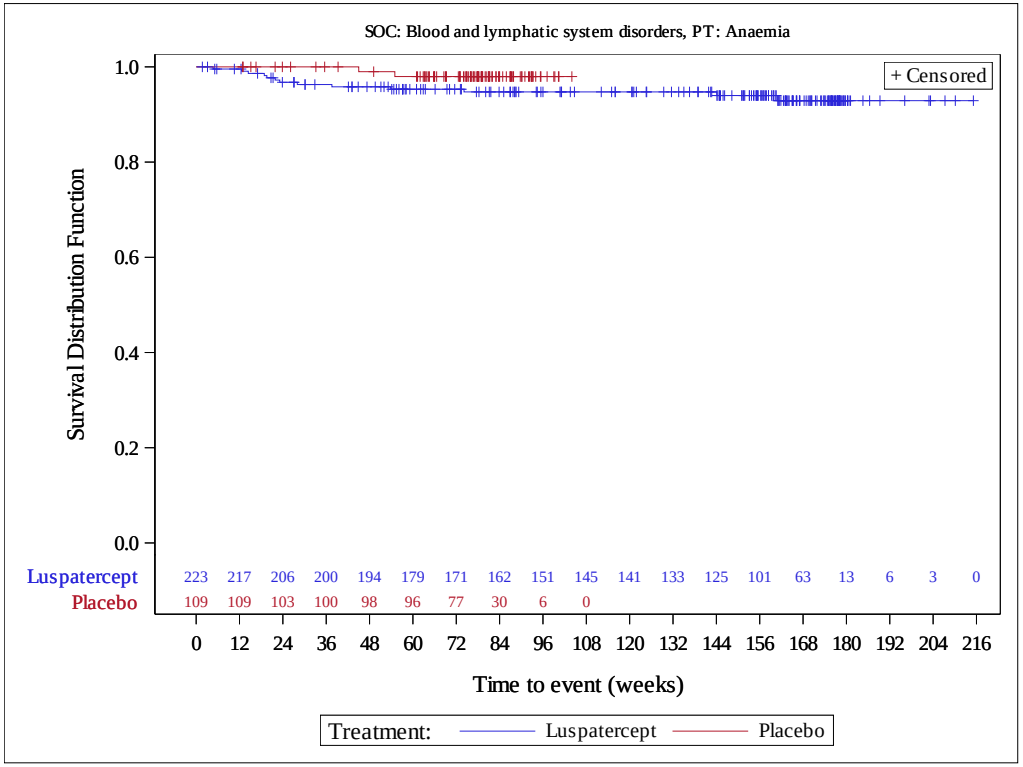
Confidence intervals (CI) for Kaplan-Meier estimates derived using the log-log transformation
Stratification factor: Geographical regions defined at randomization.
Hazard Ratio (luspatercept over placebo) with 95% CI are estimated from Cox Proportional Hazard Model.
p-value from 2-sided log-rank test.
Placebo patients are assessed up to crossing over to Luspatercept. Luspatercept group does not include placebo patients who crossed over to Luspatercept.

Celgene Corporation
Study ACE-536-B-THAL-001 - (Database Cutoff Date: 05JAN2021)
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



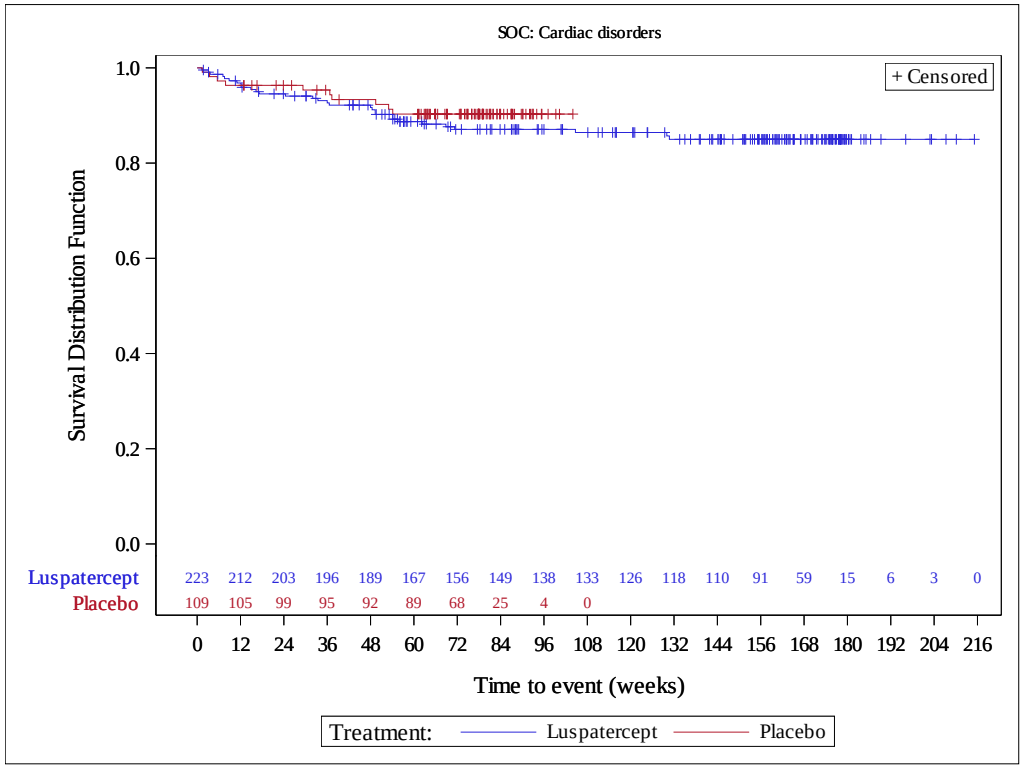
Placebo patients are assessed up to crossing over to Luspatercept. Luspatercept group does not include placebo patients who crossed over to Luspatercept.

Celgene Corporation
Study ACE-536-B-THAL-001 - (Database Cutoff Date: 05JAN2021)
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



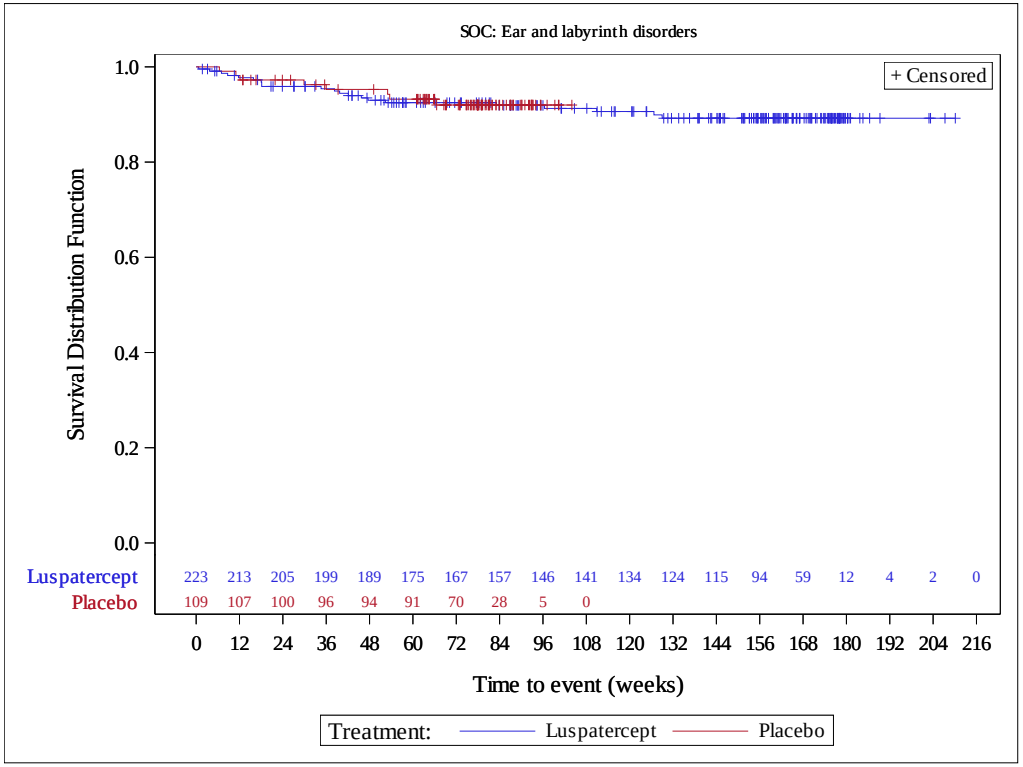
Placebo patients are assessed up to crossing over to Luspatercept. Luspatercept group does not include placebo patients who crossed over to Luspatercept.

Celgene Corporation
Study ACE-536-B-THAL-001 - (Database Cutoff Date: 05JAN2021)
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



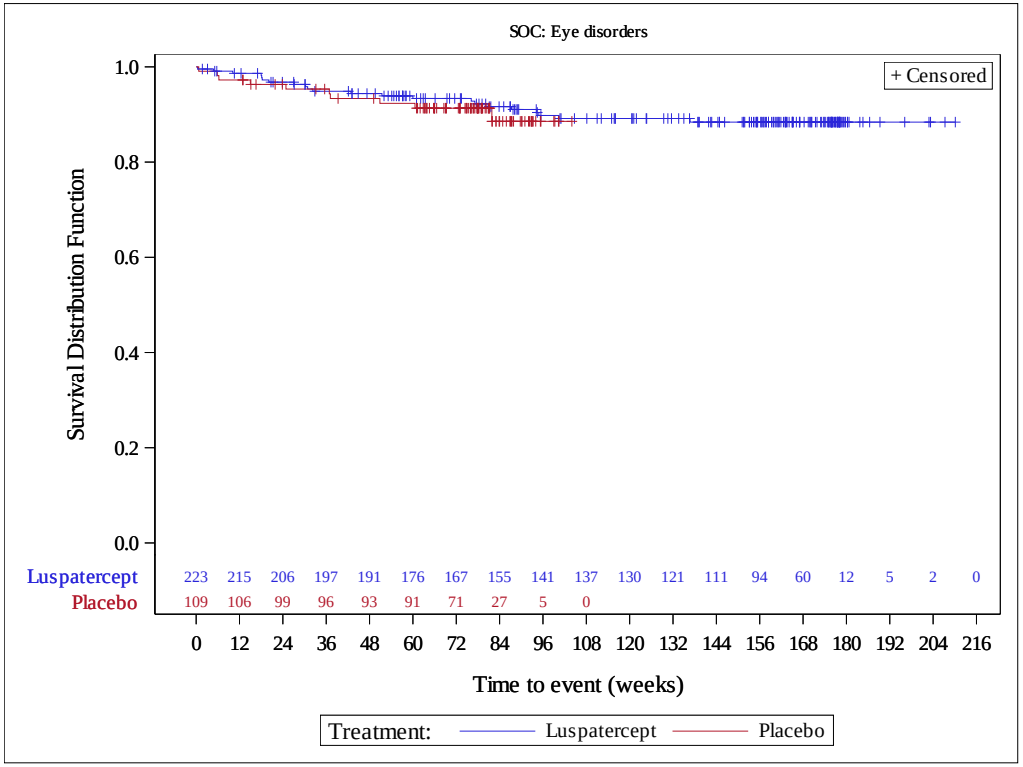
Placebo patients are assessed up to crossing over to Luspatercept. Luspatercept group does not include placebo patients who crossed over to Luspatercept.

Celgene Corporation
Study ACE-536-B-THAL-001 - (Database Cutoff Date: 05JAN2021)
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



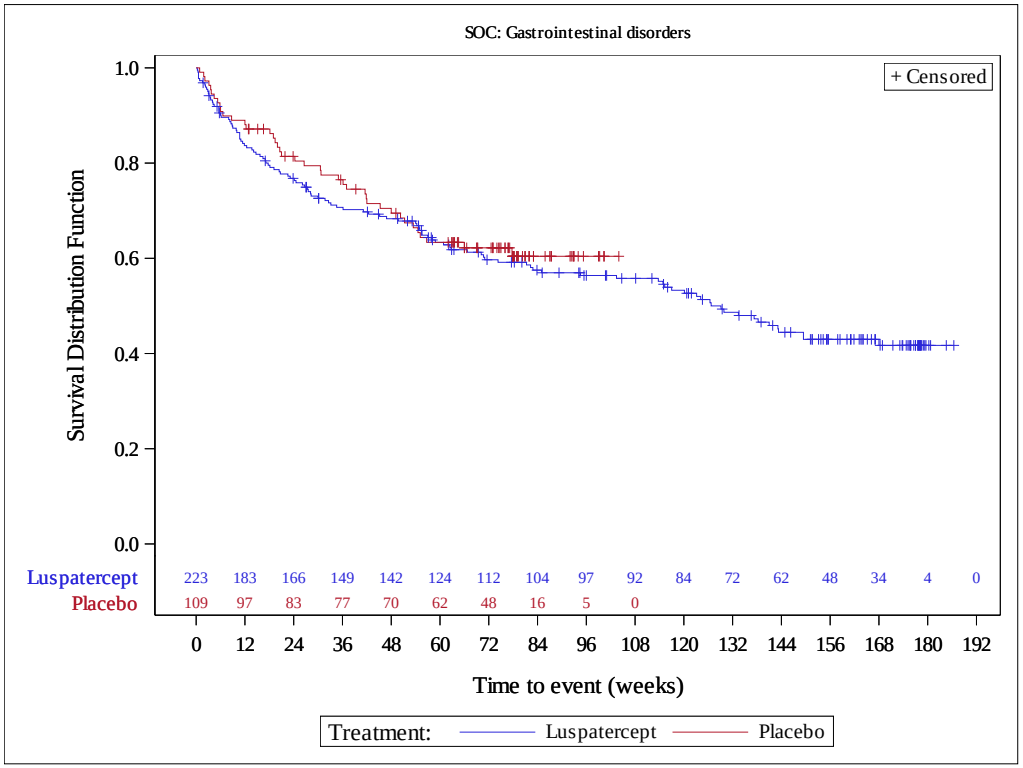
Placebo patients are assessed up to crossing over to Luspatercept. Luspatercept group does not include placebo patients who crossed over to Luspatercept.

Celgene Corporation
Study ACE-536-B-THAL-001 - (Database Cutoff Date: 05JAN2021)
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



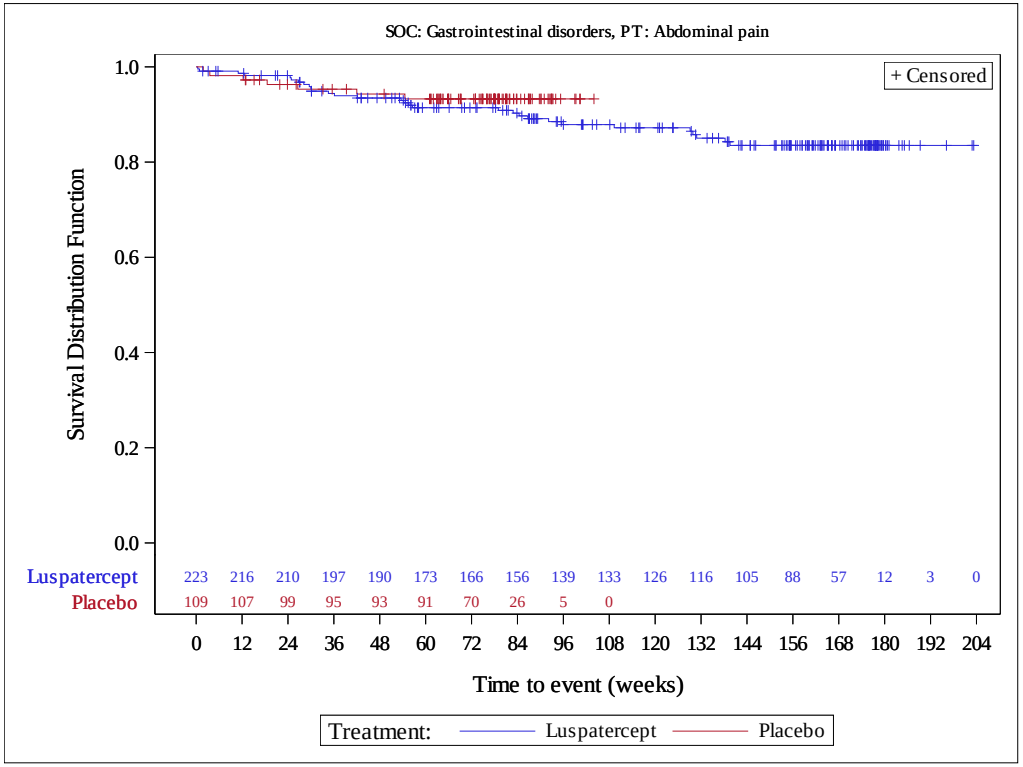
Placebo patients are assessed up to crossing over to Luspatercept. Luspatercept group does not include placebo patients who crossed over to Luspatercept.

Celgene Corporation
Study ACE-536-B-THAL-001 - (Database Cutoff Date: 05JAN2021)
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



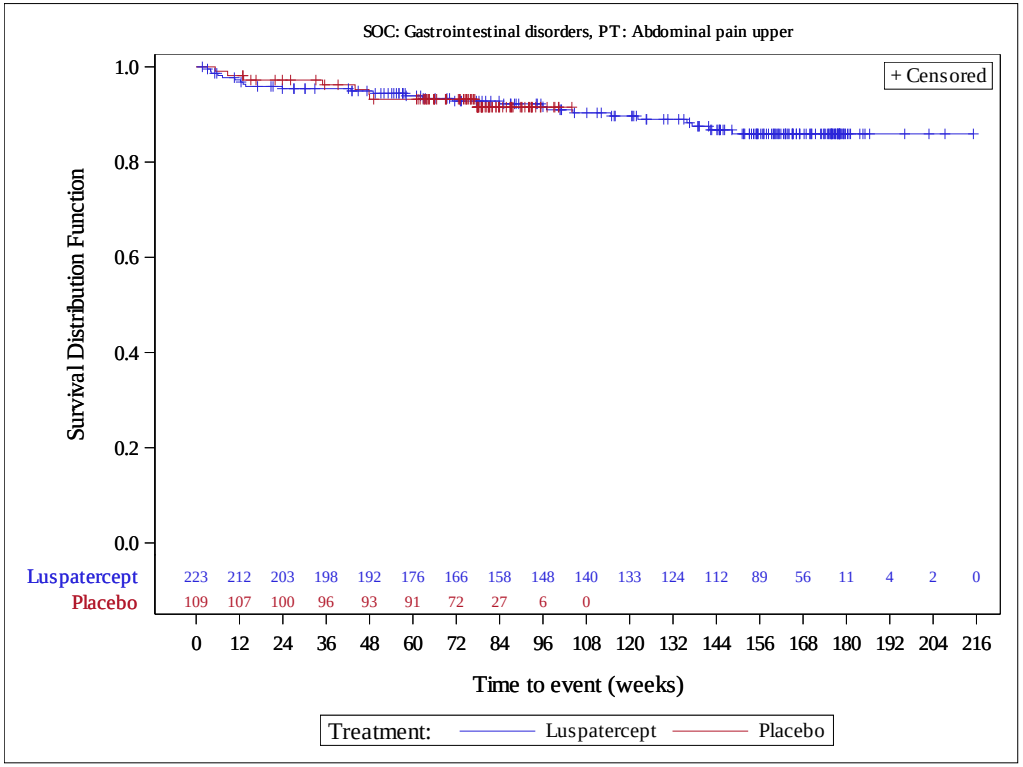
Placebo patients are assessed up to crossing over to Luspatercept. Luspatercept group does not include placebo patients who crossed over to Luspatercept.

Celgene Corporation
Study ACE-536-B-THAL-001 - (Database Cutoff Date: 05JAN2021)
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



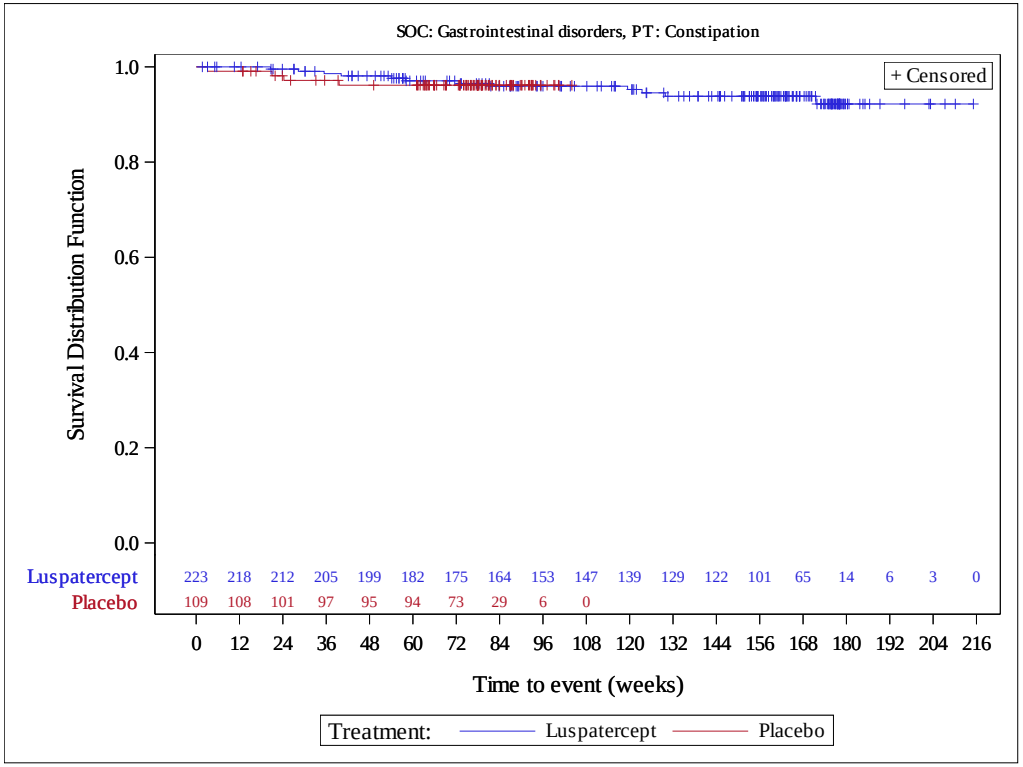
Placebo patients are assessed up to crossing over to Luspatercept. Luspatercept group does not include placebo patients who crossed over to Luspatercept.

Celgene Corporation
Study ACE-536-B-THAL-001 - (Database Cutoff Date: 05JAN2021)
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



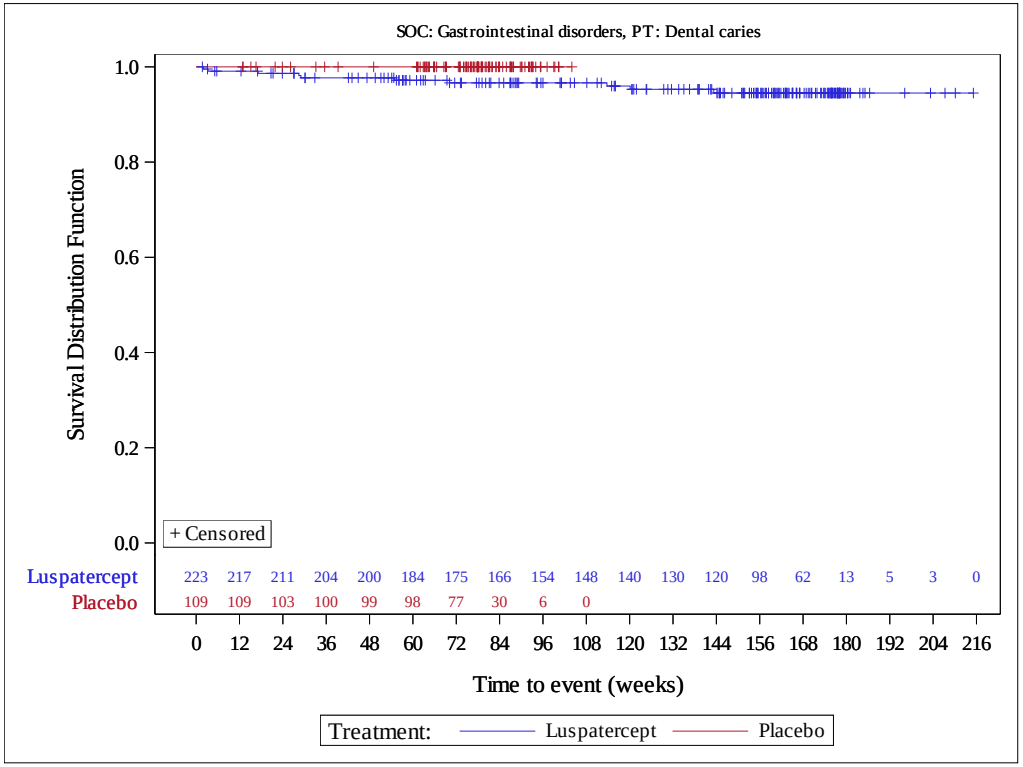
Placebo patients are assessed up to crossing over to Luspatercept. Luspatercept group does not include placebo patients who crossed over to Luspatercept.

Celgene Corporation
Study ACE-536-B-THAL-001 - (Database Cutoff Date: 05JAN2021)
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



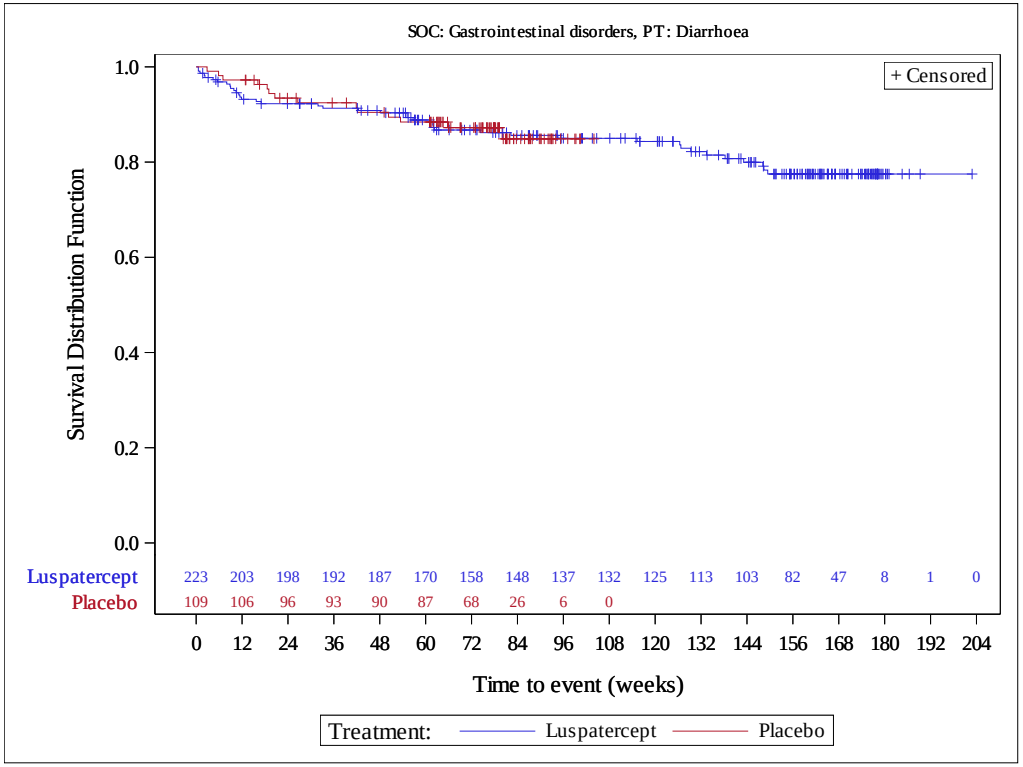
Placebo patients are assessed up to crossing over to Luspatercept. Luspatercept group does not include placebo patients who crossed over to Luspatercept.

Celgene Corporation
Study ACE-536-B-THAL-001 - (Database Cutoff Date: 05JAN2021)
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



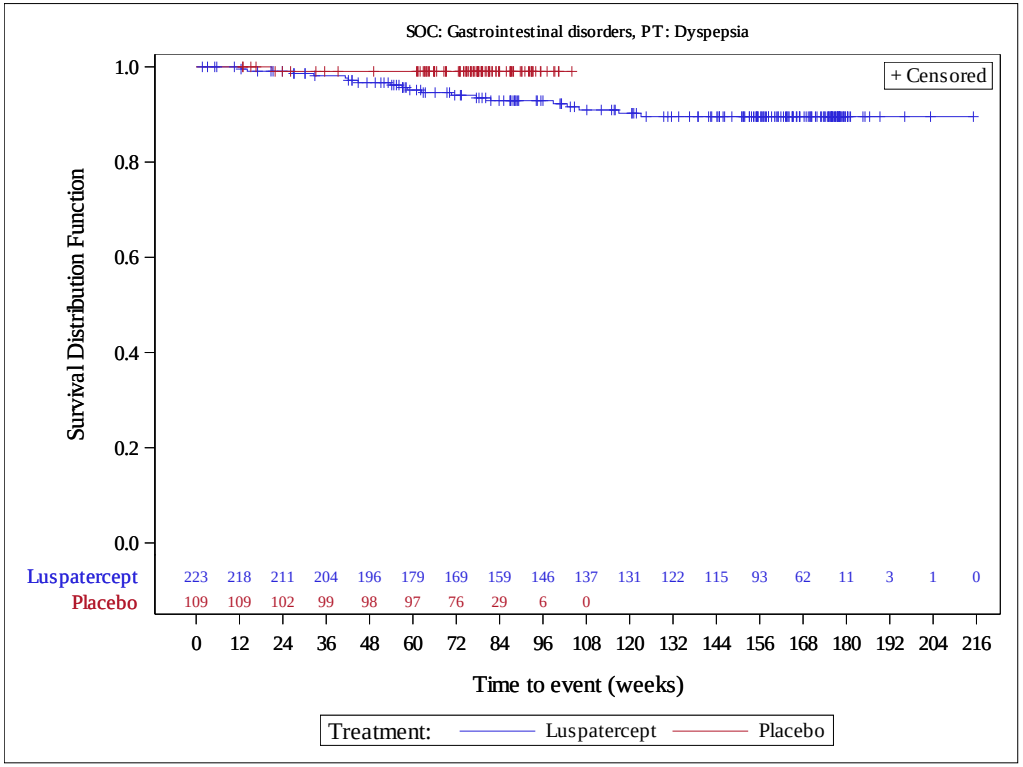
Placebo patients are assessed up to crossing over to Luspatercept. Luspatercept group does not include placebo patients who crossed over to Luspatercept.

Celgene Corporation
Study ACE-536-B-THAL-001 - (Database Cutoff Date: 05JAN2021)
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



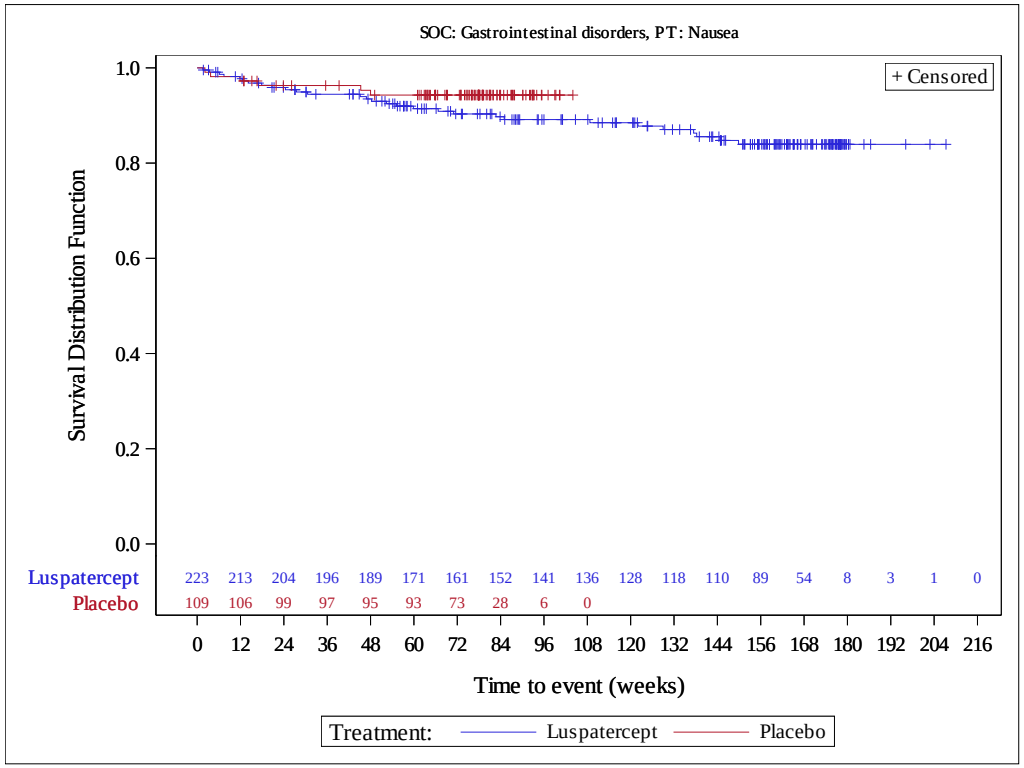
Placebo patients are assessed up to crossing over to Luspatercept. Luspatercept group does not include placebo patients who crossed over to Luspatercept.

Celgene Corporation
Study ACE-536-B-THAL-001 - (Database Cutoff Date: 05JAN2021)
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



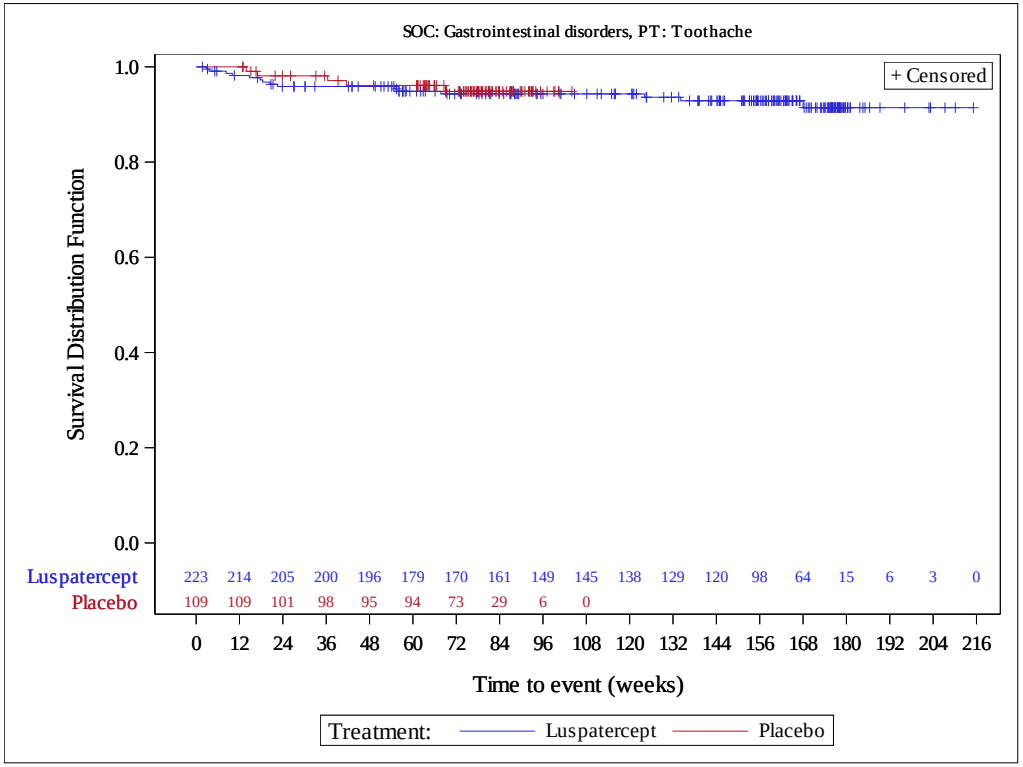
Placebo patients are assessed up to crossing over to Luspatercept. Luspatercept group does not include placebo patients who crossed over to Luspatercept.

Celgene Corporation
Study ACE-536-B-THAL-001 - (Database Cutoff Date: 05JAN2021)
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



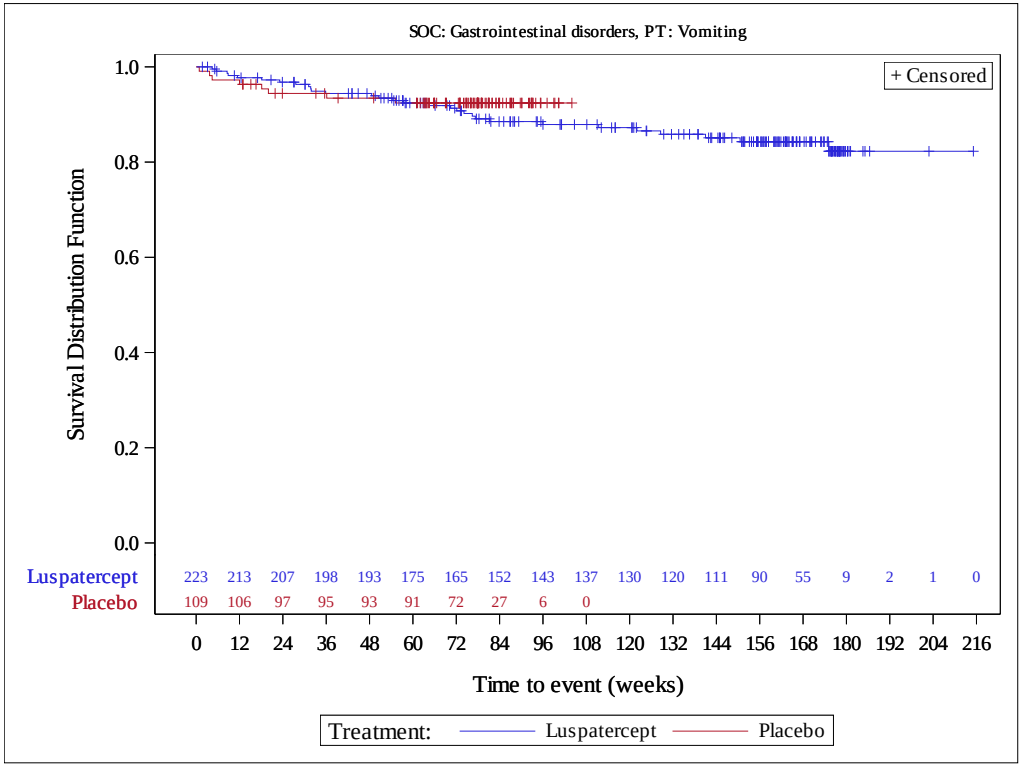
Placebo patients are assessed up to crossing over to Luspatercept. Luspatercept group does not include placebo patients who crossed over to Luspatercept.

Celgene Corporation
Study ACE-536-B-THAL-001 - (Database Cutoff Date: 05JAN2021)
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



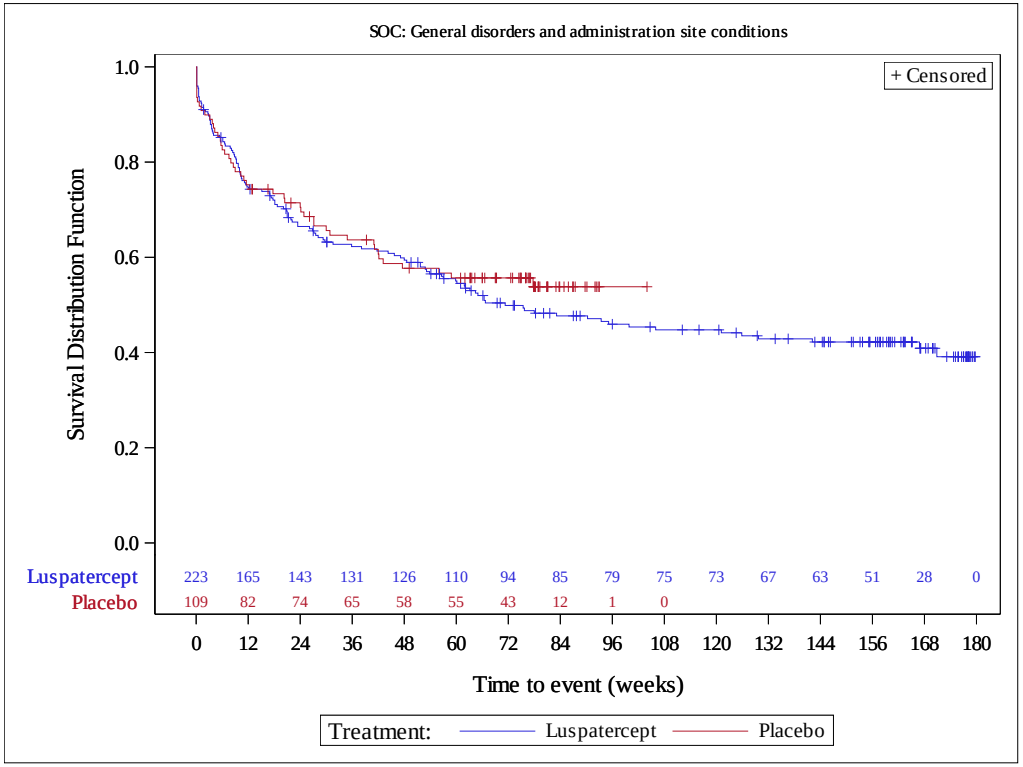
Placebo patients are assessed up to crossing over to Luspatercept. Luspatercept group does not include placebo patients who crossed over to Luspatercept.

Celgene Corporation
Study ACE-536-B-THAL-001 - (Database Cutoff Date: 05JAN2021)
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



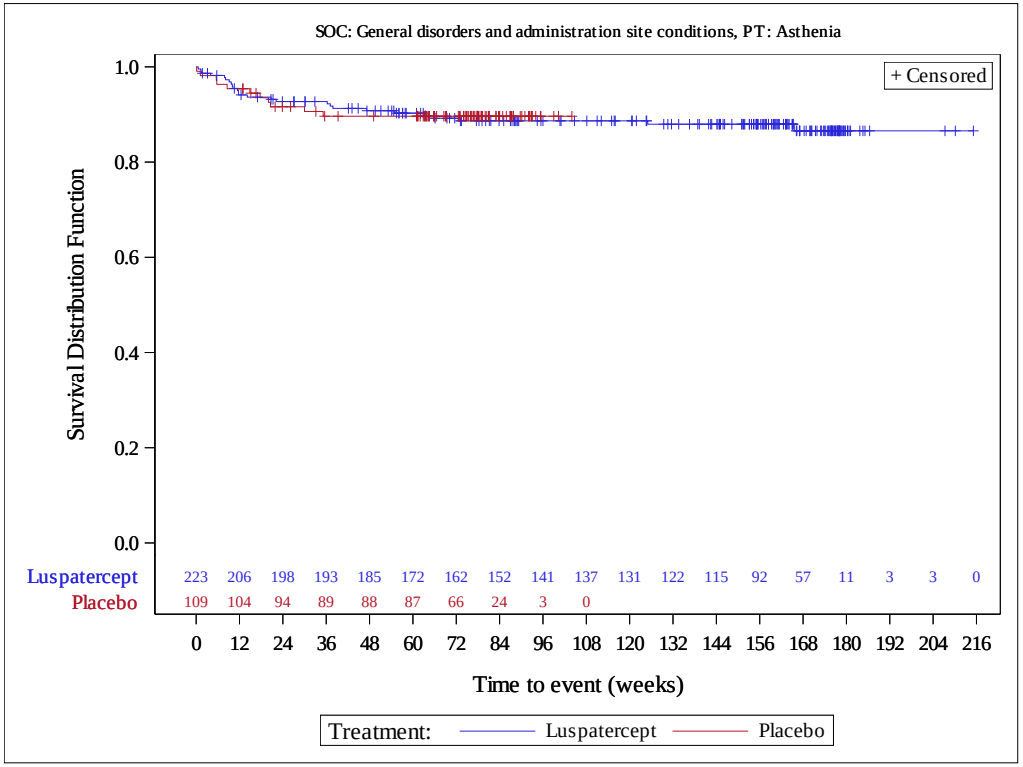
Placebo patients are assessed up to crossing over to Luspatercept. Luspatercept group does not include placebo patients who crossed over to Luspatercept.

Celgene Corporation
Study ACE-536-B-THAL-001 - (Database Cutoff Date: 05JAN2021)
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



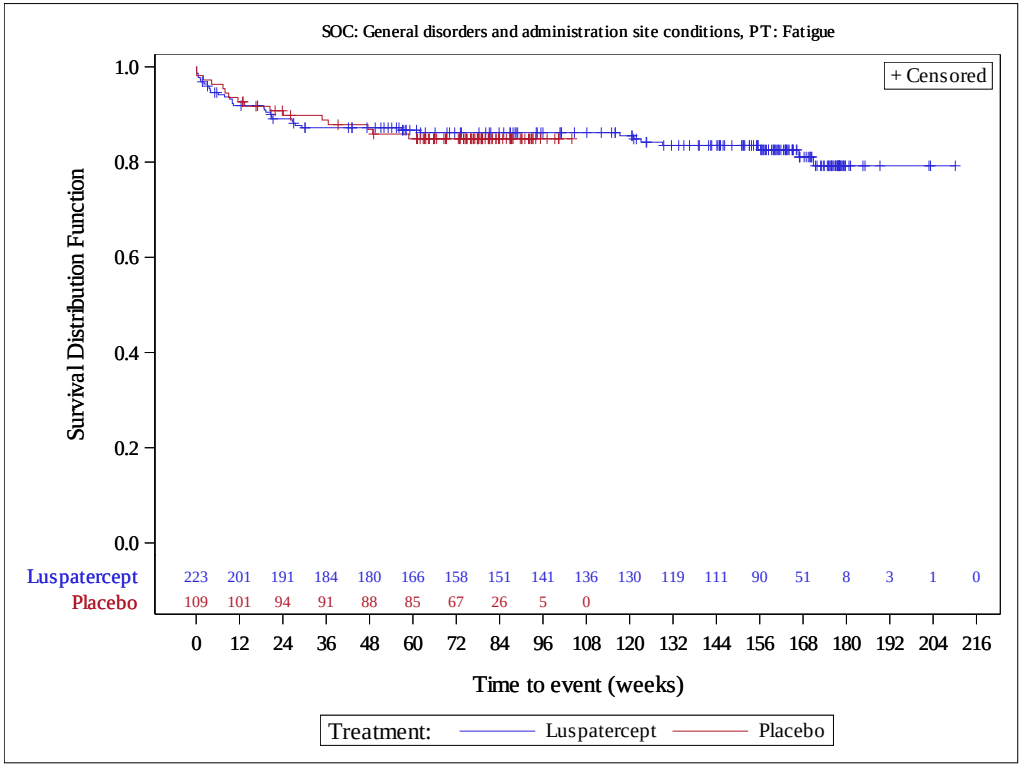
Placebo patients are assessed up to crossing over to Luspatercept. Luspatercept group does not include placebo patients who crossed over to Luspatercept.

Celgene Corporation
Study ACE-536-B-THAL-001 - (Database Cutoff Date: 05JAN2021)
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



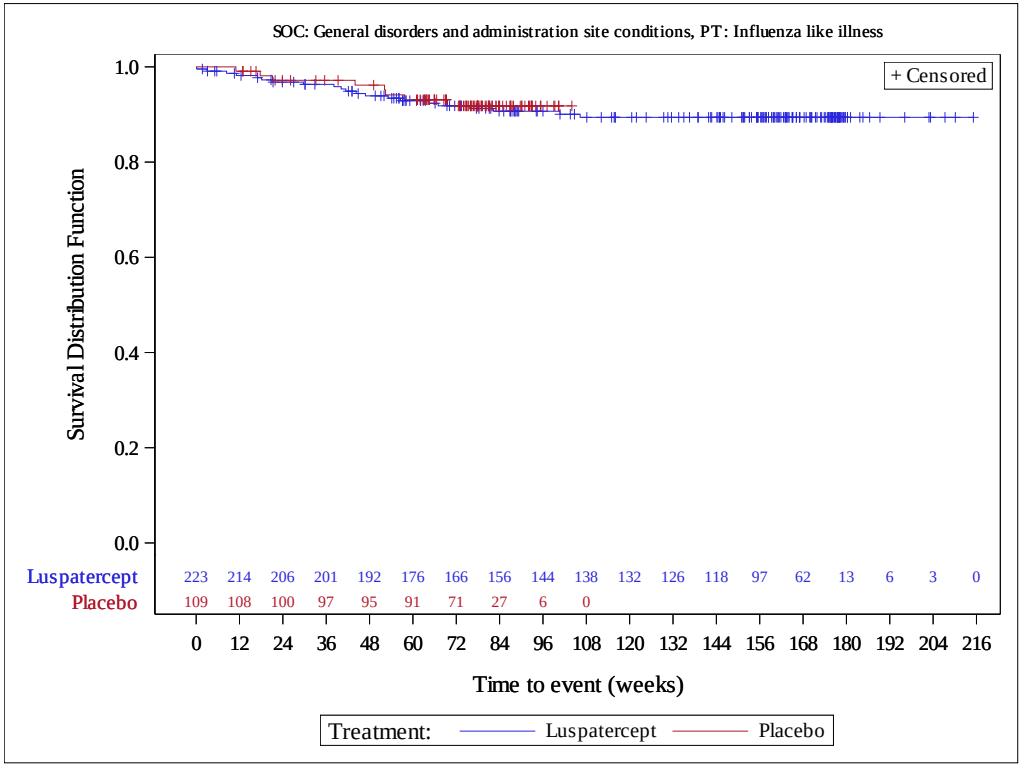
Placebo patients are assessed up to crossing over to Luspatercept. Luspatercept group does not include placebo patients who crossed over to Luspatercept.

Celgene Corporation
Study ACE-536-B-THAL-001 - (Database Cutoff Date: 05JAN2021)
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



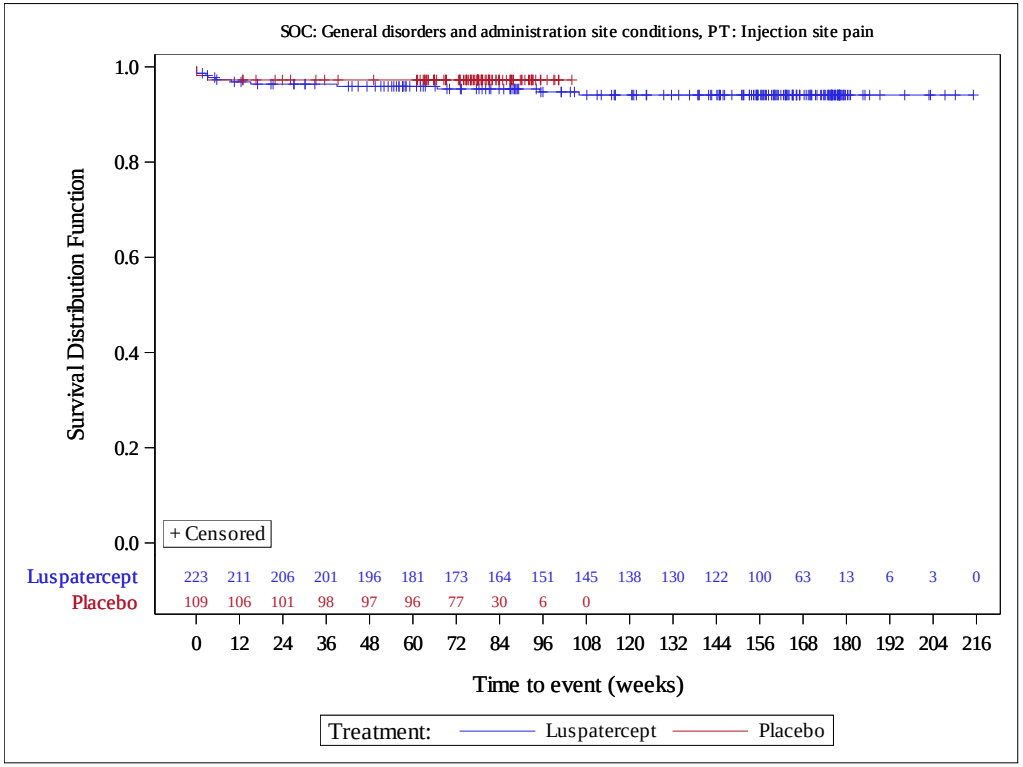
Placebo patients are assessed up to crossing over to Luspatercept. Luspatercept group does not include placebo patients who crossed over to Luspatercept.

Celgene Corporation
Study ACE-536-B-THAL-001 - (Database Cutoff Date: 05JAN2021)
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



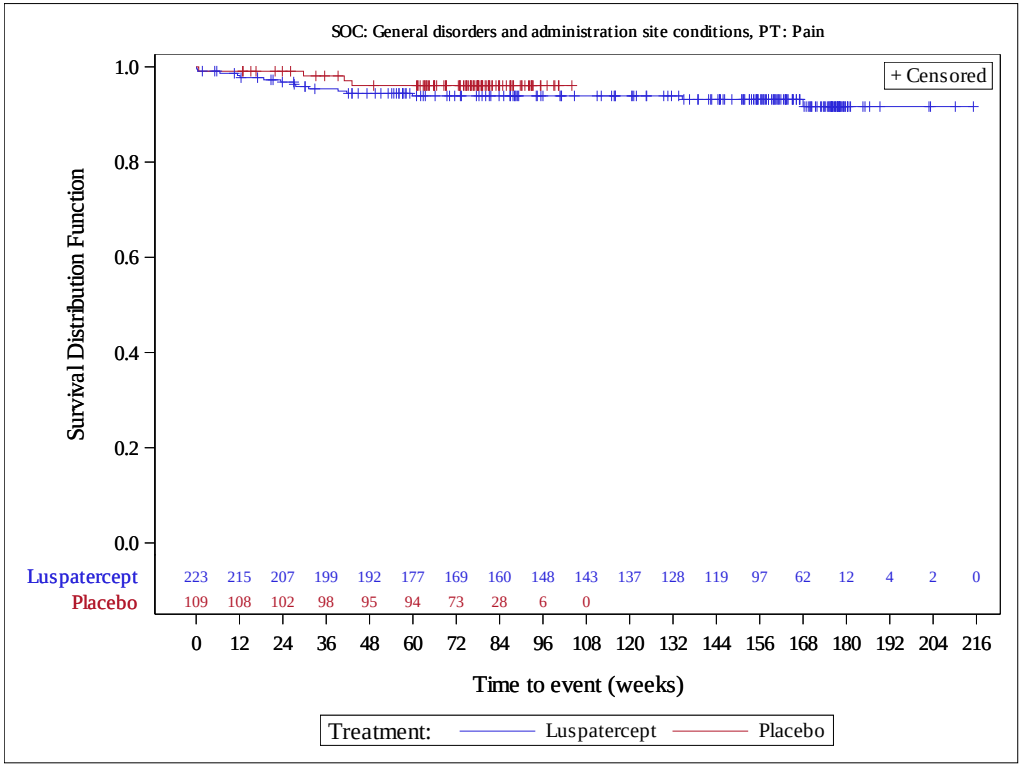
Placebo patients are assessed up to crossing over to Luspatercept. Luspatercept group does not include placebo patients who crossed over to Luspatercept.

Celgene Corporation
Study ACE-536-B-THAL-001 - (Database Cutoff Date: 05JAN2021)
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



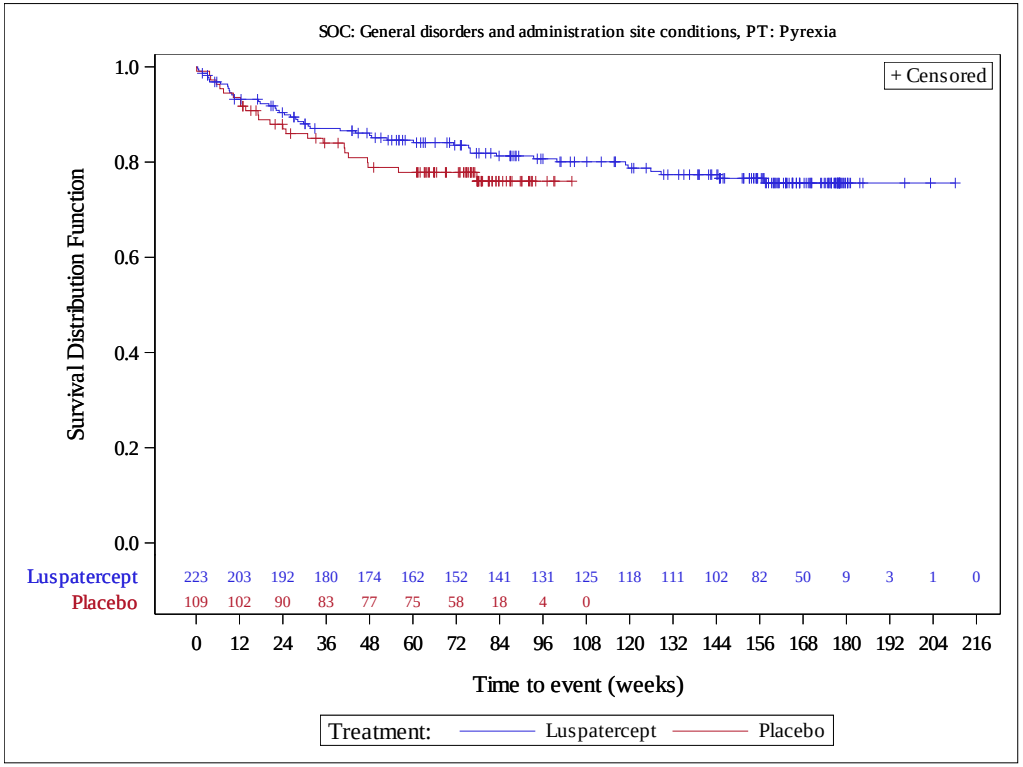
Placebo patients are assessed up to crossing over to Luspatercept. Luspatercept group does not include placebo patients who crossed over to Luspatercept.

Celgene Corporation
Study ACE-536-B-THAL-001 - (Database Cutoff Date: 05JAN2021)
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



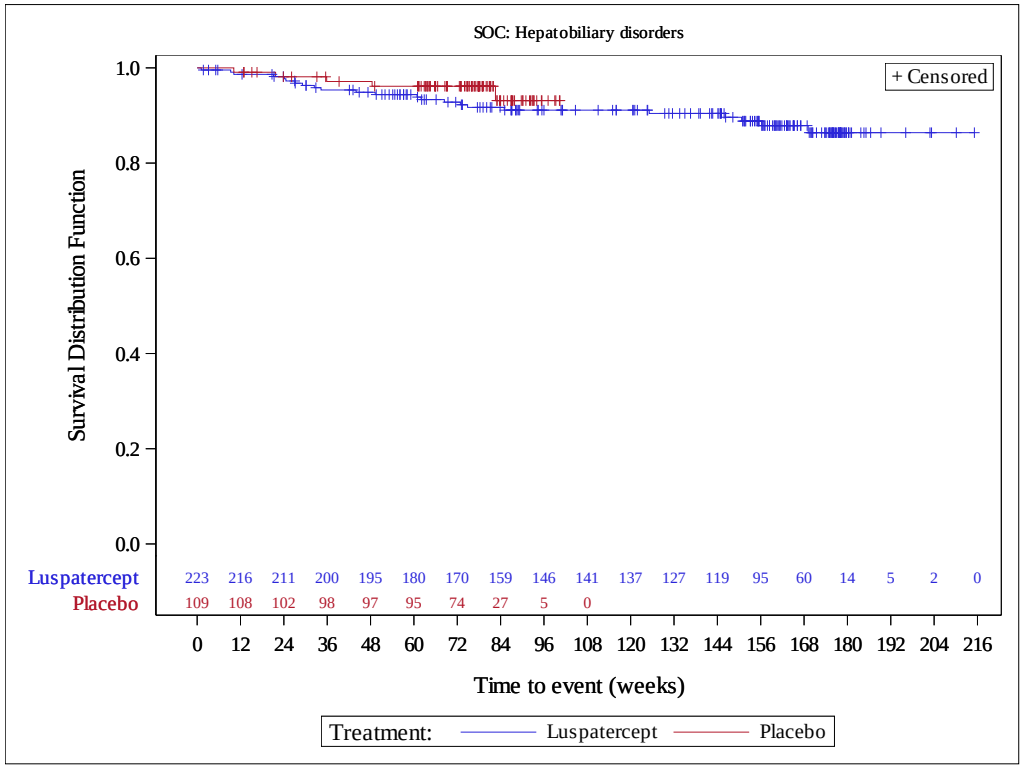
Placebo patients are assessed up to crossing over to Luspatercept. Luspatercept group does not include placebo patients who crossed over to Luspatercept.

Celgene Corporation
Study ACE-536-B-THAL-001 - (Database Cutoff Date: 05JAN2021)
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



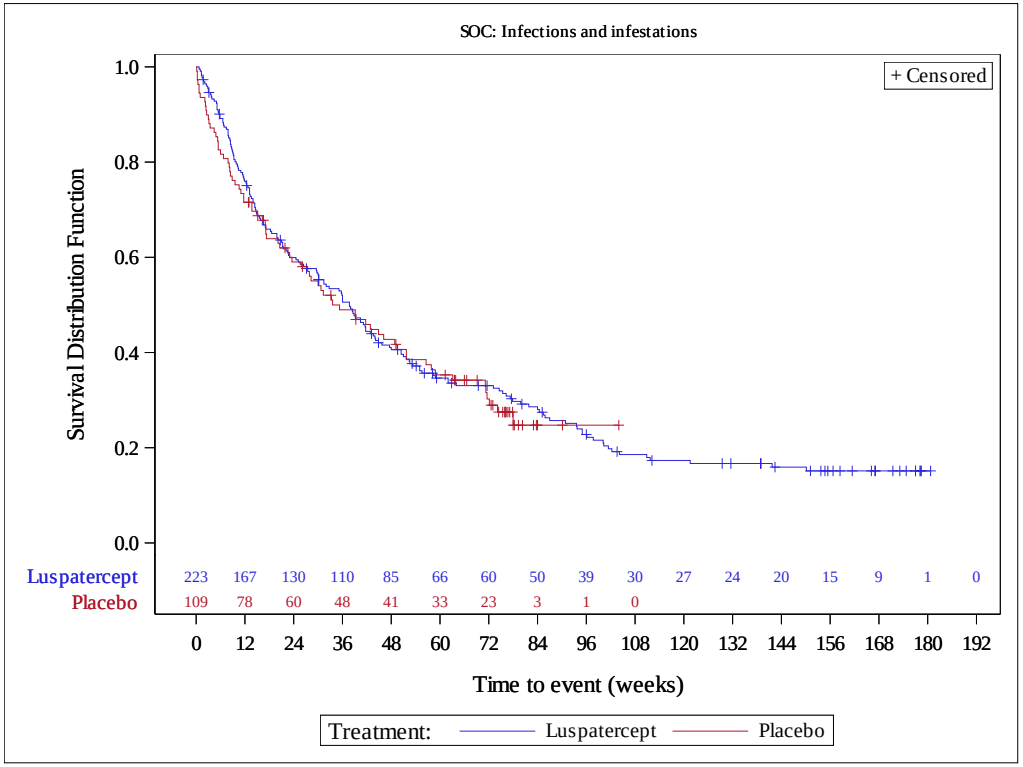
Placebo patients are assessed up to crossing over to Luspatercept. Luspatercept group does not include placebo patients who crossed over to Luspatercept.

Celgene Corporation
Study ACE-536-B-THAL-001 - (Database Cutoff Date: 05JAN2021)
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



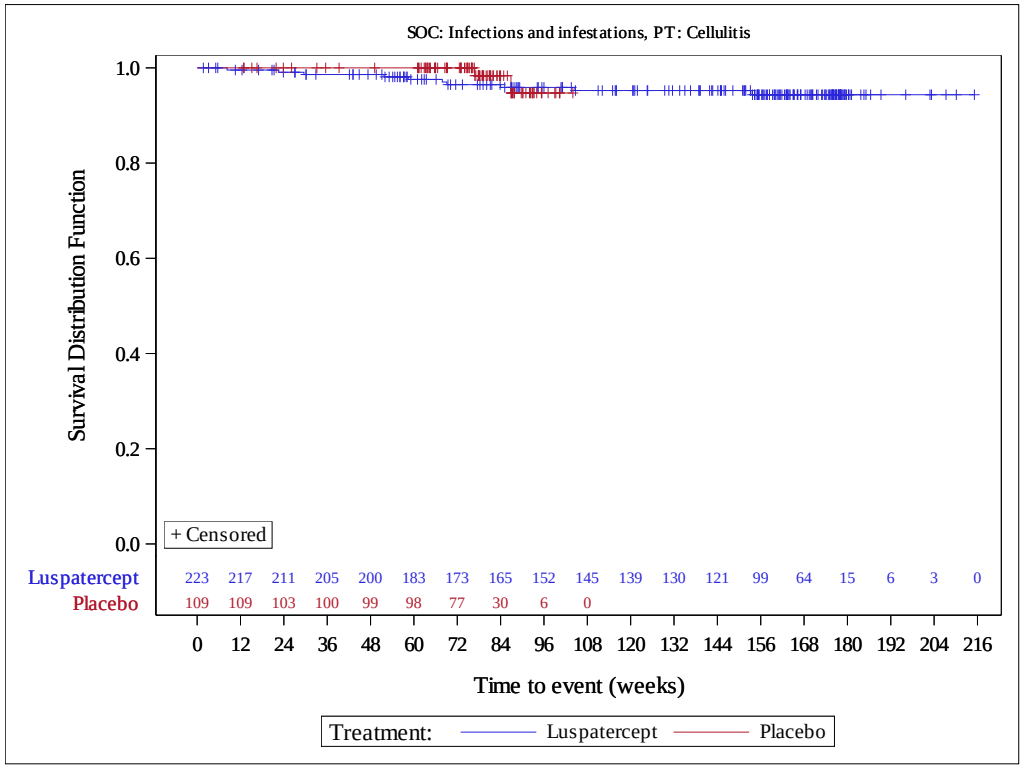
Placebo patients are assessed up to crossing over to Luspatercept. Luspatercept group does not include placebo patients who crossed over to Luspatercept.

Celgene Corporation
Study ACE-536-B-THAL-001 - (Database Cutoff Date: 05JAN2021)
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



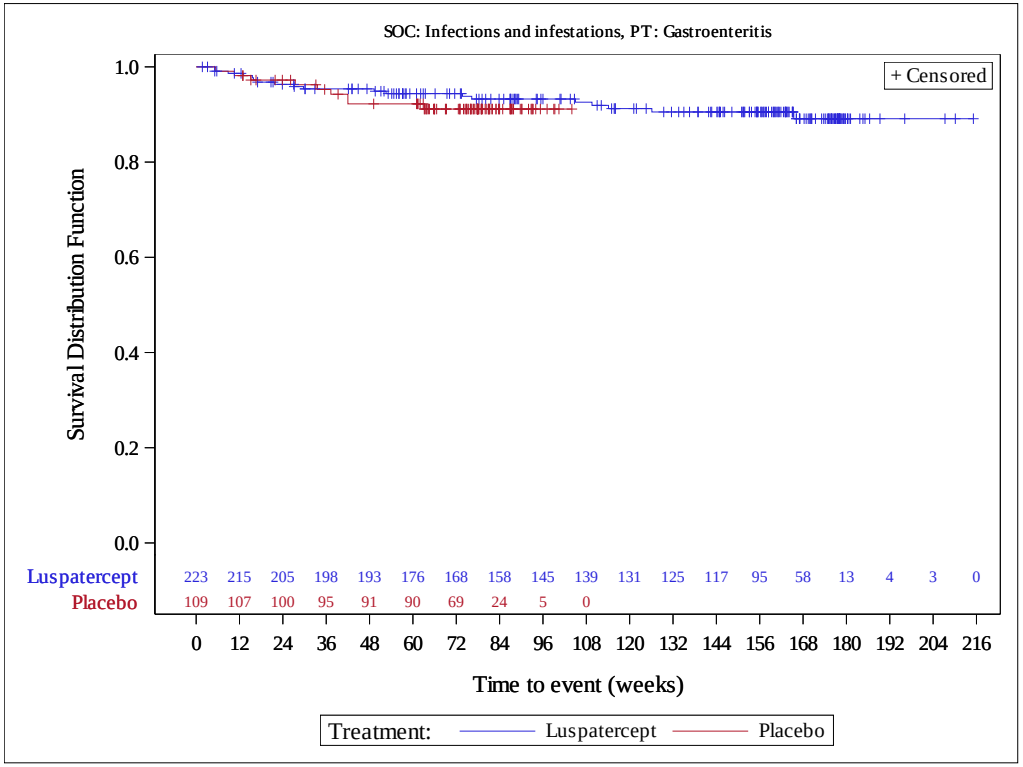
Placebo patients are assessed up to crossing over to Luspatercept. Luspatercept group does not include placebo patients who crossed over to Luspatercept.

Celgene Corporation
Study ACE-536-B-THAL-001 - (Database Cutoff Date: 05JAN2021)
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



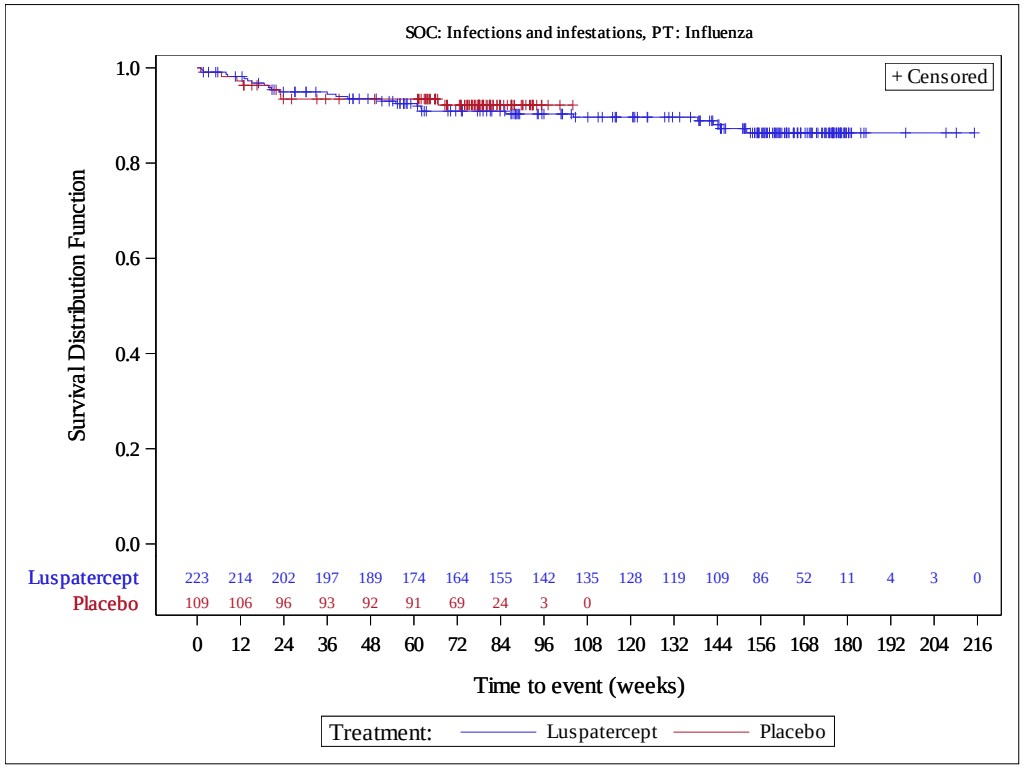
Placebo patients are assessed up to crossing over to Luspatercept. Luspatercept group does not include placebo patients who crossed over to Luspatercept.

Celgene Corporation
Study ACE-536-B-THAL-001 - (Database Cutoff Date: 05JAN2021)
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



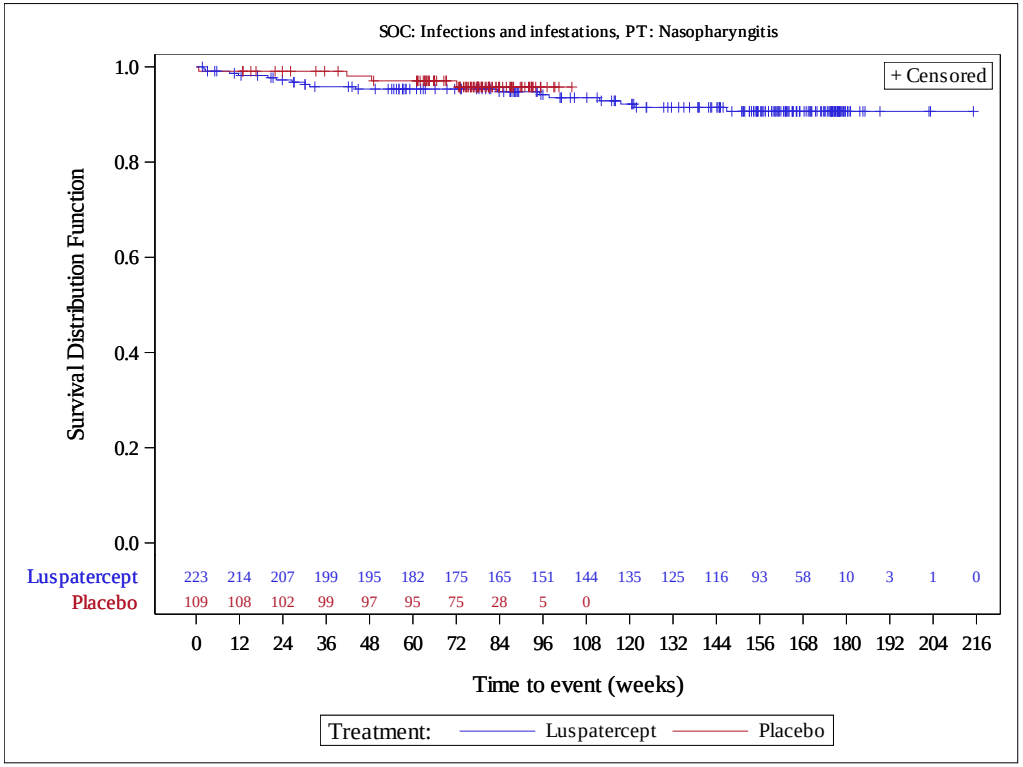
Placebo patients are assessed up to crossing over to Luspatercept. Luspatercept group does not include placebo patients who crossed over to Luspatercept.

Celgene Corporation
Study ACE-536-B-THAL-001 - (Database Cutoff Date: 05JAN2021)
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



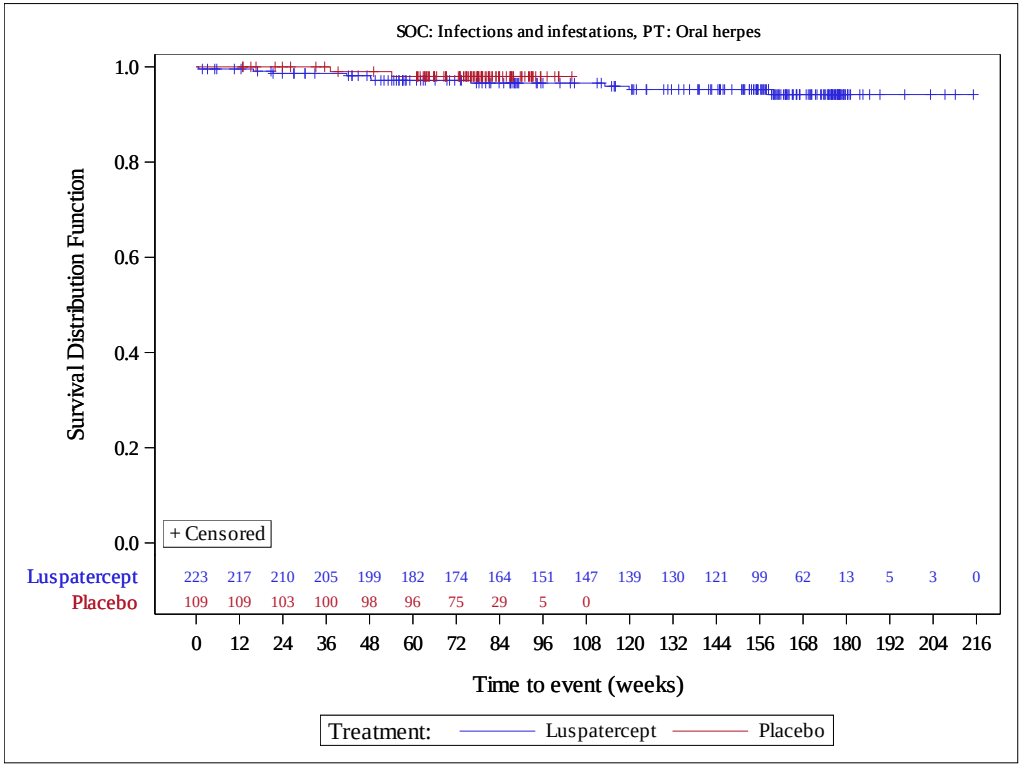
Placebo patients are assessed up to crossing over to Luspatercept. Luspatercept group does not include placebo patients who crossed over to Luspatercept.

Celgene Corporation
Study ACE-536-B-THAL-001 - (Database Cutoff Date: 05JAN2021)
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



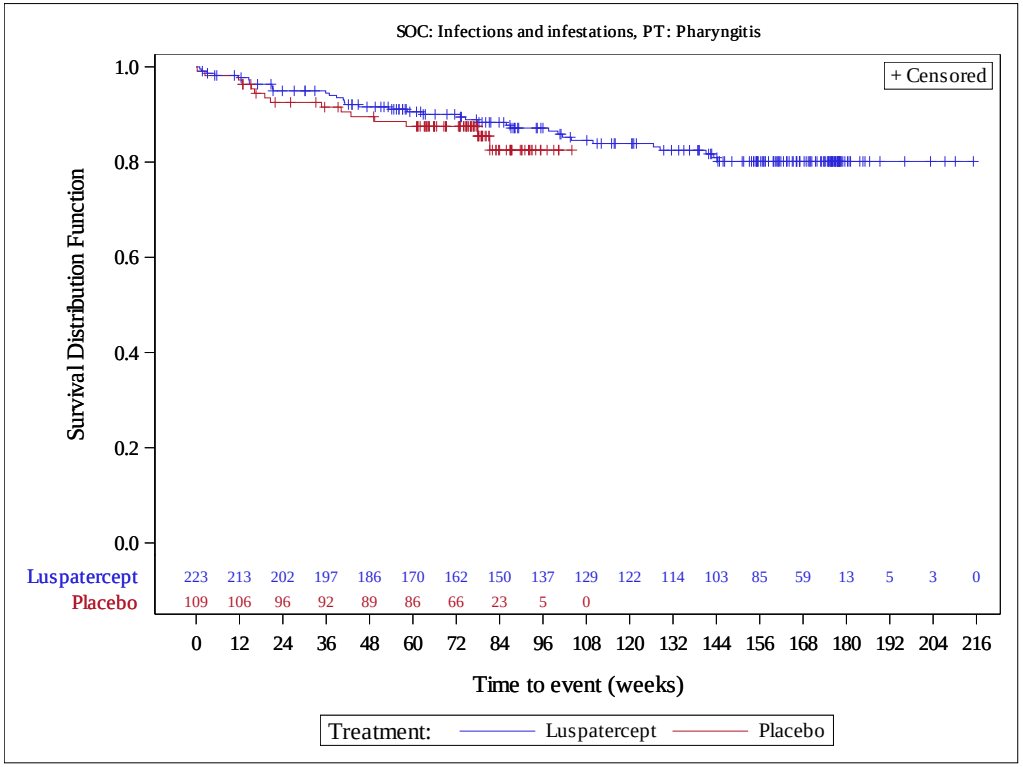
Placebo patients are assessed up to crossing over to Luspatercept. Luspatercept group does not include placebo patients who crossed over to Luspatercept.

Celgene Corporation
Study ACE-536-B-THAL-001 - (Database Cutoff Date: 05JAN2021)
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



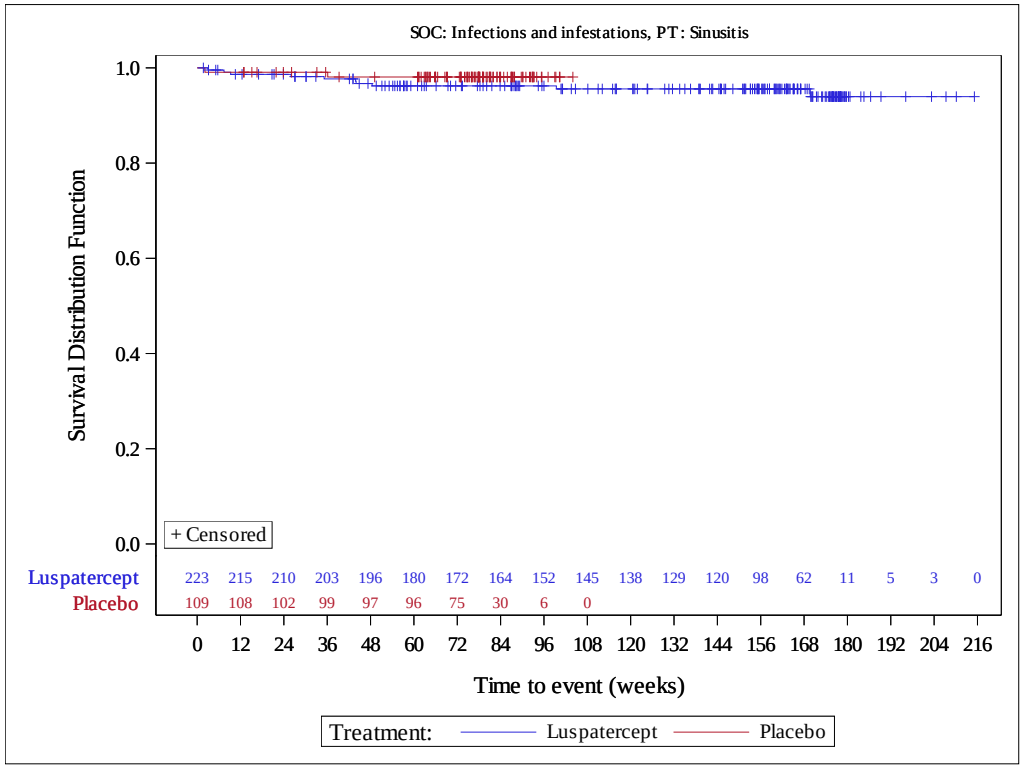
Placebo patients are assessed up to crossing over to Luspatercept. Luspatercept group does not include placebo patients who crossed over to Luspatercept.

Celgene Corporation
Study ACE-536-B-THAL-001 - (Database Cutoff Date: 05JAN2021)
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



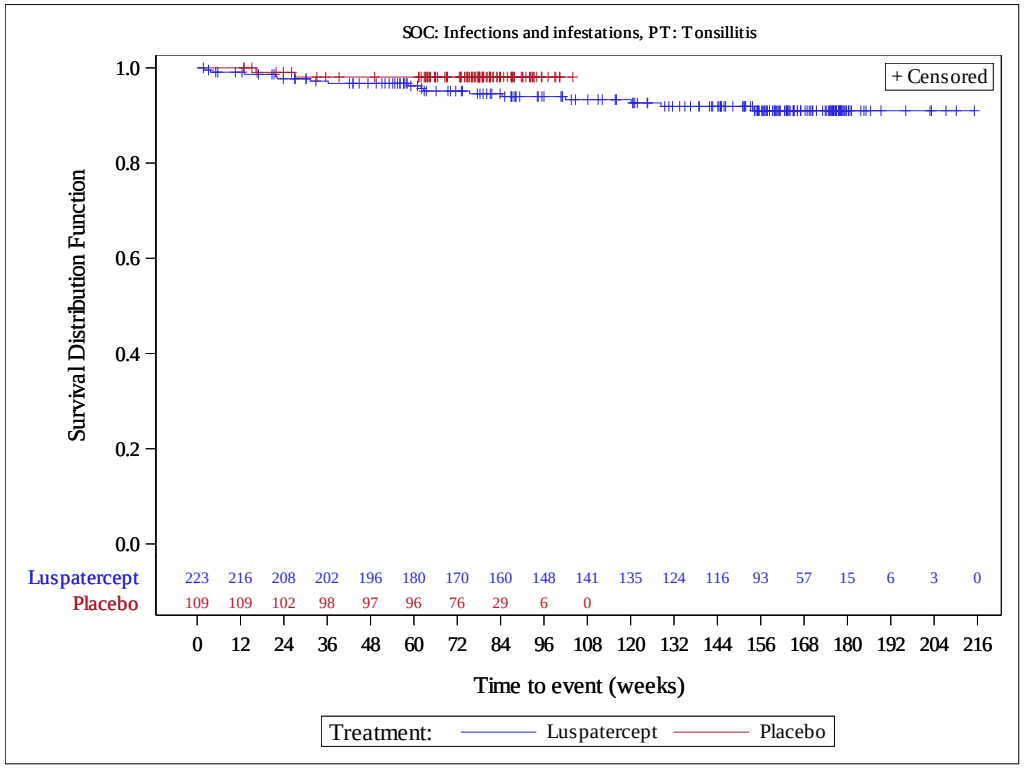
Placebo patients are assessed up to crossing over to Luspatercept. Luspatercept group does not include placebo patients who crossed over to Luspatercept.

Celgene Corporation
Study ACE-536-B-THAL-001 - (Database Cutoff Date: 05JAN2021)
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



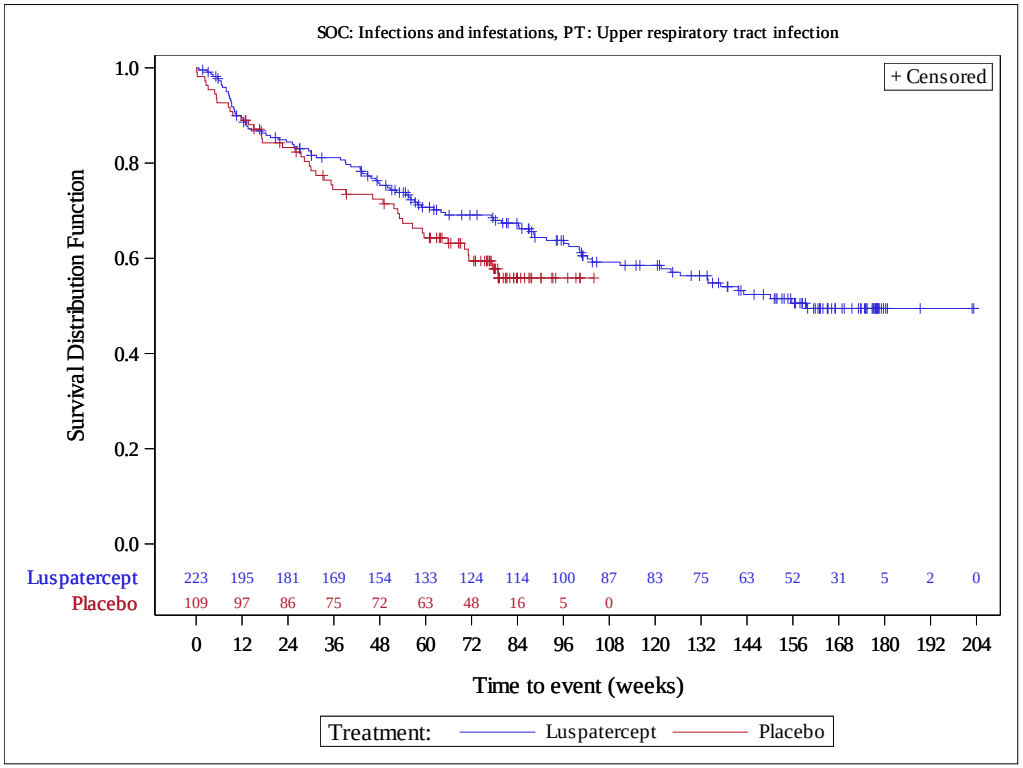
Placebo patients are assessed up to crossing over to Luspatercept. Luspatercept group does not include placebo patients who crossed over to Luspatercept.

Celgene Corporation
Study ACE-536-B-THAL-001 - (Database Cutoff Date: 05JAN2021)
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



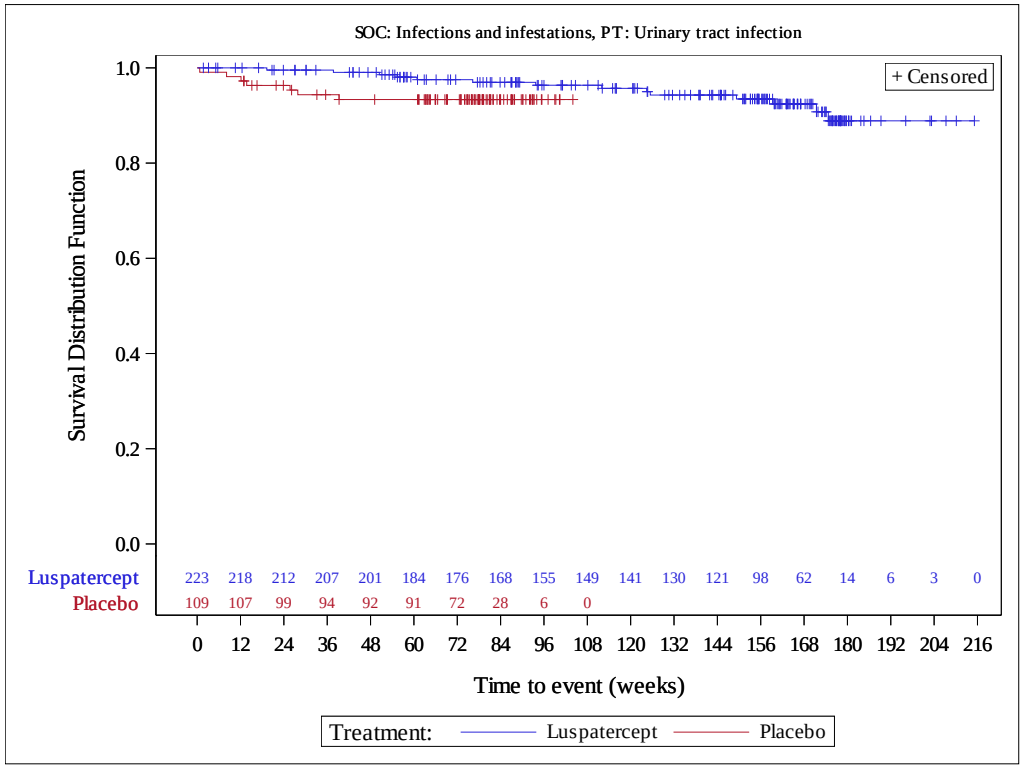
Placebo patients are assessed up to crossing over to Luspatercept. Luspatercept group does not include placebo patients who crossed over to Luspatercept.

Celgene Corporation
Study ACE-536-B-THAL-001 - (Database Cutoff Date: 05JAN2021)
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



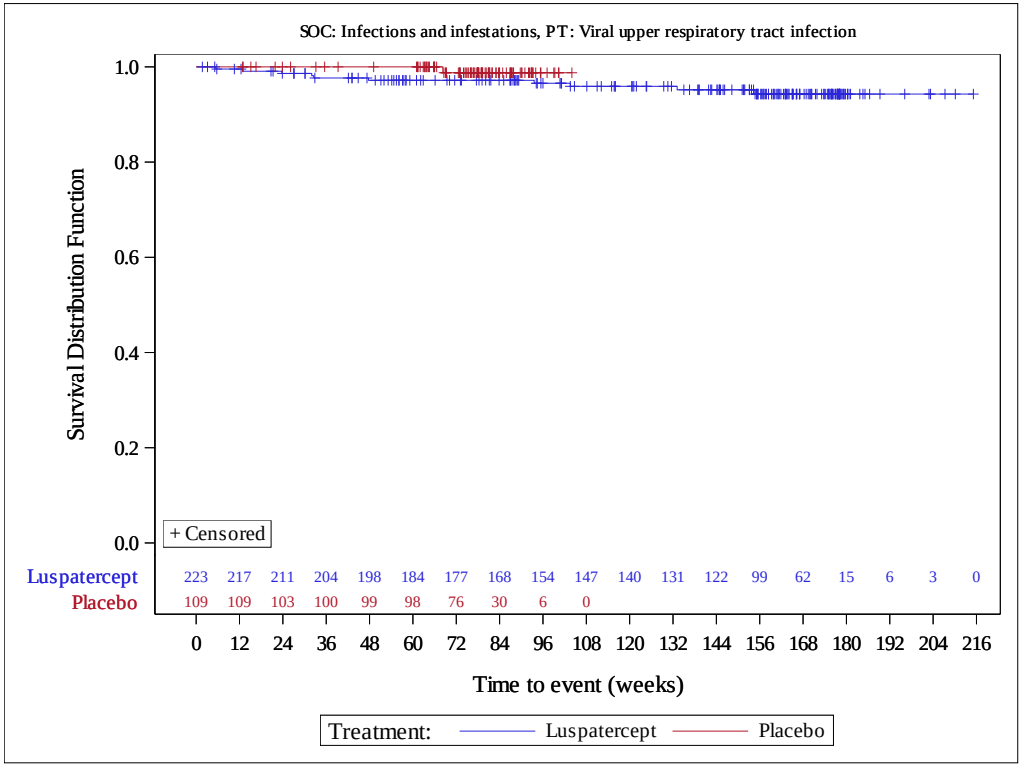
Placebo patients are assessed up to crossing over to Luspatercept. Luspatercept group does not include placebo patients who crossed over to Luspatercept.

Celgene Corporation
Study ACE-536-B-THAL-001 - (Database Cutoff Date: 05JAN2021)
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



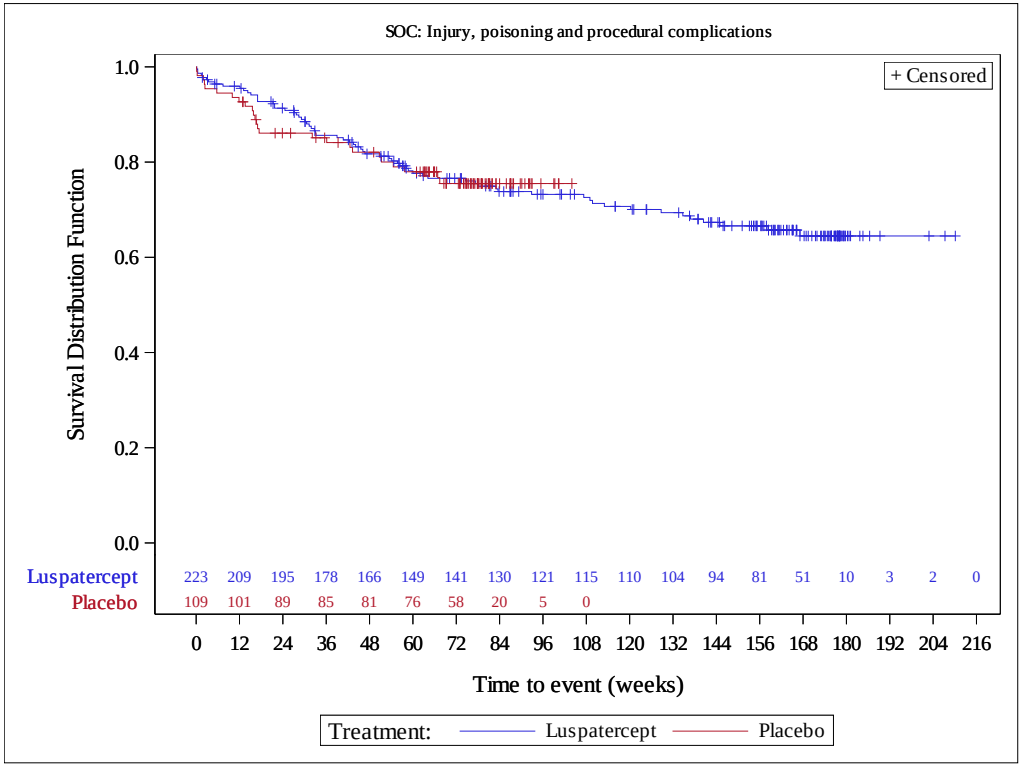
Placebo patients are assessed up to crossing over to Luspatercept. Luspatercept group does not include placebo patients who crossed over to Luspatercept.

Celgene Corporation
Study ACE-536-B-THAL-001 - (Database Cutoff Date: 05JAN2021)
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



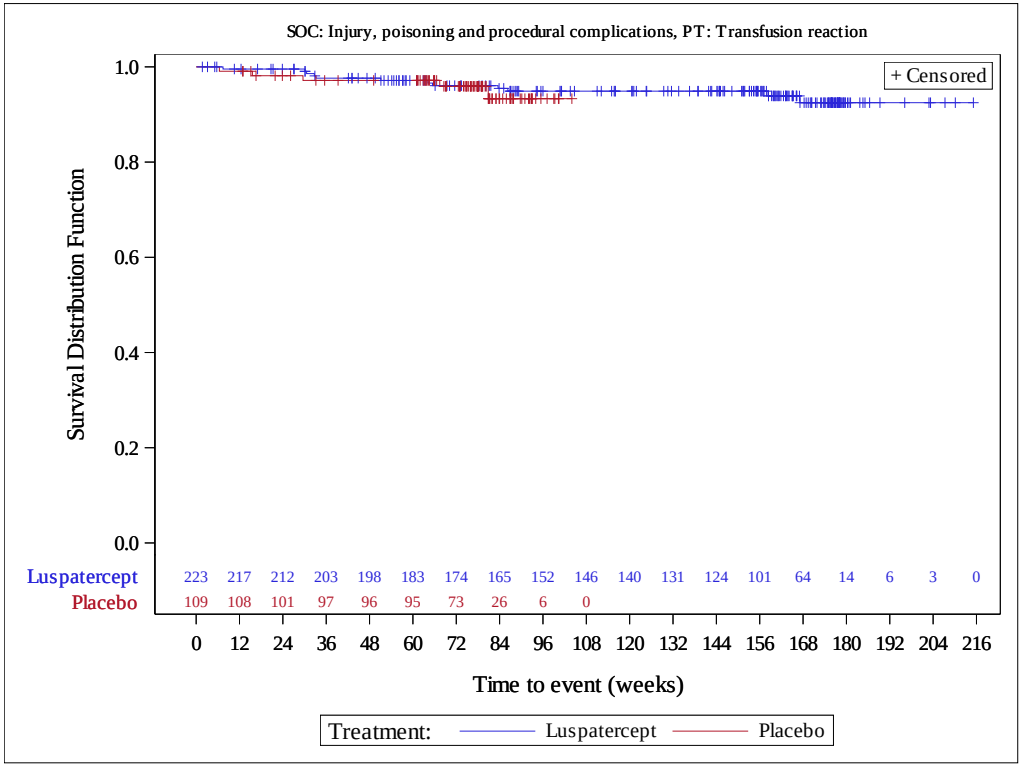
Placebo patients are assessed up to crossing over to Luspatercept. Luspatercept group does not include placebo patients who crossed over to Luspatercept.

Celgene Corporation
Study ACE-536-B-THAL-001 - (Database Cutoff Date: 05JAN2021)
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



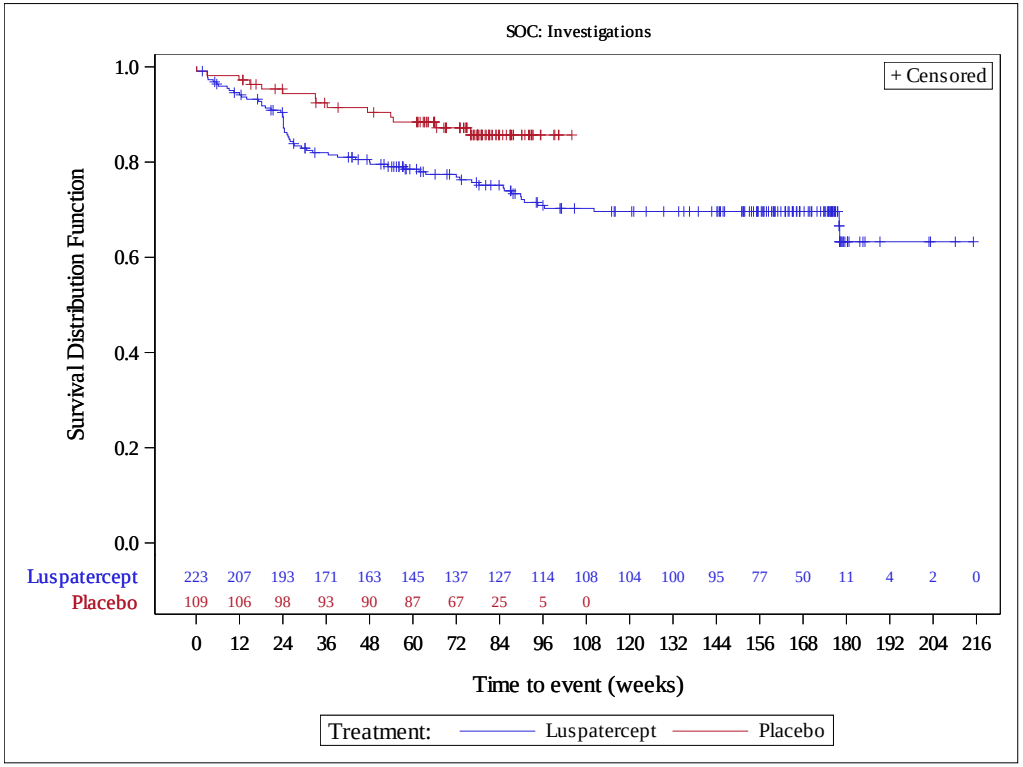
Placebo patients are assessed up to crossing over to Luspatercept. Luspatercept group does not include placebo patients who crossed over to Luspatercept.

Celgene Corporation
Study ACE-536-B-THAL-001 - (Database Cutoff Date: 05JAN2021)
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



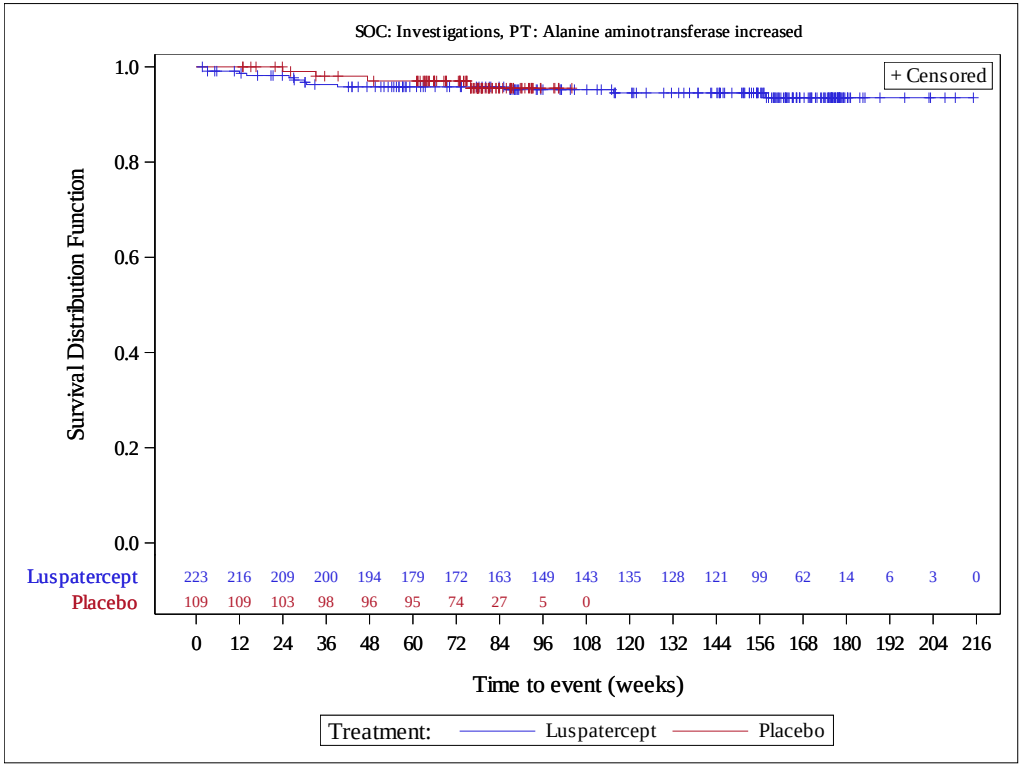
Placebo patients are assessed up to crossing over to Luspatercept. Luspatercept group does not include placebo patients who crossed over to Luspatercept.

Celgene Corporation
Study ACE-536-B-THAL-001 - (Database Cutoff Date: 05JAN2021)
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



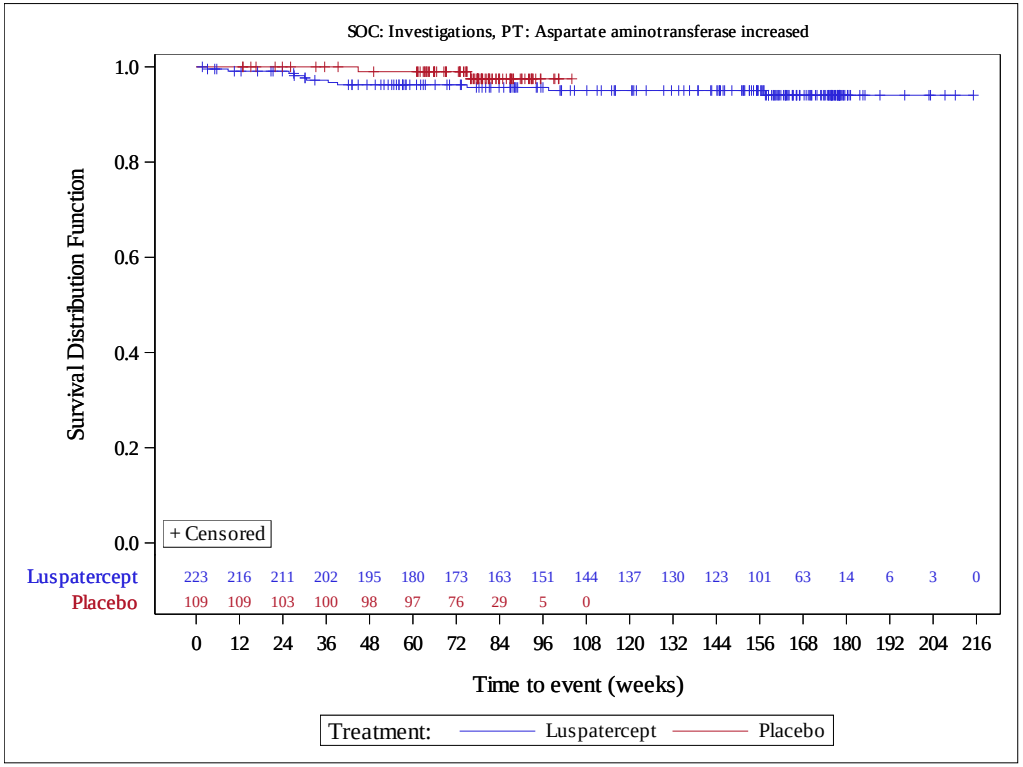
Placebo patients are assessed up to crossing over to Luspatercept. Luspatercept group does not include placebo patients who crossed over to Luspatercept.

Celgene Corporation
Study ACE-536-B-THAL-001 - (Database Cutoff Date: 05JAN2021)
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



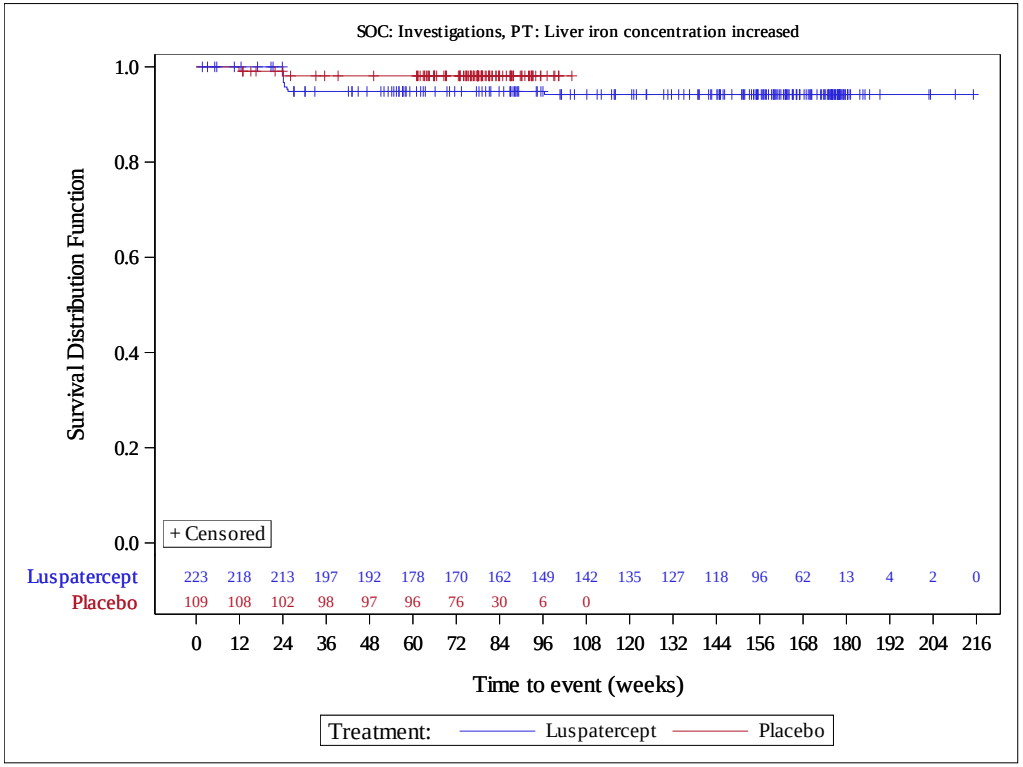
Placebo patients are assessed up to crossing over to Luspatercept. Luspatercept group does not include placebo patients who crossed over to Luspatercept.

Celgene Corporation
Study ACE-536-B-THAL-001 - (Database Cutoff Date: 05JAN2021)
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



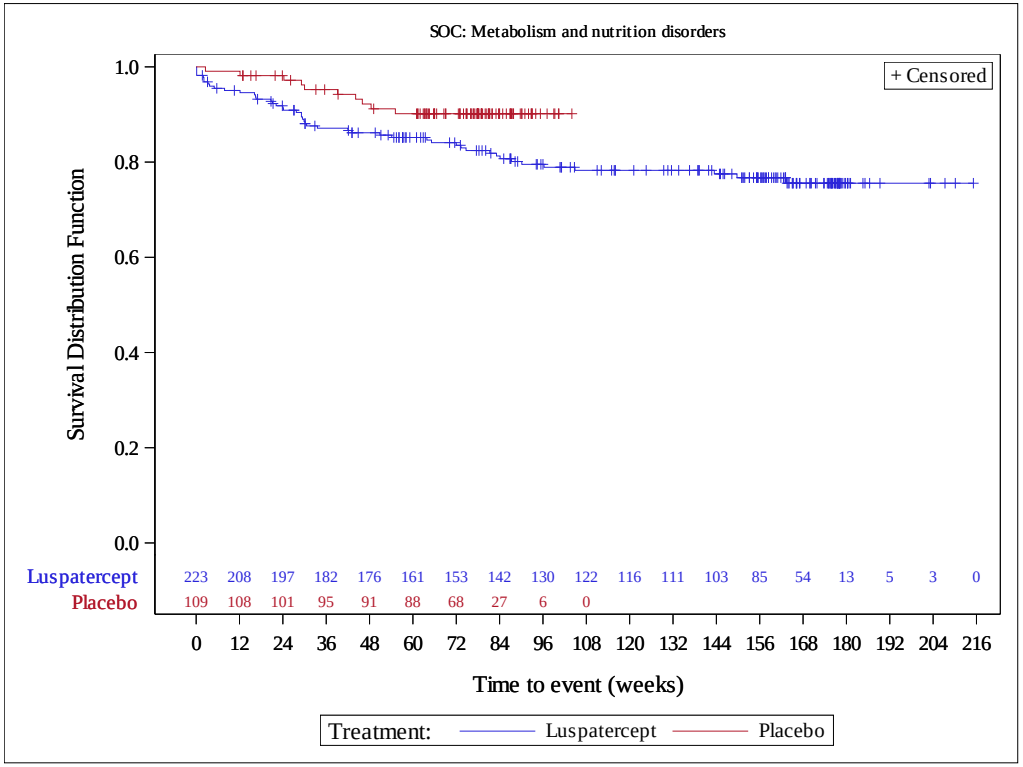
Placebo patients are assessed up to crossing over to Luspatercept. Luspatercept group does not include placebo patients who crossed over to Luspatercept.

Celgene Corporation
Study ACE-536-B-THAL-001 - (Database Cutoff Date: 05JAN2021)
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



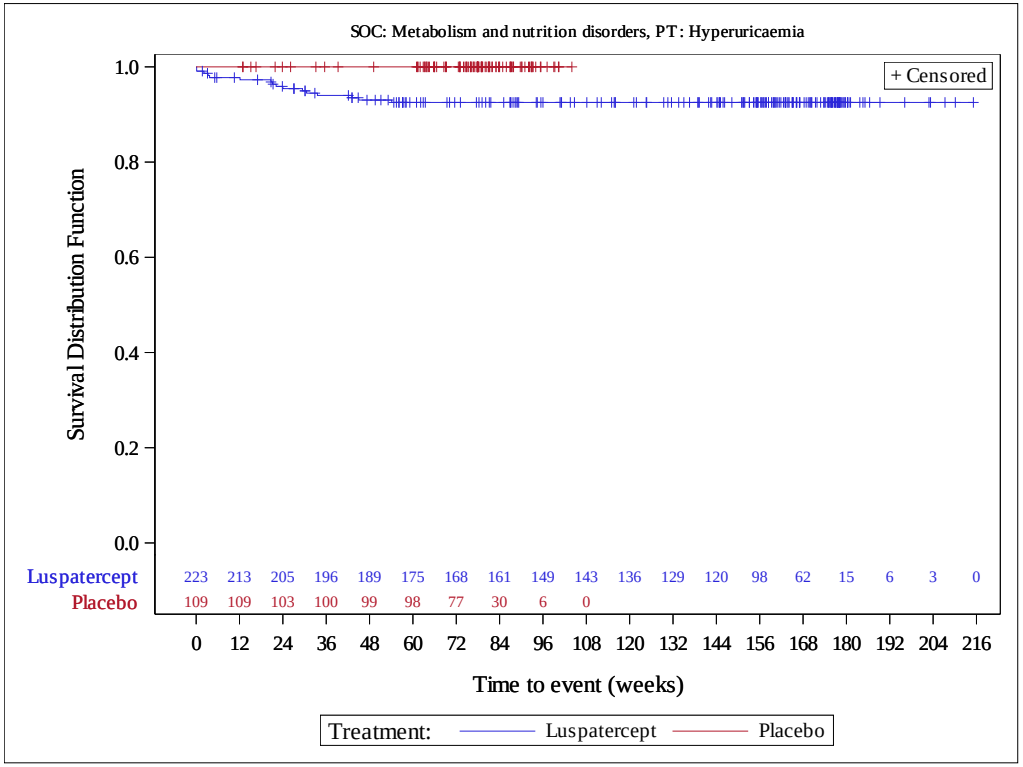
Placebo patients are assessed up to crossing over to Luspatercept. Luspatercept group does not include placebo patients who crossed over to Luspatercept.

Celgene Corporation
Study ACE-536-B-THAL-001 - (Database Cutoff Date: 05JAN2021)
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



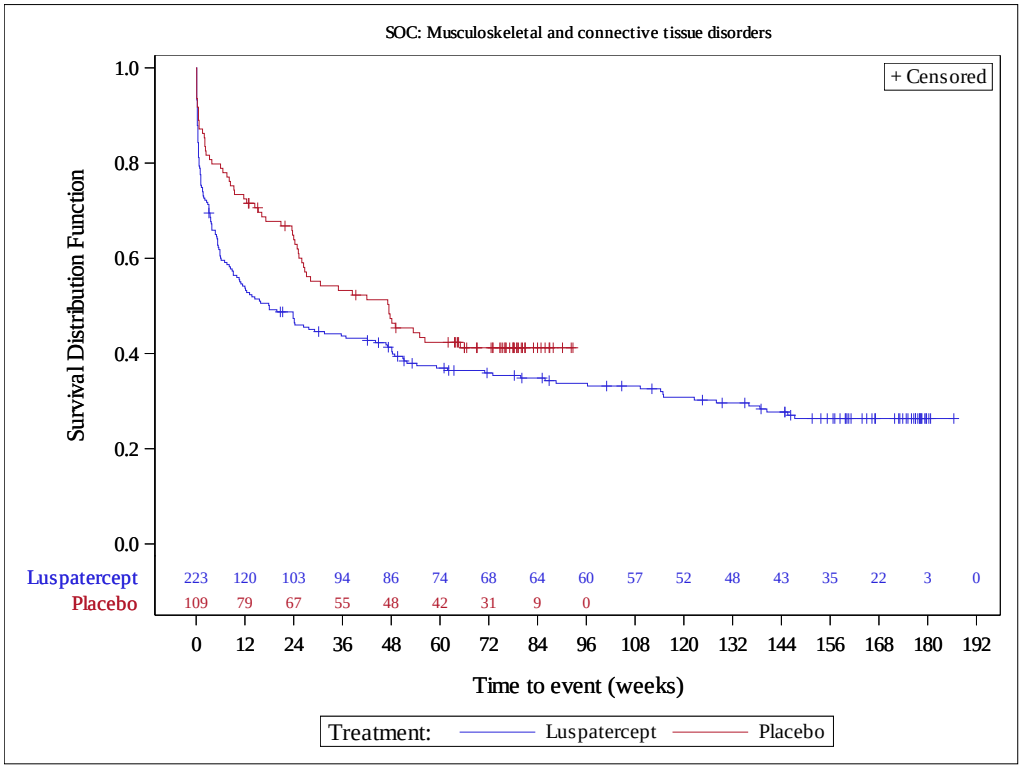
Placebo patients are assessed up to crossing over to Luspatercept. Luspatercept group does not include placebo patients who crossed over to Luspatercept.

Celgene Corporation
Study ACE-536-B-THAL-001 - (Database Cutoff Date: 05JAN2021)
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



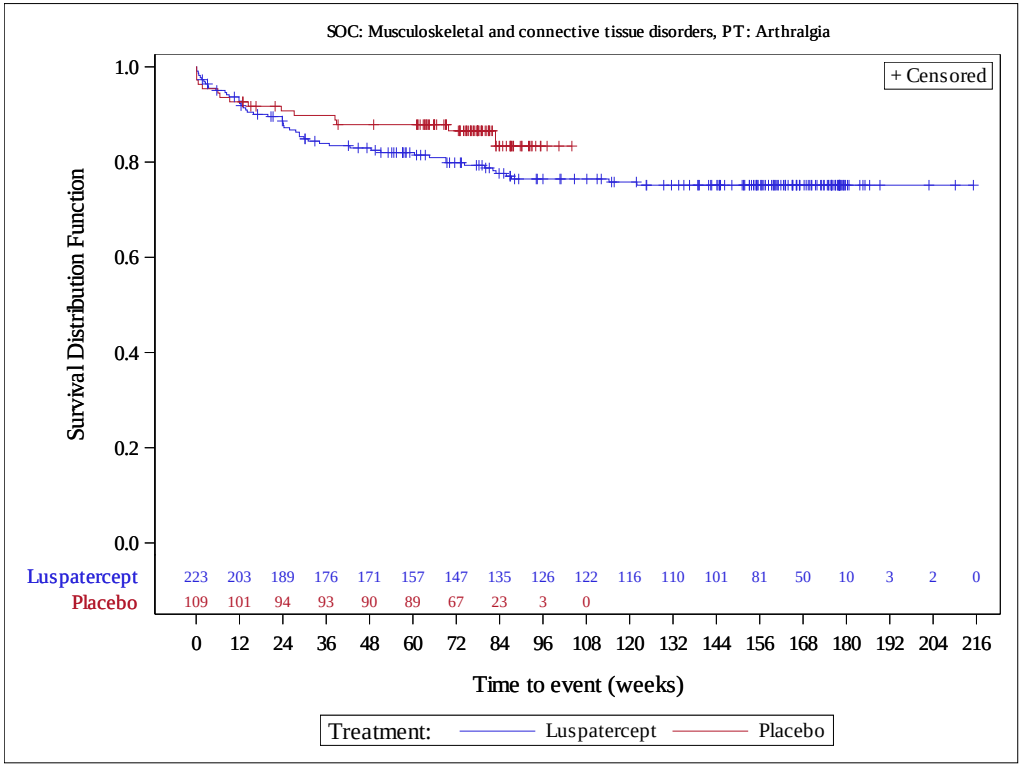
Placebo patients are assessed up to crossing over to Luspatercept. Luspatercept group does not include placebo patients who crossed over to Luspatercept.

Celgene Corporation
Study ACE-536-B-THAL-001 - (Database Cutoff Date: 05JAN2021)
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



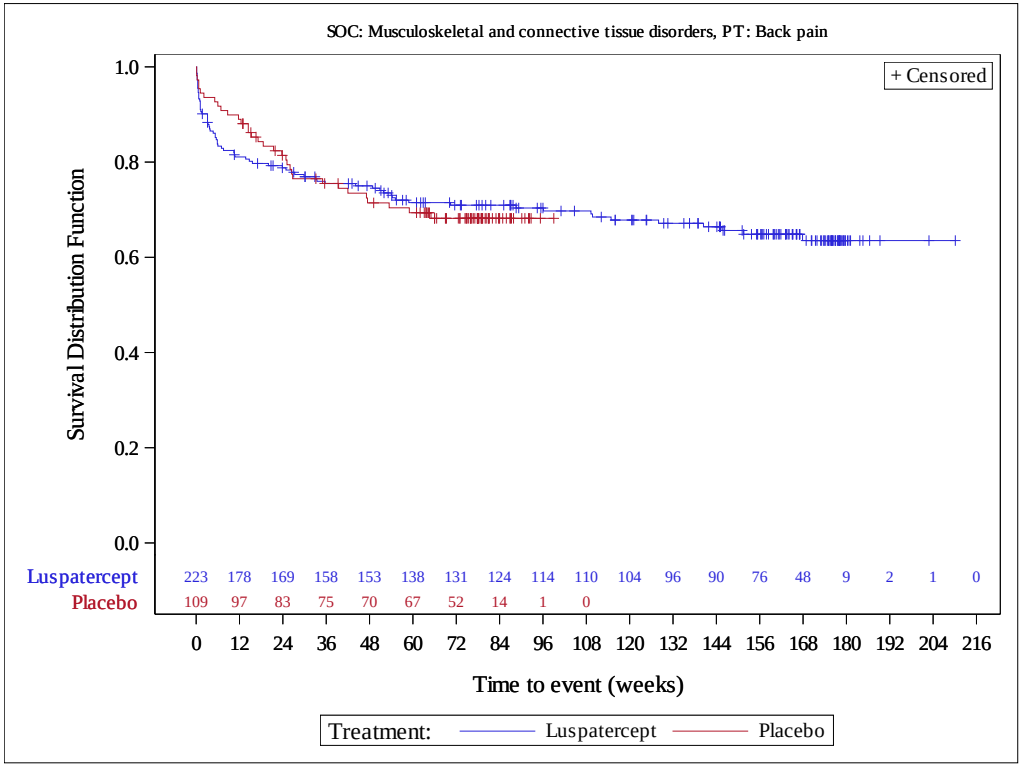
Placebo patients are assessed up to crossing over to Luspatercept. Luspatercept group does not include placebo patients who crossed over to Luspatercept.

Celgene Corporation
Study ACE-536-B-THAL-001 - (Database Cutoff Date: 05JAN2021)
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



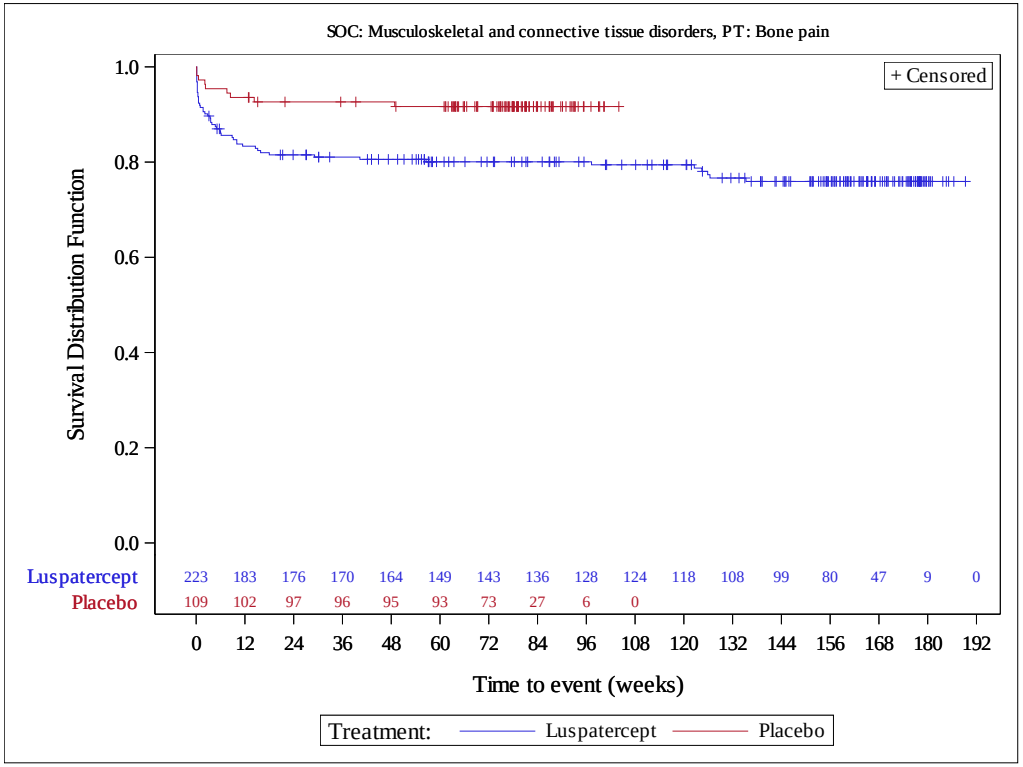
Placebo patients are assessed up to crossing over to Luspatercept. Luspatercept group does not include placebo patients who crossed over to Luspatercept.

Celgene Corporation
Study ACE-536-B-THAL-001 - (Database Cutoff Date: 05JAN2021)
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



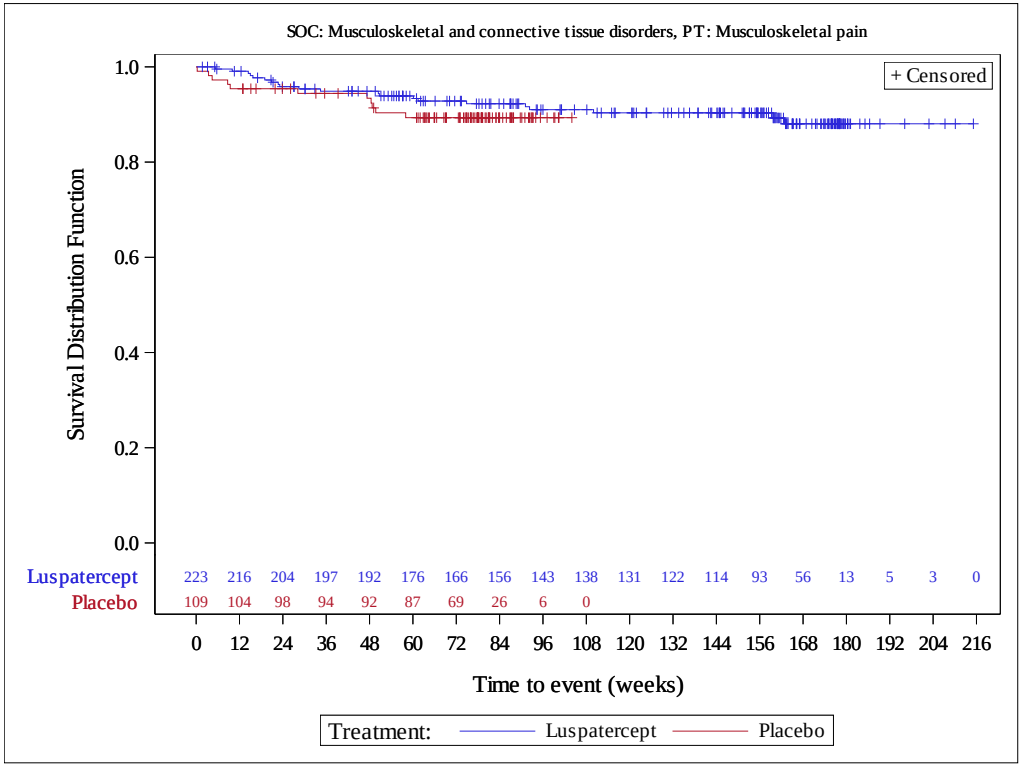
Placebo patients are assessed up to crossing over to Luspatercept. Luspatercept group does not include placebo patients who crossed over to Luspatercept.

Celgene Corporation
Study ACE-536-B-THAL-001 - (Database Cutoff Date: 05JAN2021)
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



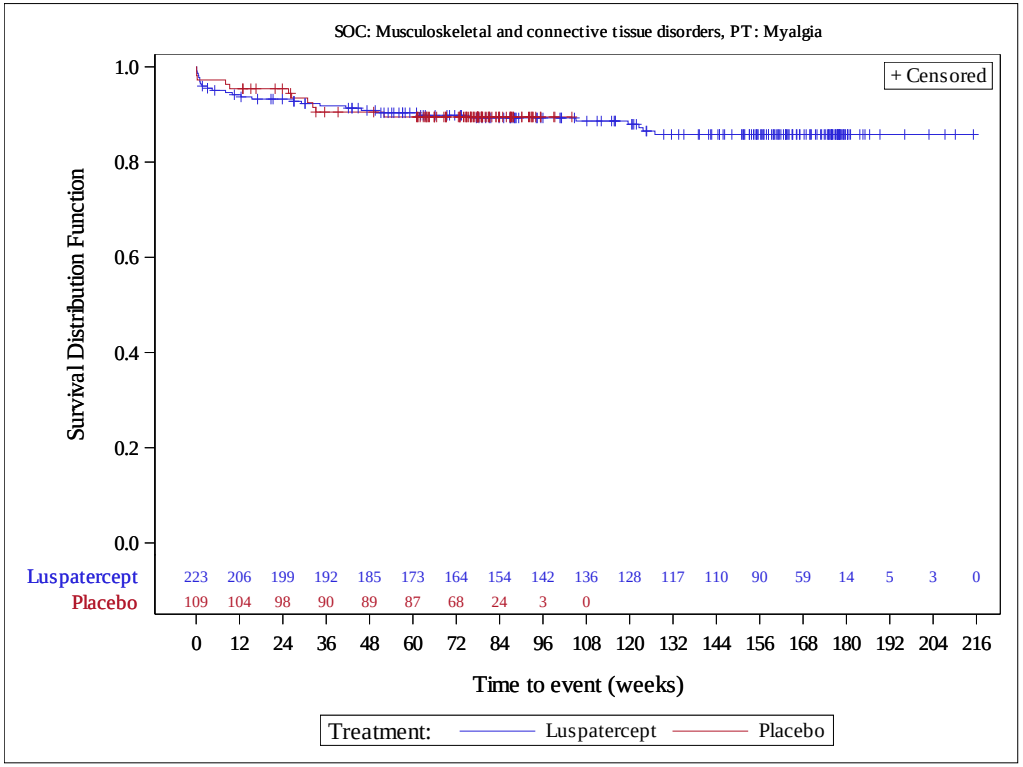
Placebo patients are assessed up to crossing over to Luspatercept. Luspatercept group does not include placebo patients who crossed over to Luspatercept.

Celgene Corporation
Study ACE-536-B-THAL-001 - (Database Cutoff Date: 05JAN2021)
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



Placebo patients are assessed up to crossing over to Luspatercept. Luspatercept group does not include placebo patients who crossed over to Luspatercept.

Celgene Corporation
Study ACE-536-B-THAL-001 - (Database Cutoff Date: 05JAN2021)
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

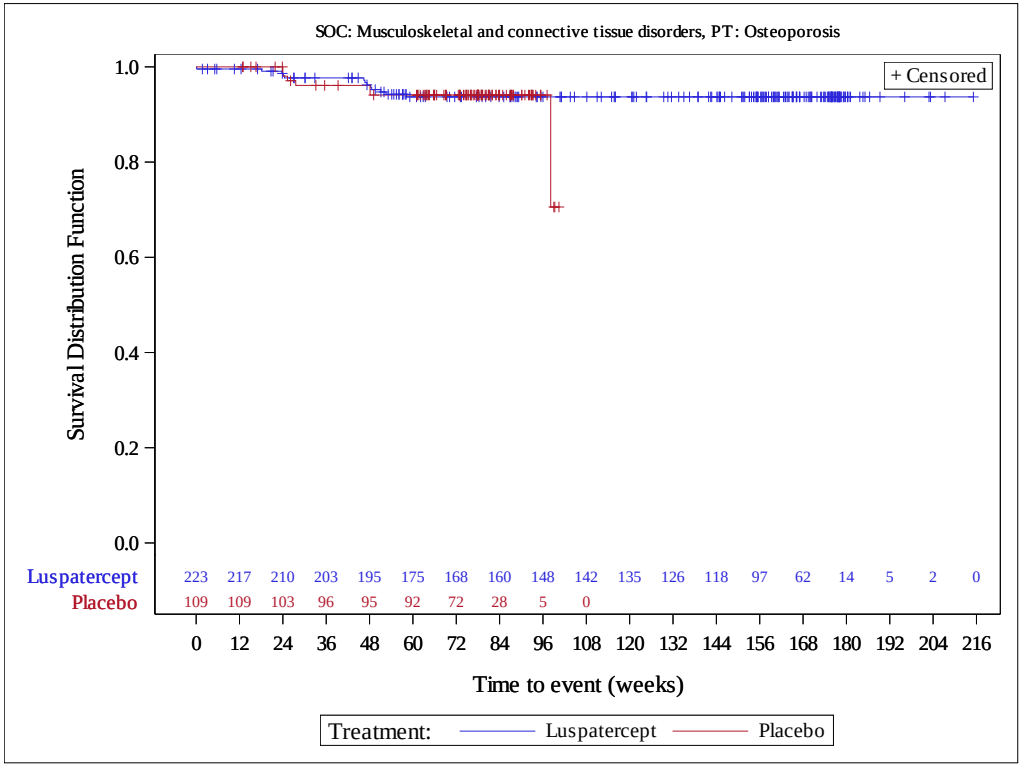


Placebo patients are assessed up to crossing over to Luspatercept. Luspatercept group does not include placebo patients who crossed over to Luspatercept.

Celgene Corporation
Study ACE-536-B-THAL-001 - (Database Cutoff Date: 05JAN2021)
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

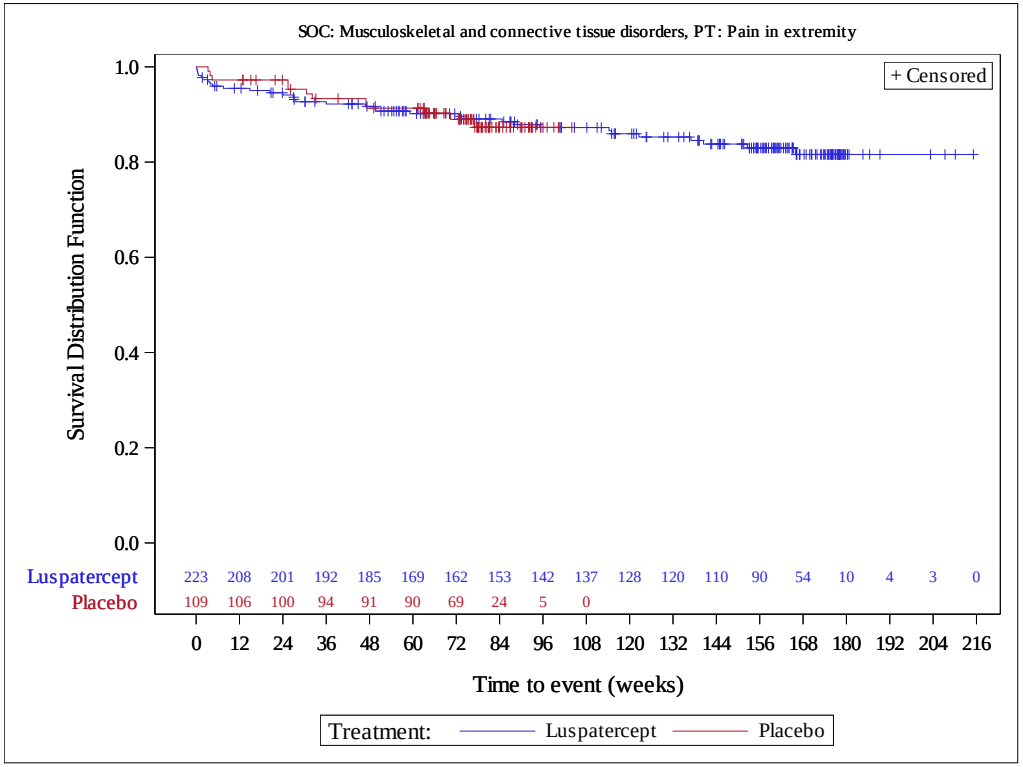
Placebo patients are assessed up to crossing over to Luspatercept. Luspatercept group does not include placebo patients who crossed over to Luspatercept.

Celgene Corporation
Study ACE-536-B-THAL-001 - (Database Cutoff Date: 05JAN2021)
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



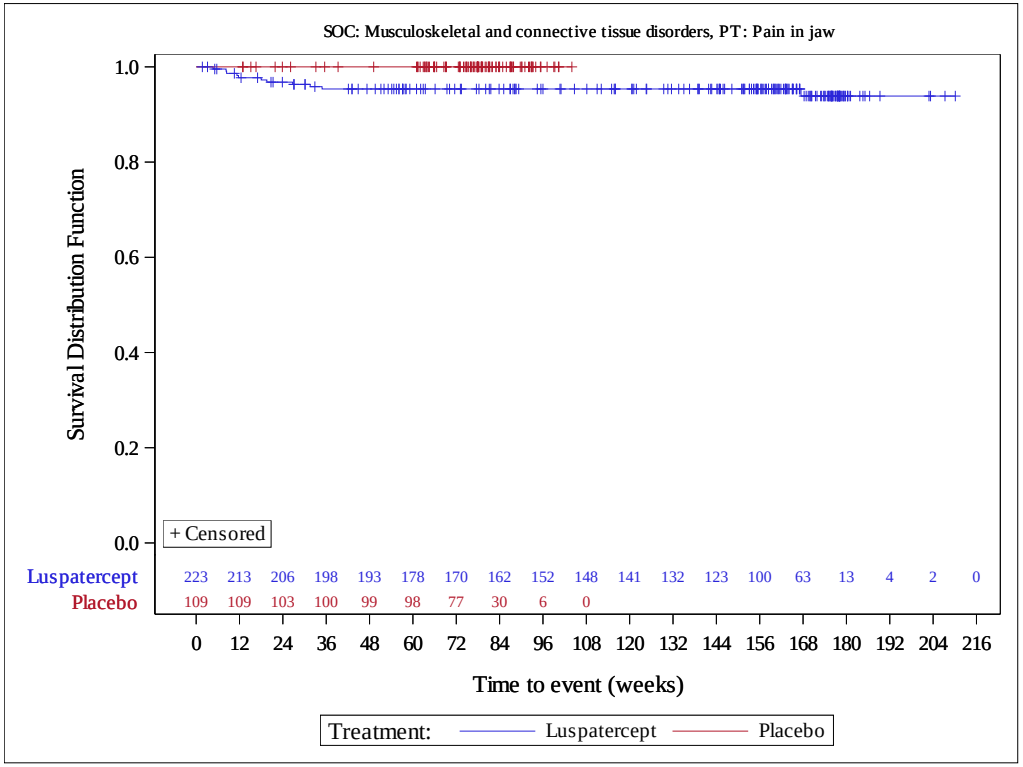
Placebo patients are assessed up to crossing over to Luspatercept. Luspatercept group does not include placebo patients who crossed over to Luspatercept.

Celgene Corporation
Study ACE-536-B-THAL-001 - (Database Cutoff Date: 05JAN2021)
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



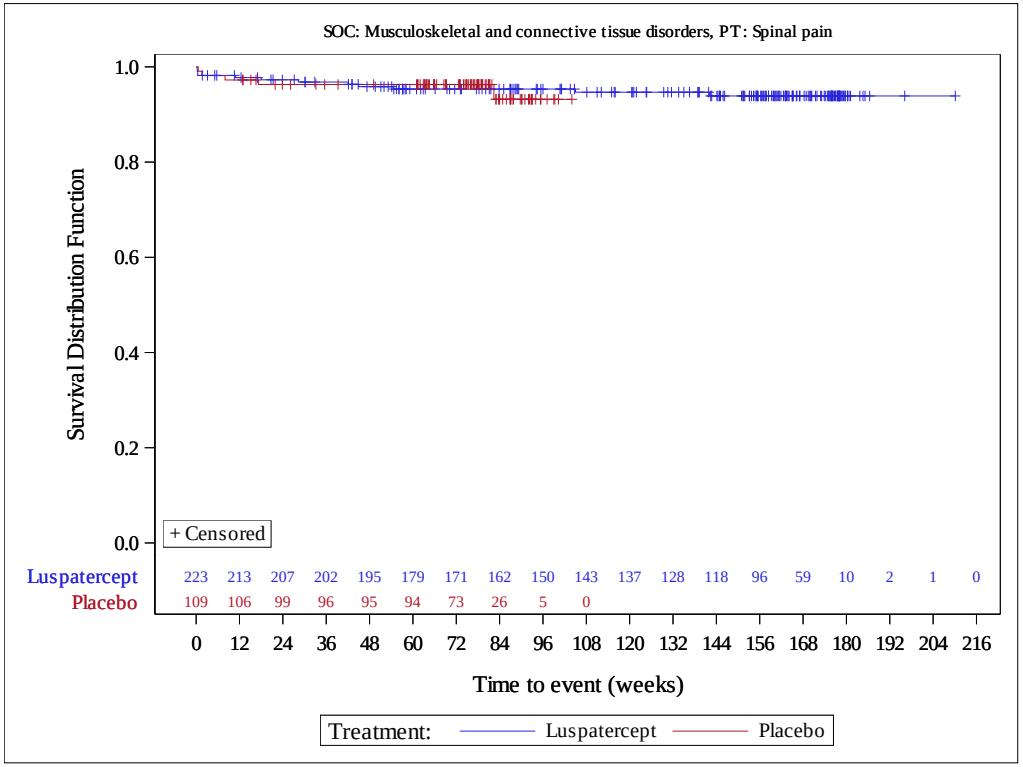
Placebo patients are assessed up to crossing over to Luspatercept. Luspatercept group does not include placebo patients who crossed over to Luspatercept.

Celgene Corporation
Study ACE-536-B-THAL-001 - (Database Cutoff Date: 05JAN2021)
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



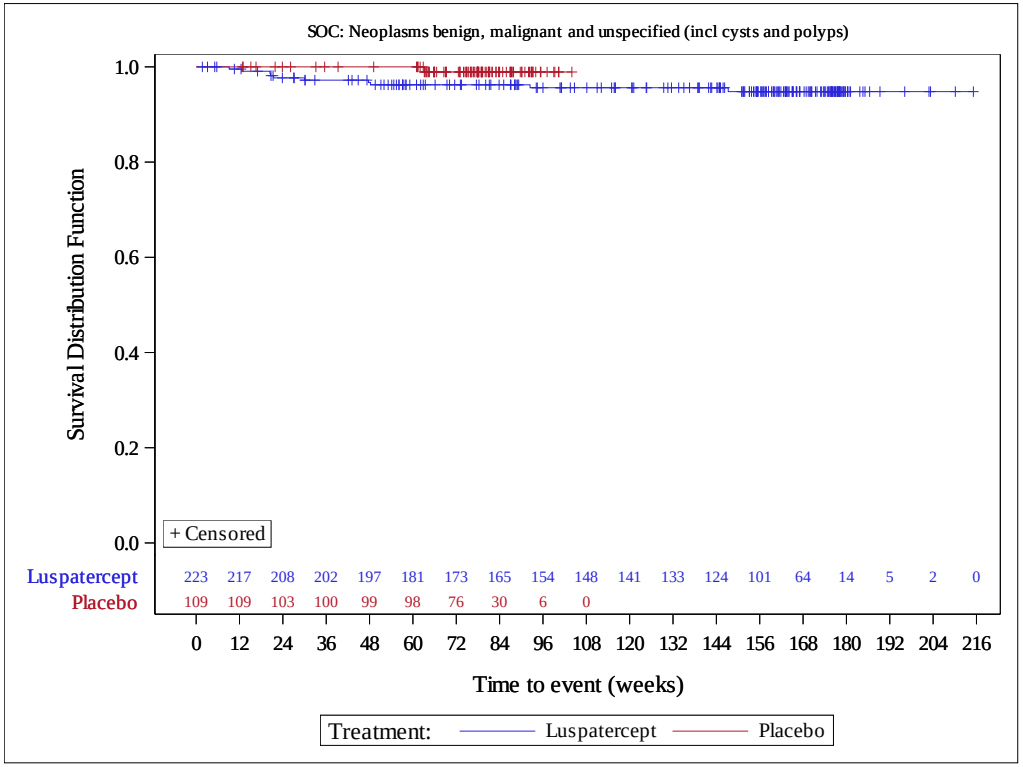
Placebo patients are assessed up to crossing over to Luspatercept. Luspatercept group does not include placebo patients who crossed over to Luspatercept.

Celgene Corporation
Study ACE-536-B-THAL-001 - (Database Cutoff Date: 05JAN2021)
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



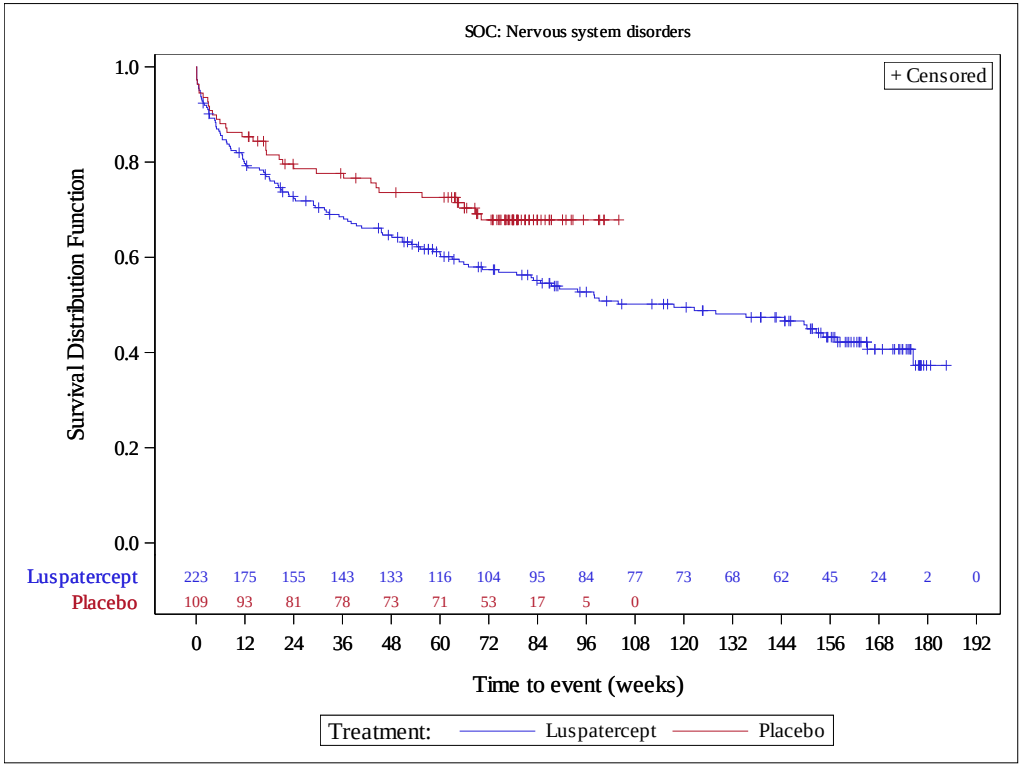
Placebo patients are assessed up to crossing over to Luspatercept. Luspatercept group does not include placebo patients who crossed over to Luspatercept.

Celgene Corporation
Study ACE-536-B-THAL-001 - (Database Cutoff Date: 05JAN2021)
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



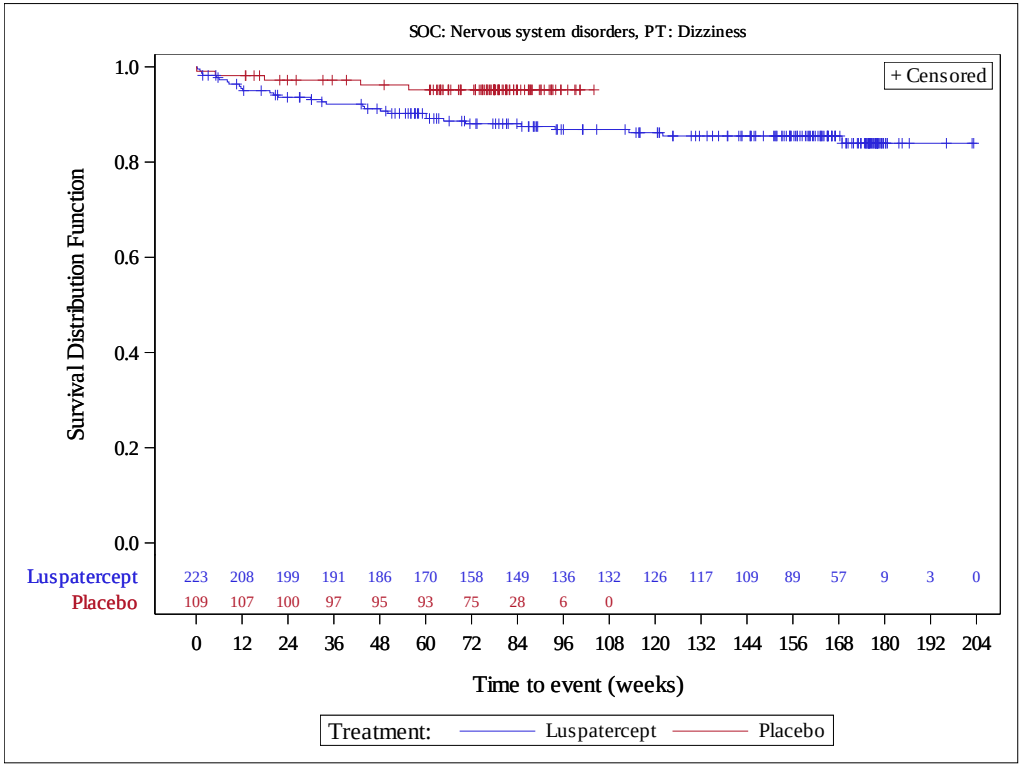
Placebo patients are assessed up to crossing over to Luspatercept. Luspatercept group does not include placebo patients who crossed over to Luspatercept.

Celgene Corporation
Study ACE-536-B-THAL-001 - (Database Cutoff Date: 05JAN2021)
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



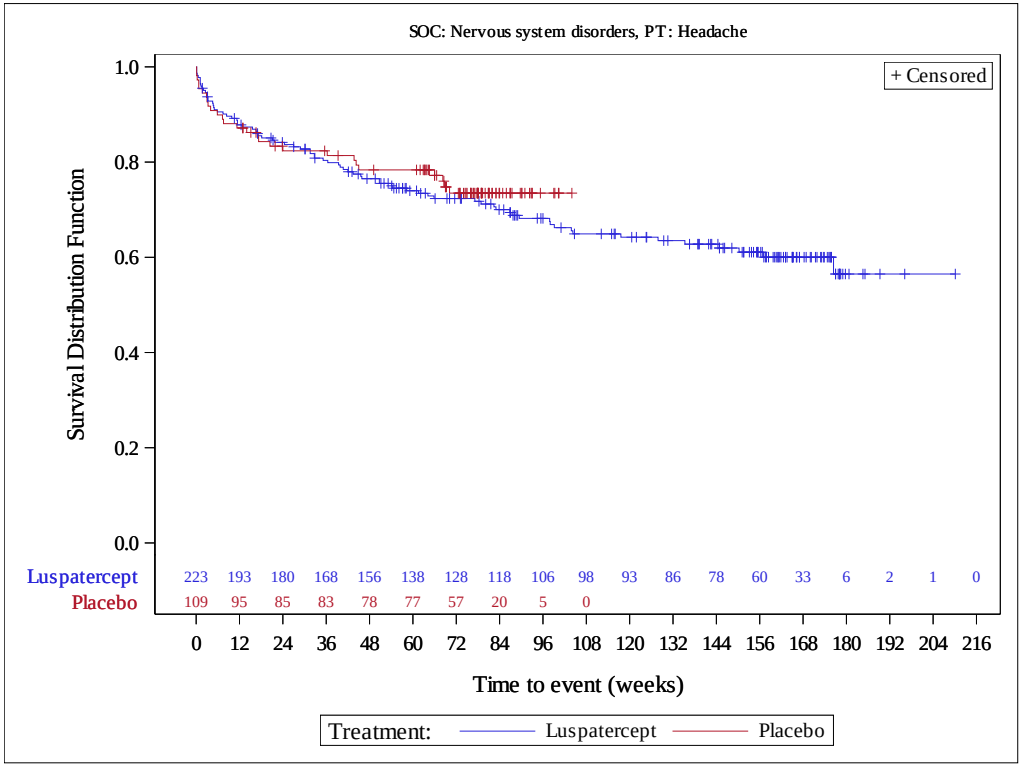
Placebo patients are assessed up to crossing over to Luspatercept. Luspatercept group does not include placebo patients who crossed over to Luspatercept.

Celgene Corporation
Study ACE-536-B-THAL-001 - (Database Cutoff Date: 05JAN2021)
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



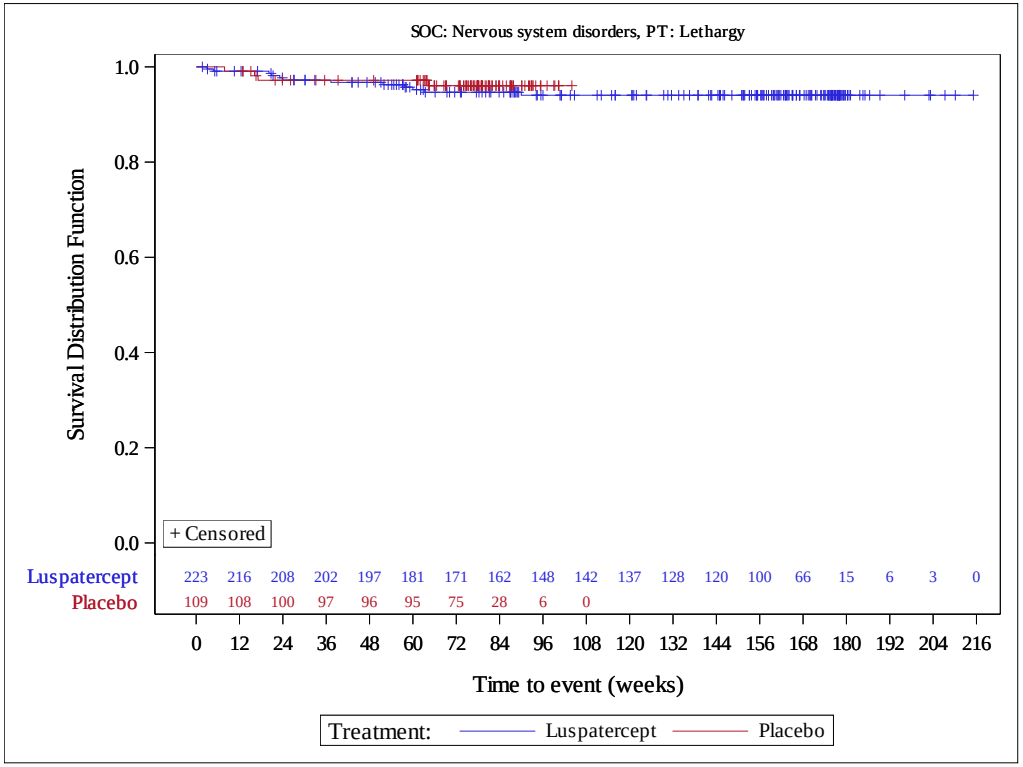
Placebo patients are assessed up to crossing over to Luspatercept. Luspatercept group does not include placebo patients who crossed over to Luspatercept.

Celgene Corporation
Study ACE-536-B-THAL-001 - (Database Cutoff Date: 05JAN2021)
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



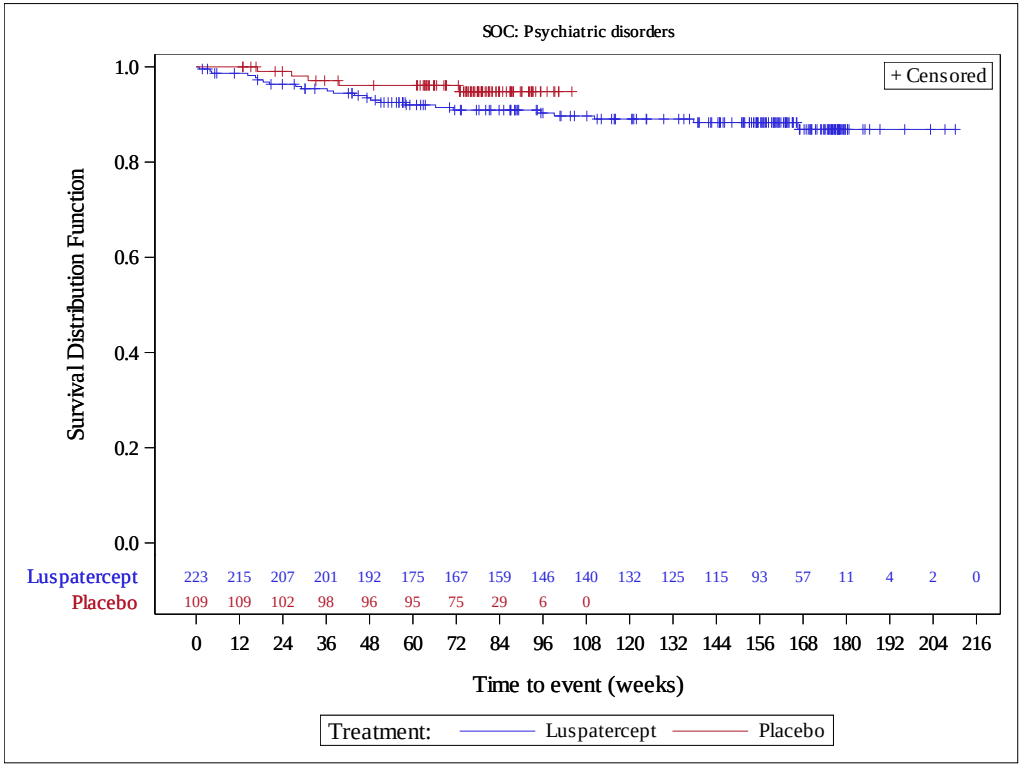
Placebo patients are assessed up to crossing over to Luspatercept. Luspatercept group does not include placebo patients who crossed over to Luspatercept.

Celgene Corporation
Study ACE-536-B-THAL-001 - (Database Cutoff Date: 05JAN2021)
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



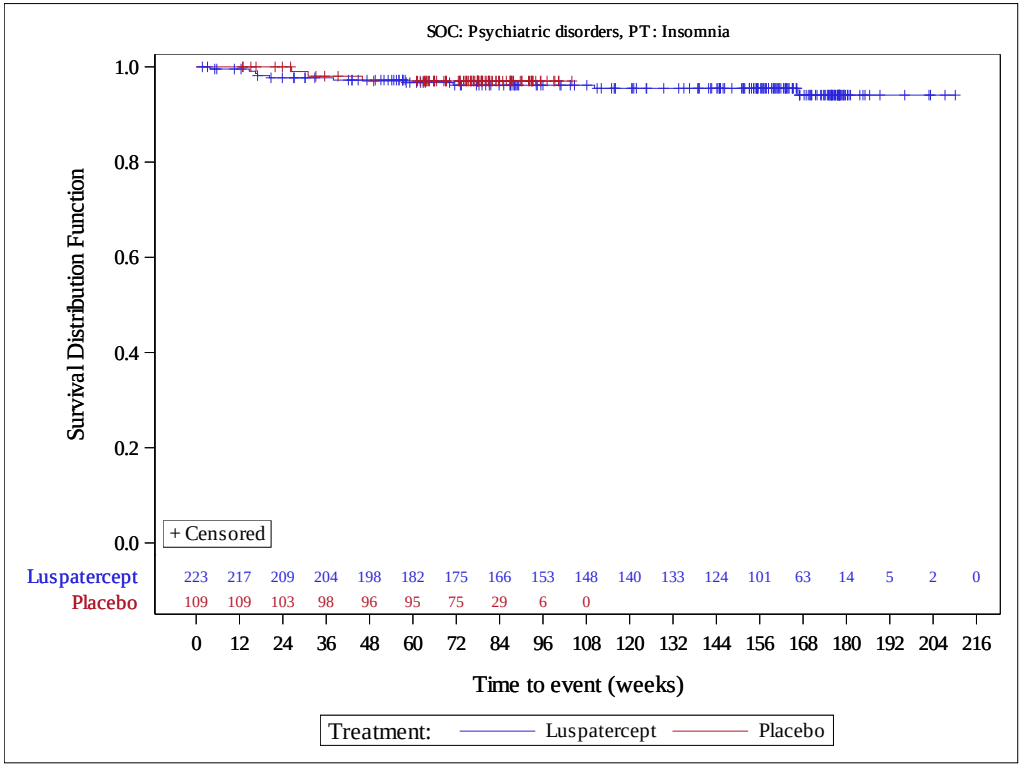
Placebo patients are assessed up to crossing over to Luspatercept. Luspatercept group does not include placebo patients who crossed over to Luspatercept.

Celgene Corporation
Study ACE-536-B-THAL-001 - (Database Cutoff Date: 05JAN2021)
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



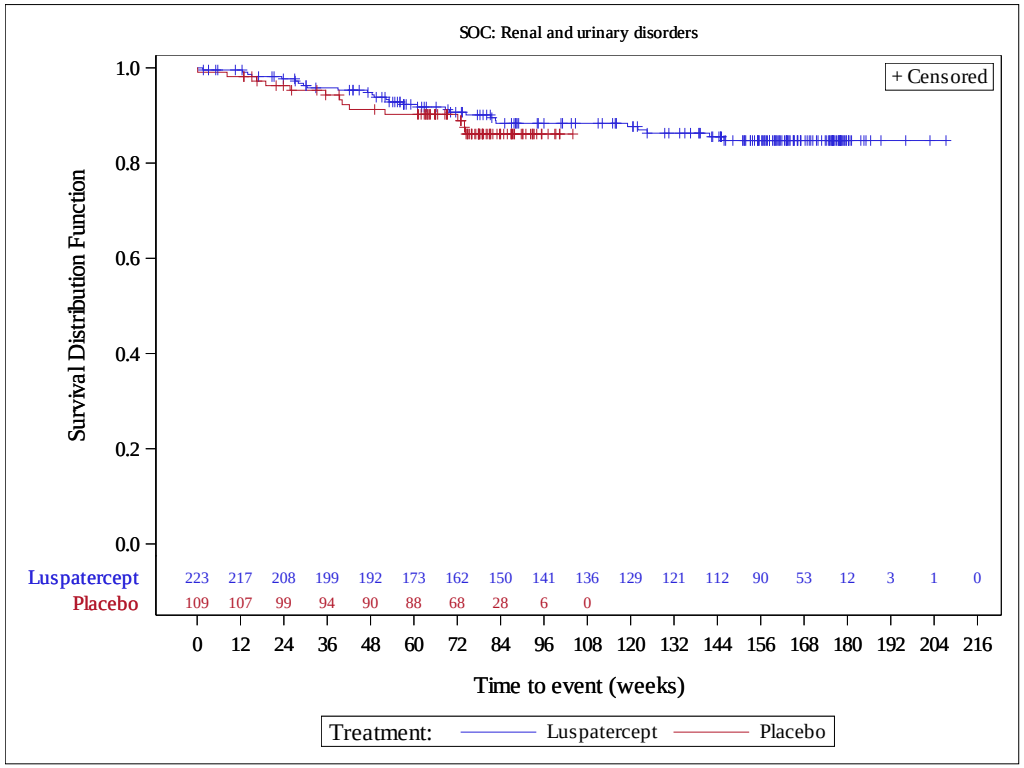
Placebo patients are assessed up to crossing over to Luspatercept. Luspatercept group does not include placebo patients who crossed over to Luspatercept.

Celgene Corporation
Study ACE-536-B-THAL-001 - (Database Cutoff Date: 05JAN2021)
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



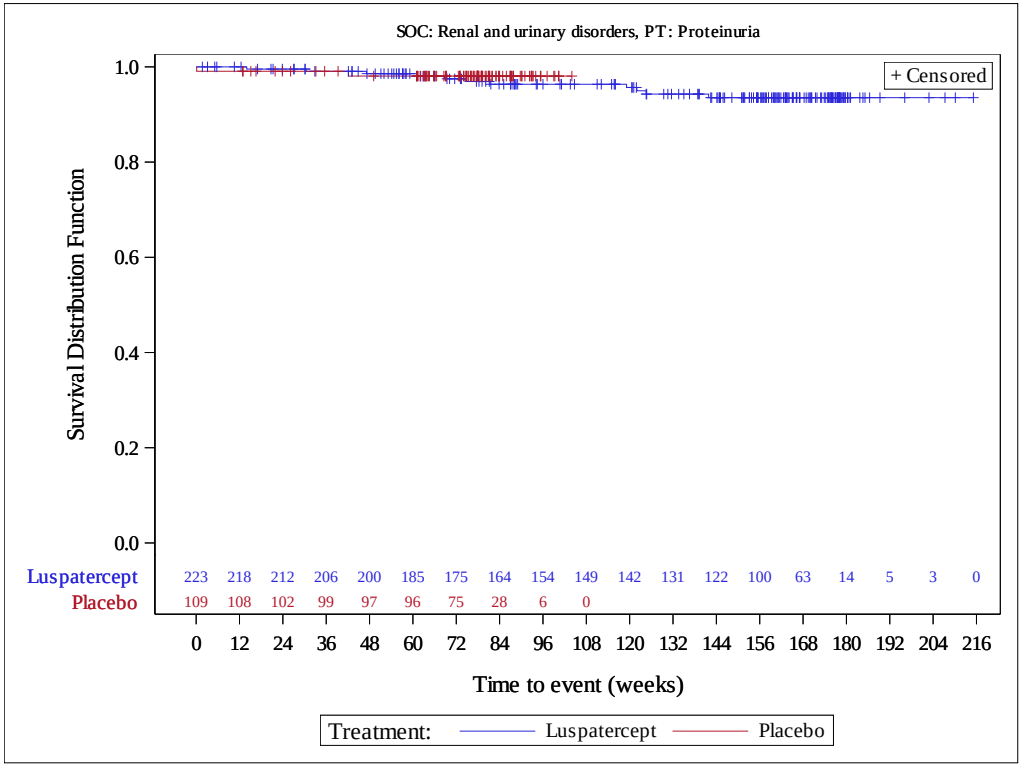
Placebo patients are assessed up to crossing over to Luspatercept. Luspatercept group does not include placebo patients who crossed over to Luspatercept.

Celgene Corporation
Study ACE-536-B-THAL-001 - (Database Cutoff Date: 05JAN2021)
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



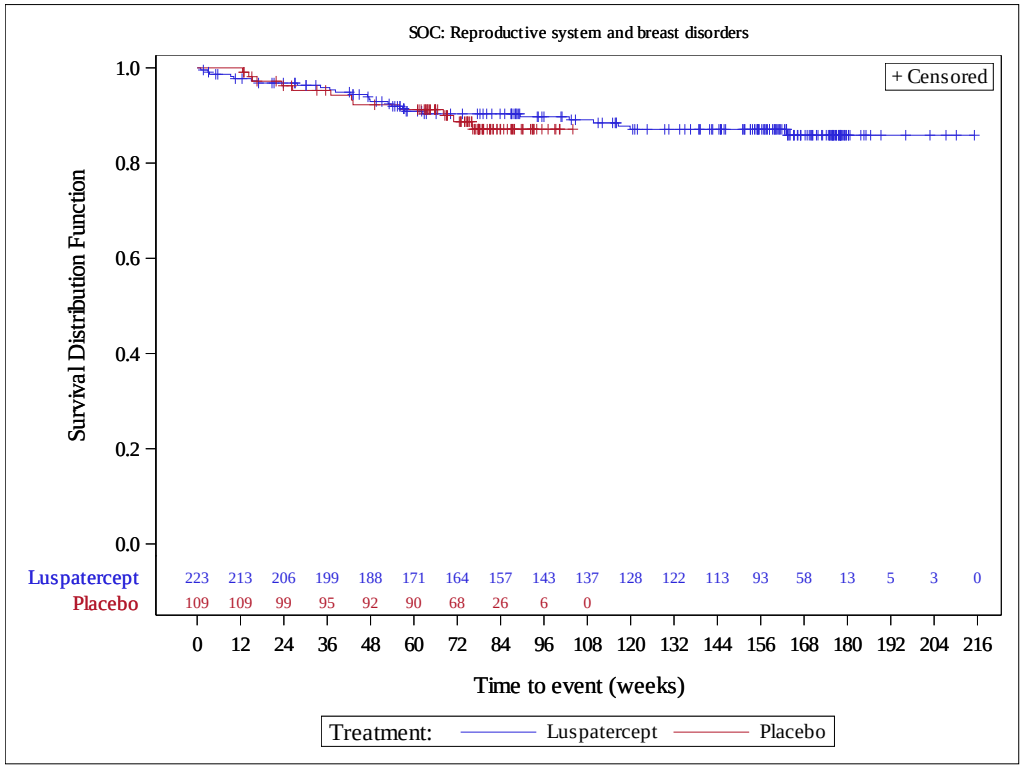
Placebo patients are assessed up to crossing over to Luspatercept. Luspatercept group does not include placebo patients who crossed over to Luspatercept.

Celgene Corporation
Study ACE-536-B-THAL-001 - (Database Cutoff Date: 05JAN2021)
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



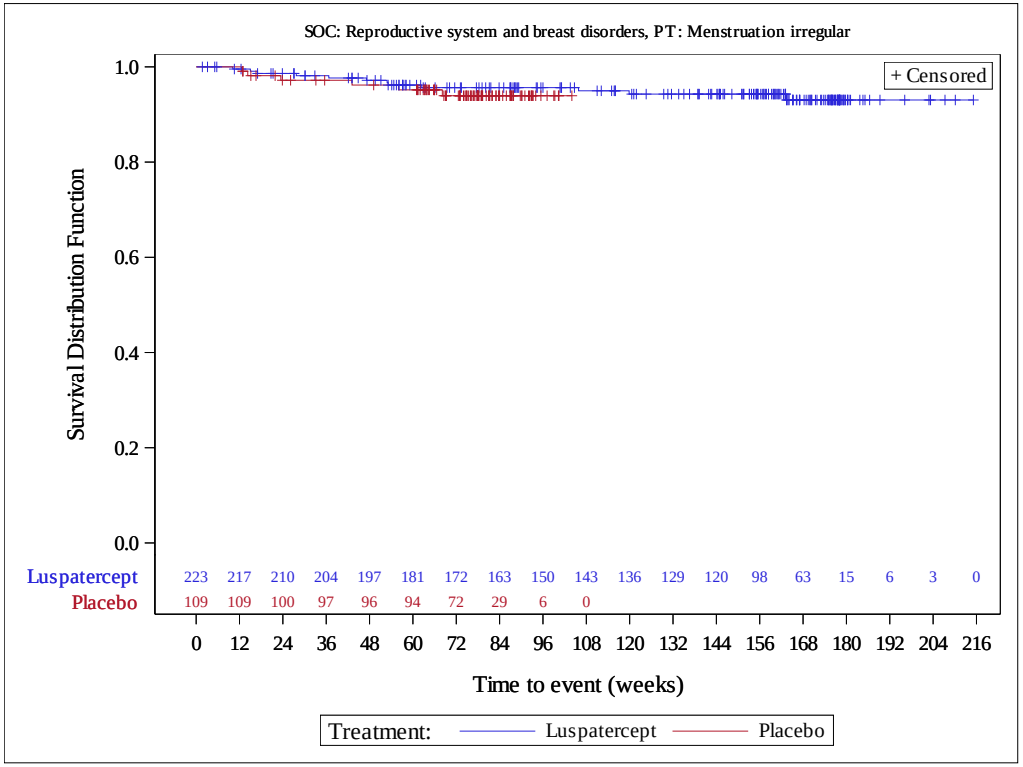
Placebo patients are assessed up to crossing over to Luspatercept. Luspatercept group does not include placebo patients who crossed over to Luspatercept.

Celgene Corporation
Study ACE-536-B-THAL-001 - (Database Cutoff Date: 05JAN2021)
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



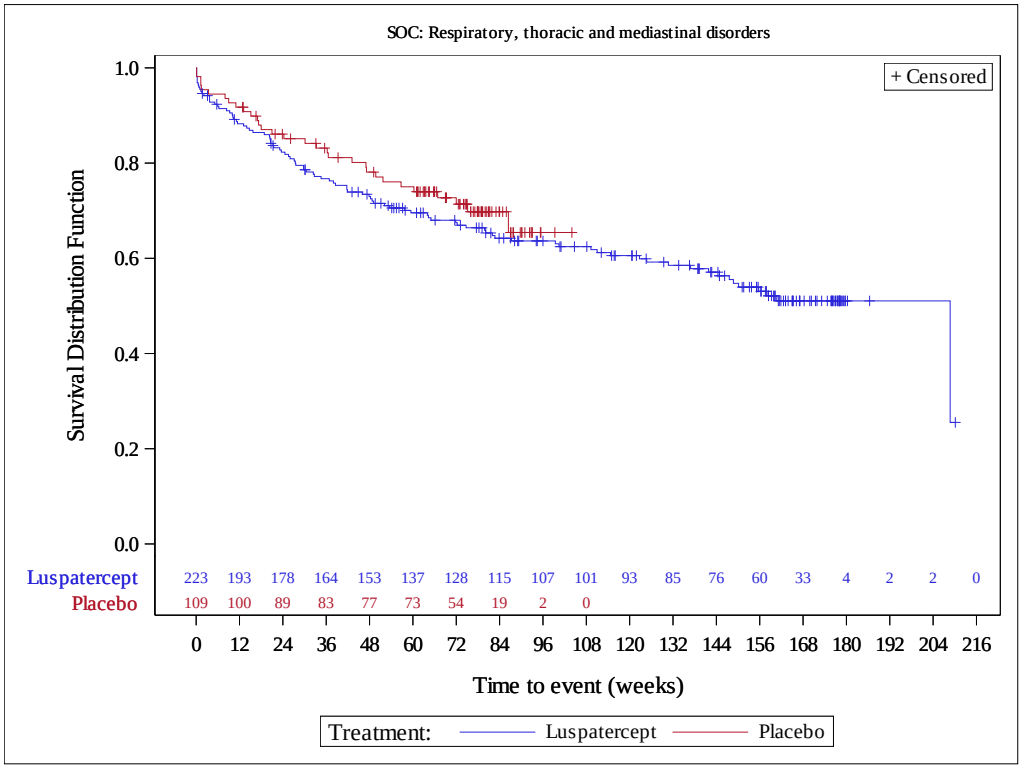
Placebo patients are assessed up to crossing over to Luspatercept. Luspatercept group does not include placebo patients who crossed over to Luspatercept.

Celgene Corporation
Study ACE-536-B-THAL-001 - (Database Cutoff Date: 05JAN2021)
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



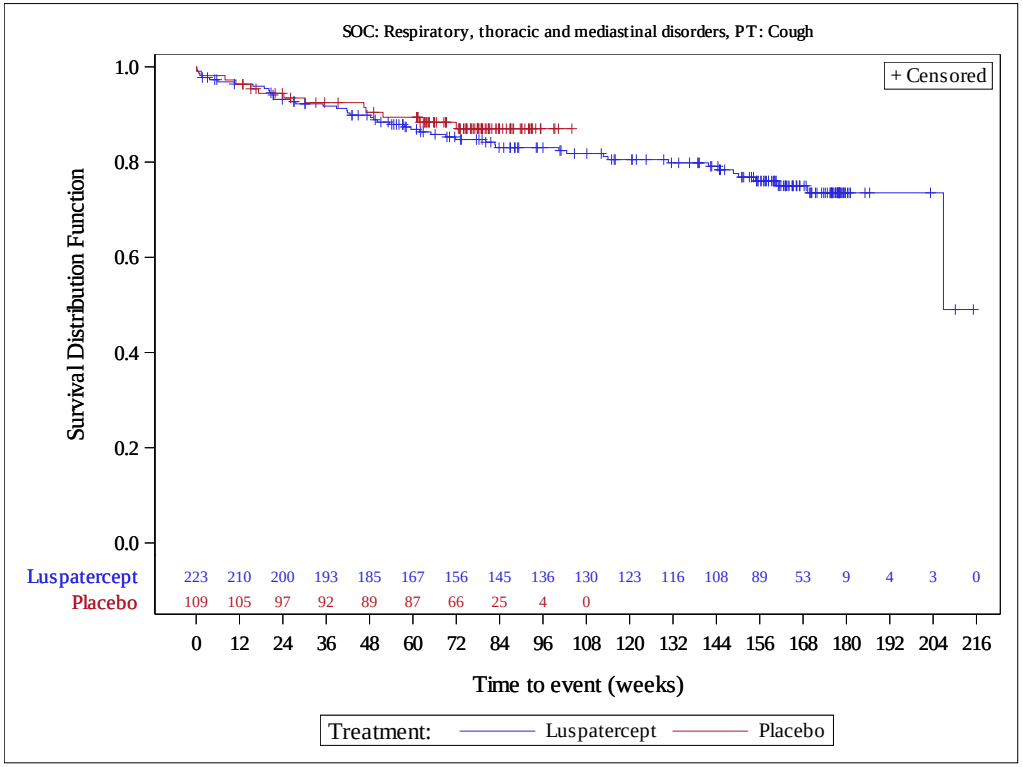
Placebo patients are assessed up to crossing over to Luspatercept. Luspatercept group does not include placebo patients who crossed over to Luspatercept.

Celgene Corporation
Study ACE-536-B-THAL-001 - (Database Cutoff Date: 05JAN2021)
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



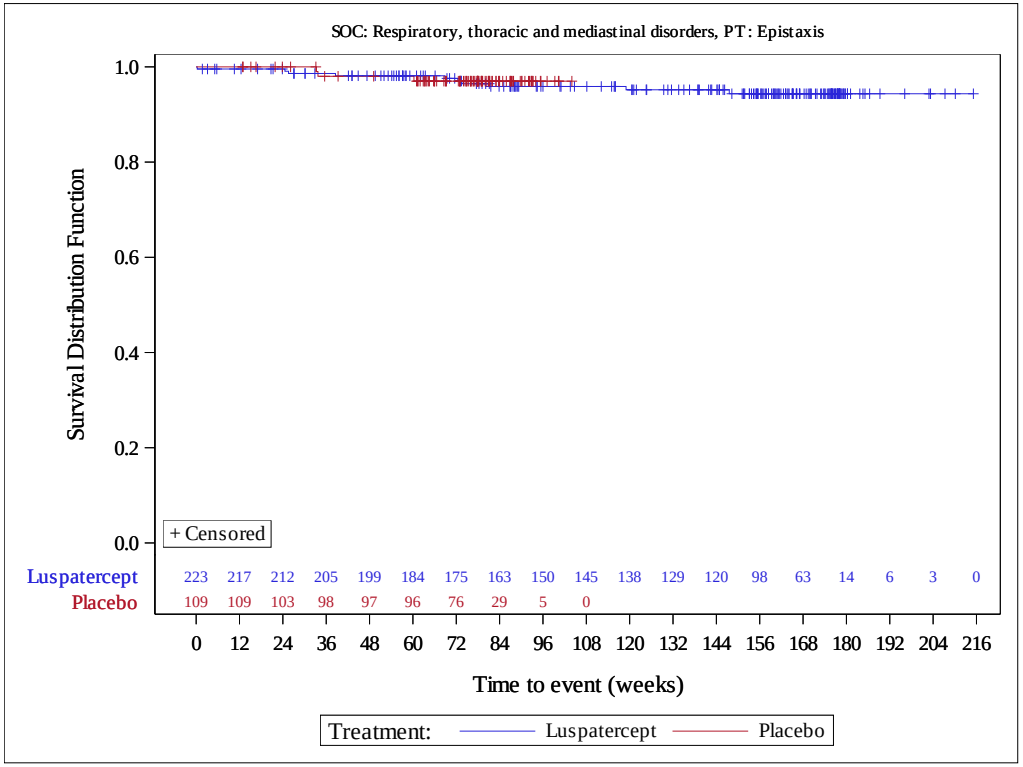
Placebo patients are assessed up to crossing over to Luspatercept. Luspatercept group does not include placebo patients who crossed over to Luspatercept.

Celgene Corporation
Study ACE-536-B-THAL-001 - (Database Cutoff Date: 05JAN2021)
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



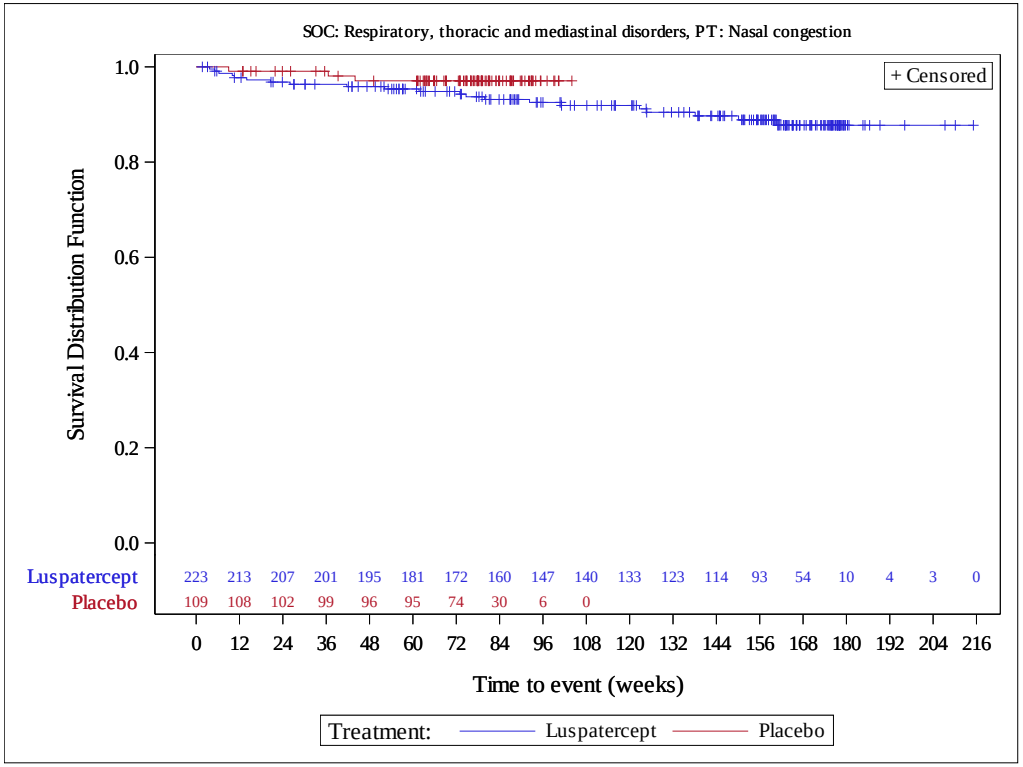
Placebo patients are assessed up to crossing over to Luspatercept. Luspatercept group does not include placebo patients who crossed over to Luspatercept.

Celgene Corporation
Study ACE-536-B-THAL-001 - (Database Cutoff Date: 05JAN2021)
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



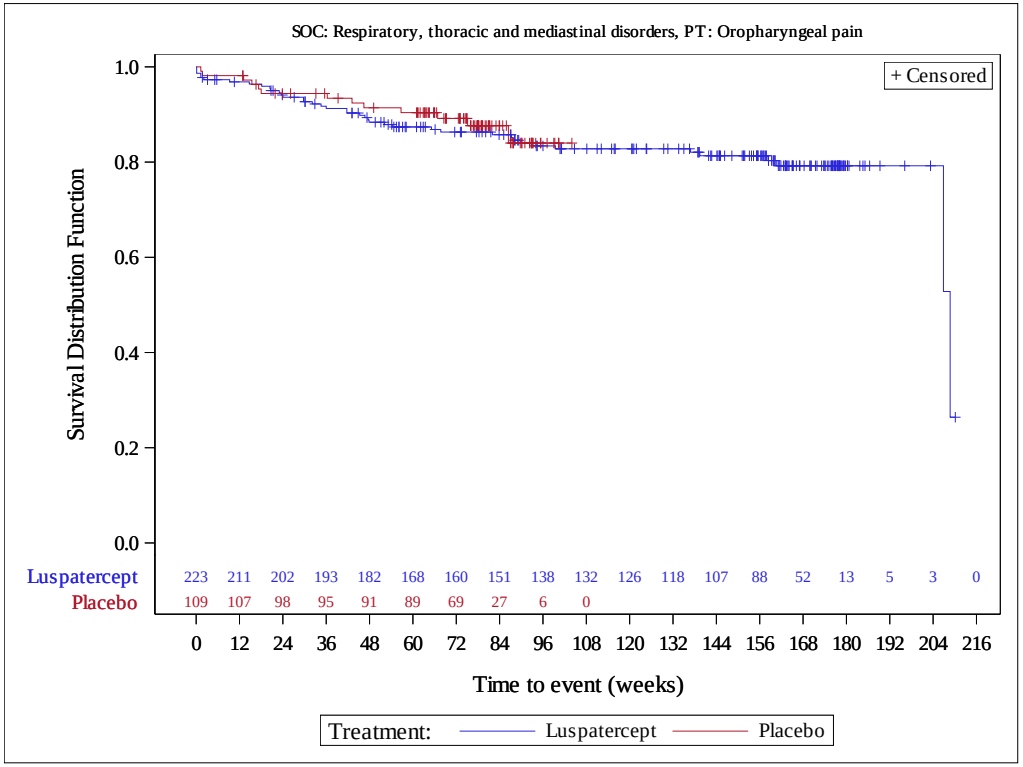
Placebo patients are assessed up to crossing over to Luspatercept. Luspatercept group does not include placebo patients who crossed over to Luspatercept.

Celgene Corporation
Study ACE-536-B-THAL-001 - (Database Cutoff Date: 05JAN2021)
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



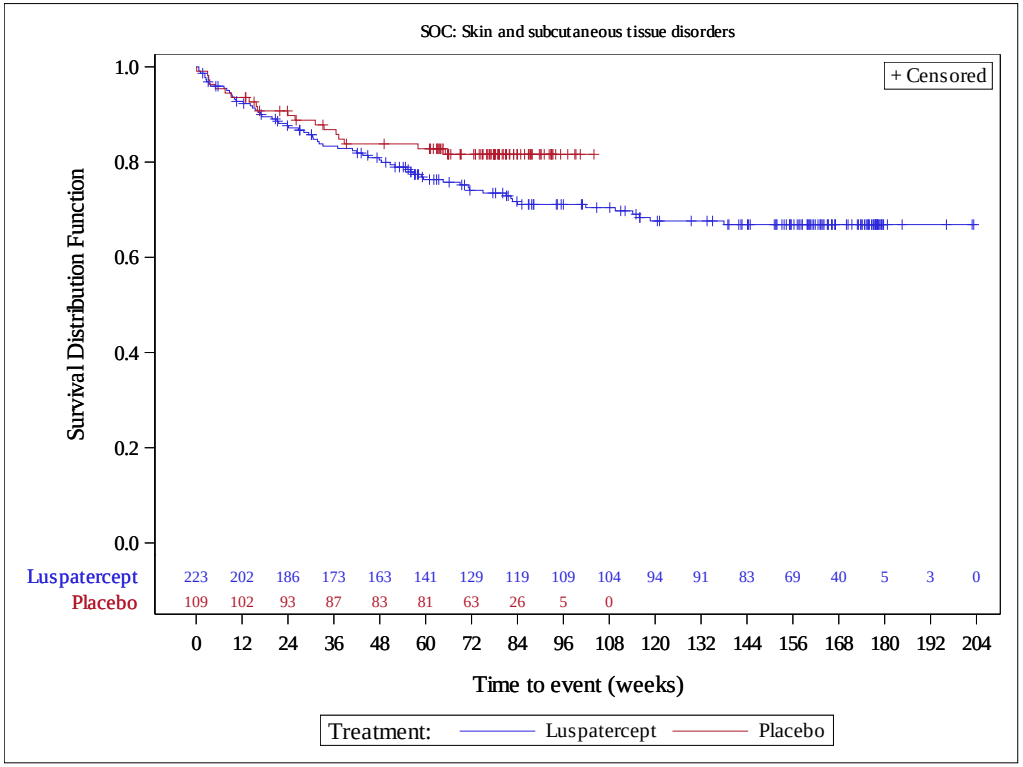
Placebo patients are assessed up to crossing over to Luspatercept. Luspatercept group does not include placebo patients who crossed over to Luspatercept.

Celgene Corporation
Study ACE-536-B-THAL-001 - (Database Cutoff Date: 05JAN2021)
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



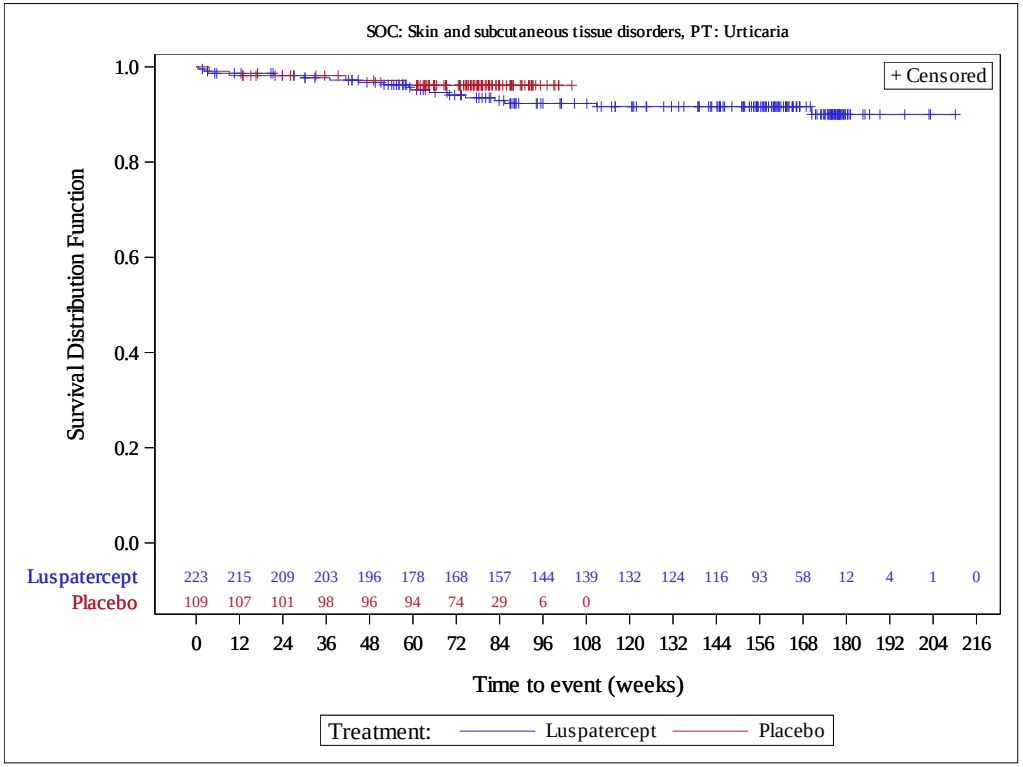
Placebo patients are assessed up to crossing over to Luspatercept. Luspatercept group does not include placebo patients who crossed over to Luspatercept.

Celgene Corporation
Study ACE-536-B-THAL-001 - (Database Cutoff Date: 05JAN2021)
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



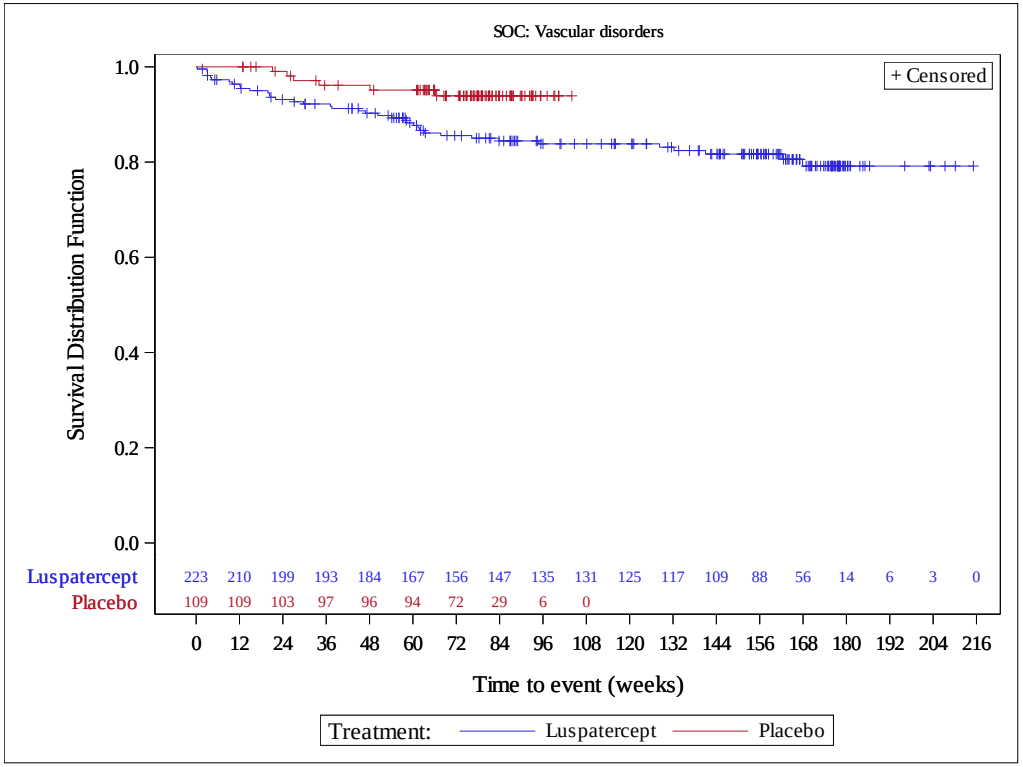
Placebo patients are assessed up to crossing over to Luspatercept. Luspatercept group does not include placebo patients who crossed over to Luspatercept.

Celgene Corporation
Study ACE-536-B-THAL-001 - (Database Cutoff Date: 05JAN2021)
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



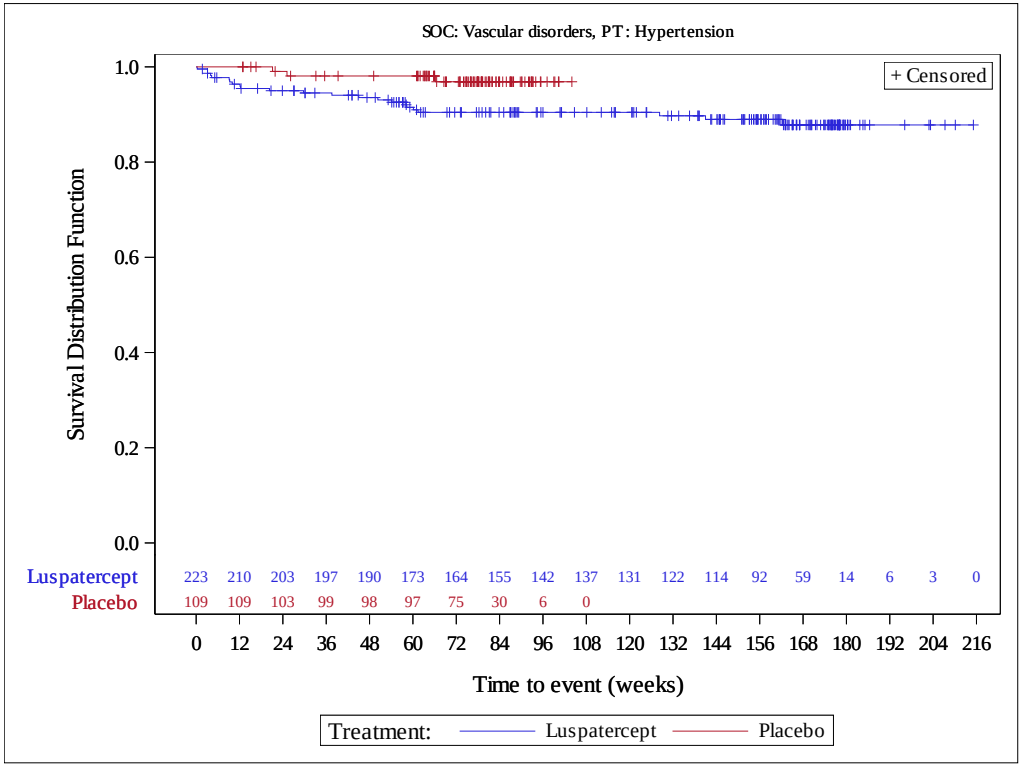
Placebo patients are assessed up to crossing over to Luspatercept. Luspatercept group does not include placebo patients who crossed over to Luspatercept.

Celgene Corporation
Study ACE-536-B-THAL-001 - (Database Cutoff Date: 05JAN2021)
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



Placebo patients are assessed up to crossing over to Luspatercept. Luspatercept group does not include placebo patients who crossed over to Luspatercept.

Celgene Corporation
Study ACE-536-B-THAL-001 - (Database Cutoff Date: 05JAN2021)
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



Placebo patients are assessed up to crossing over to Luspatercept. Luspatercept group does not include placebo patients who crossed over to Luspatercept.

Celgene Corporation
Study ACE-536-B-THAL-001 - (Database Cutoff Date: 05JAN2021)
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 + BSC (N=223)	Placebo + BSC (N=109)
SOC: Infections and infestations	Number of subjects with events, n (%)	21 (9.4)	5 (4.6)
	Number of censored subjects, n (%)	202 (90.6)	104 (95.4)
	Kaplan-Meier estimates of Time to Event (weeks)		
	Median (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	Stratified analysis		
	Hazard Ratio (95% CI)	1.60 (0.59, 4.32)	
	p-value	0.348	
	Odds Ratio (95% CI)	2.14 (0.79, 5.81)	
	Risk Difference (95% CI)	4.79 (-0.71, 10.29)	
	Unstratified analysis		
	Hazard Ratio (95% CI)	1.63 (0.60, 4.37)	
	p-value	0.331	
	Relative Risk (95% CI)	2.05 (0.80, 5.30)	
	p-value	0.137	
	Odds Ratio (95% CI)	2.16 (0.79, 5.90)	
	Risk Difference (95% CI)	4.83 (-0.66, 10.32)	

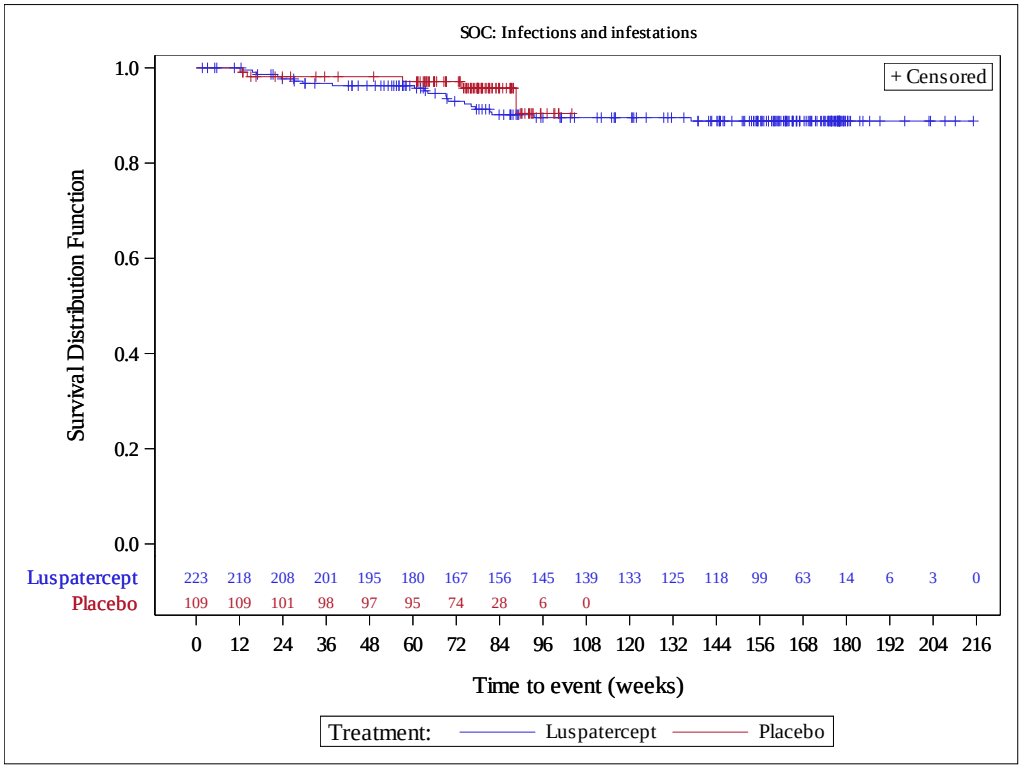
Confidence intervals (CI) for Kaplan-Meier estimates derived using the log-log transformation
Stratification factor: Geographical regions defined at randomization.
Hazard Ratio (luspatercept over placebo) with 95% CI are estimated from Cox Proportional Hazard Model.
p-value from 2-sided log-rank test.
Placebo patients are assessed up to crossing over to Luspatercept. Luspatercept group does not include placebo patients who crossed over to Luspatercept.

Celgene Corporation
Study ACE-536-B-THAL-001 - (Database Cutoff Date: 05JAN2021)
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 + BSC (N=223)	Placebo + BSC (N=109)
SOC: Nervous system disorders	Number of subjects with events, n (%)	10 (4.5)	0 (0.0)
	Number of censored subjects, n (%)	213 (95.5)	109 (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		
	Odds Ratio (95% CI)	NE	
	Risk Difference (95% CI)	4.49 (1.77, 7.21)	
	Unstratified analysis		
	Hazard Ratio (95% CI)	NE	
	p-value		
	Relative Risk (95% CI)	NE	
	p-value		
	Odds Ratio (95% CI)	NE	
	Risk Difference (95% CI)	4.48 (1.77, 7.20)	

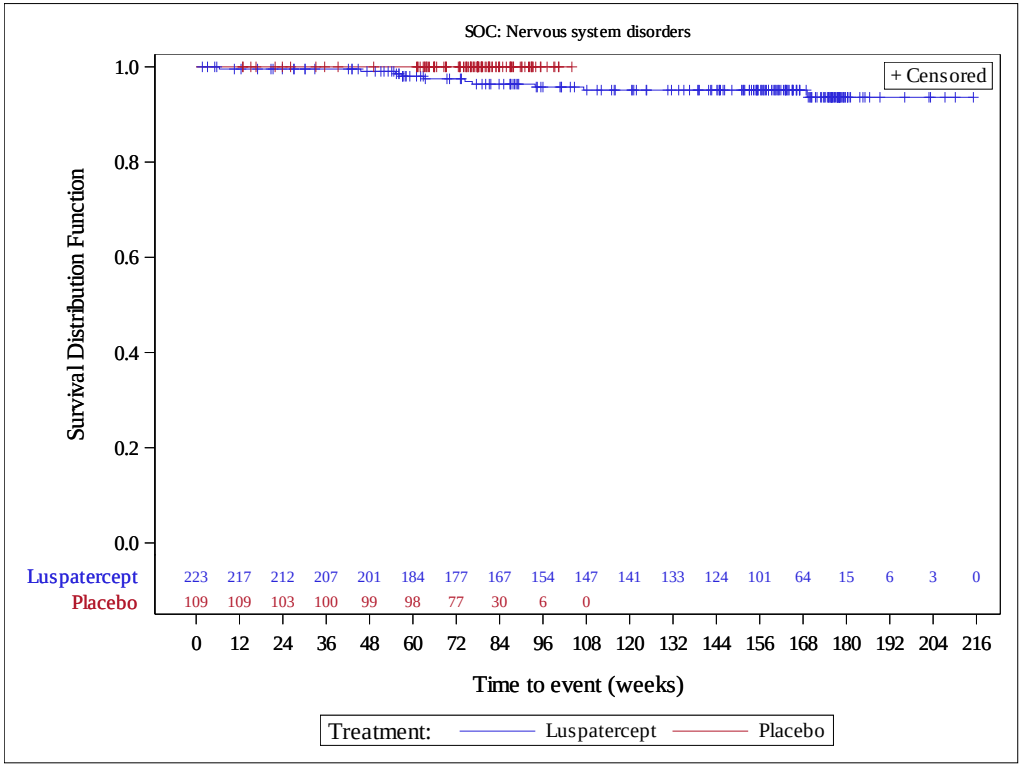
Confidence intervals (CI) for Kaplan-Meier estimates derived using the log-log transformation
Stratification factor: Geographical regions defined at randomization.
Hazard Ratio (luspatercept over placebo) with 95% CI are estimated from Cox Proportional Hazard Model.
p-value from 2-sided log-rank test.
Placebo patients are assessed up to crossing over to Luspatercept. Luspatercept group does not include placebo patients who crossed over to Luspatercept.

Celgene Corporation
Study ACE-536-B-THAL-001 - (Database Cutoff Date: 05JAN2021)
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



Placebo patients are assessed up to crossing over to Luspatercept. Luspatercept group does not include placebo patients who crossed over to Luspatercept.

Celgene Corporation
Study ACE-536-B-THAL-001 - (Database Cutoff Date: 05JAN2021)
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



Placebo patients are assessed up to crossing over to Luspatercept. Luspatercept group does not include placebo patients who crossed over to Luspatercept.

Celgene Corporation
Study ACE-536-B-THAL-001 - (Database Cutoff Date: 05JAN2021)
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 + BSC (N=223)	Placebo + BSC (N=109)
SOC: Blood and lymphatic system disorders	Number of subjects with events, n (%)	15 (6.7)	0 (0.0)
	Number of censored subjects, n (%)	208 (93.3)	109 (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		
	Odds Ratio (95% CI)	NE	
	Risk Difference (95% CI)	6.74 (3.45, 10.03)	
	Unstratified analysis		
	Hazard Ratio (95% CI)	NE	
	p-value		
	Relative Risk (95% CI)	NE	
	p-value		
	Odds Ratio (95% CI)	NE	
	Risk Difference (95% CI)	6.73 (3.44, 10.01)	

Confidence intervals (CI) for Kaplan-Meier estimates derived using the log-log transformation
Stratification factor: Geographical regions defined at randomization.
Hazard Ratio (luspatercept over placebo) with 95% CI are estimated from Cox Proportional Hazard Model.
p-value from 2-sided log-rank test.
Placebo patients are assessed up to crossing over to Luspatercept. Luspatercept group does not include placebo patients who crossed over to Luspatercept.

Celgene Corporation
Study ACE-536-B-THAL-001 - (Database Cutoff Date: 05JAN2021)
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 + BSC (N=223)	Placebo + BSC (N=109)
SOC: Infections and infestations	Number of subjects with events, n (%)	22 (9.9)	8 (7.3)
	Number of censored subjects, n (%)	201 (90.1)	101 (92.7)
	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 (0.46, 2.44)	
	p-value	0.888	
	Odds Ratio (95% CI)	1.38 (0.59, 3.22)	
	Risk Difference (95% CI)	2.49 (-3.74, 8.73)	
	Unstratified analysis		
	Hazard Ratio (95% CI)	1.05 (0.46, 2.41)	
	p-value	0.904	
	Relative Risk (95% CI)	1.34 (0.62, 2.92)	
	p-value	0.455	
	Odds Ratio (95% CI)	1.38 (0.59, 3.21)	
	Risk Difference (95% CI)	2.53 (-3.74, 8.79)	

Confidence intervals (CI) for Kaplan-Meier estimates derived using the log-log transformation
Stratification factor: Geographical regions defined at randomization.
Hazard Ratio (luspatercept over placebo) with 95% CI are estimated from Cox Proportional Hazard Model.
p-value from 2-sided log-rank test.
Placebo patients are assessed up to crossing over to Luspatercept. Luspatercept group does not include placebo patients who crossed over to Luspatercept.

Celgene Corporation
Study ACE-536-B-THAL-001 - (Database Cutoff Date: 05JAN2021)
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 + BSC (N=223)	Placebo + BSC (N=109)
SOC: Investigations	Number of subjects with events, n (%)	17 (7.6)	7 (6.4)
	Number of censored subjects, n (%)	206 (92.4)	102 (93.6)
	Kaplan-Meier estimates of Time to Event (weeks)		
	Median (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	Stratified analysis		
	Hazard Ratio (95% CI)	0.99 (0.40, 2.43)	
	p-value	0.979	
	Odds Ratio (95% CI)	1.20 (0.48, 2.98)	
	Risk Difference (95% CI)	1.19 (-4.59, 6.97)	
	Unstratified analysis		
	Hazard Ratio (95% CI)	0.99 (0.41, 2.44)	
	p-value	0.990	
	Relative Risk (95% CI)	1.19 (0.51, 2.78)	
	p-value	0.693	
	Odds Ratio (95% CI)	1.20 (0.48, 2.99)	
	Risk Difference (95% CI)	1.20 (-4.57, 6.97)	

Confidence intervals (CI) for Kaplan-Meier estimates derived using the log-log transformation
Stratification factor: Geographical regions defined at randomization.
Hazard Ratio (luspatercept over placebo) with 95% CI are estimated from Cox Proportional Hazard Model.
p-value from 2-sided log-rank test.
Placebo patients are assessed up to crossing over to Luspatercept. Luspatercept group does not include placebo patients who crossed over to Luspatercept.

Celgene Corporation
Study ACE-536-B-THAL-001 - (Database Cutoff Date: 05JAN2021)
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 + BSC (N=223)	Placebo + BSC (N=109)
SOC: Metabolism and nutrition disorders	Number of subjects with events, n (%)	11 (4.9)	1 (0.9)
	Number of censored subjects, n (%)	212 (95.1)	108 (99.1)
	Kaplan-Meier estimates of Time to Event (weeks)		
	Median (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	Stratified analysis		
	Hazard Ratio (95% CI)	4.44 (0.56, 34.92)	
	p-value	0.121	
	Odds Ratio (95% CI)	5.43 (0.71, 41.56)	
	Risk Difference (95% CI)	4.01 (0.62, 7.39)	
	Unstratified analysis		
	Hazard Ratio (95% CI)	4.69 (0.60, 36.72)	
	p-value	0.105	
	Relative Risk (95% CI)	5.38 (0.70, 41.11)	
	p-value	0.105	
	Odds Ratio (95% CI)	5.60 (0.71, 43.98)	
	Risk Difference (95% CI)	4.02 (0.66, 7.37)	

Confidence intervals (CI) for Kaplan-Meier estimates derived using the log-log transformation
Stratification factor: Geographical regions defined at randomization.
Hazard Ratio (luspatercept over placebo) with 95% CI are estimated from Cox Proportional Hazard Model.
p-value from 2-sided log-rank test.
Placebo patients are assessed up to crossing over to Luspatercept. Luspatercept group does not include placebo patients who crossed over to Luspatercept.

Celgene Corporation
Study ACE-536-B-THAL-001 - (Database Cutoff Date: 05JAN2021)
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 + BSC (N=223)	Placebo + BSC (N=109)
SOC: Musculoskeletal and connective tissue disorders	Number of subjects with events, n (%)	13 (5.8)	1 (0.9)
	Number of censored subjects, n (%)	210 (94.2)	108 (99.1)
	Kaplan-Meier estimates of Time to Event (weeks)		
	Median (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	Stratified analysis		
	Hazard Ratio (95% CI)	5.14 (0.66, 39.82)	
	p-value	0.081	
	Odds Ratio (95% CI)	6.73 (0.86, 52.43)	
	Risk Difference (95% CI)	4.92 (1.36, 8.47)	
	Unstratified analysis		
	Hazard Ratio (95% CI)	5.11 (0.66, 39.67)	
	p-value	0.082	
	Relative Risk (95% CI)	6.35 (0.84, 47.95)	
	p-value	0.073	
	Odds Ratio (95% CI)	6.69 (0.86, 51.79)	
	Risk Difference (95% CI)	4.91 (1.35, 8.47)	

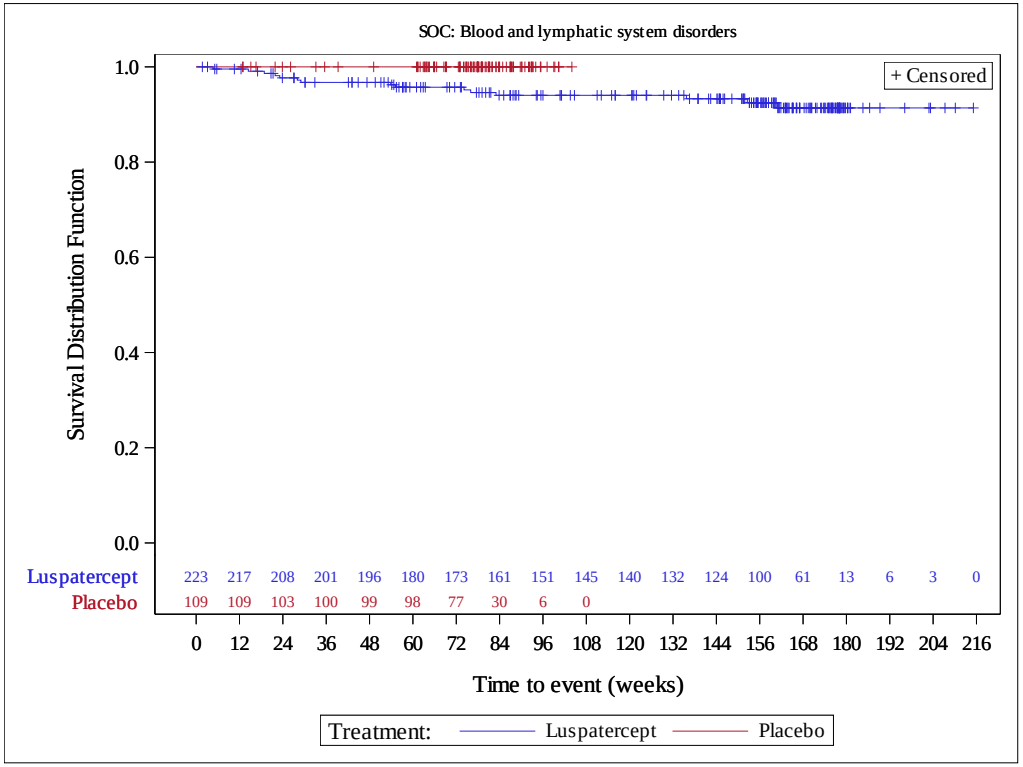
Confidence intervals (CI) for Kaplan-Meier estimates derived using the log-log transformation
Stratification factor: Geographical regions defined at randomization.
Hazard Ratio (luspatercept over placebo) with 95% CI are estimated from Cox Proportional Hazard Model.
p-value from 2-sided log-rank test.
Placebo patients are assessed up to crossing over to Luspatercept. Luspatercept group does not include placebo patients who crossed over to Luspatercept.

Celgene Corporation
Study ACE-536-B-THAL-001 - (Database Cutoff Date: 05JAN2021)
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 + BSC (N=223)	Placebo + BSC (N=109)
SOC: Nervous system disorders	Number of subjects with events, n (%)	11 (4.9)	1 (0.9)
	Number of censored subjects, n (%)	212 (95.1)	108 (99.1)
	Kaplan-Meier estimates of Time to Event (weeks)		
	Median (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
	Stratified analysis		
	Hazard Ratio (95% CI)	5.07 (0.65, 39.50)	
	p-value	0.085	
	Odds Ratio (95% CI)	5.64 (0.71, 44.44)	
	Risk Difference (95% CI)	4.02 (0.66, 7.38)	
	Unstratified analysis		
	Hazard Ratio (95% CI)	4.99 (0.64, 38.86)	
	p-value	0.088	
	Relative Risk (95% CI)	5.38 (0.70, 41.11)	
	p-value	0.105	
	Odds Ratio (95% CI)	5.60 (0.71, 43.98)	
	Risk Difference (95% CI)	4.02 (0.66, 7.37)	

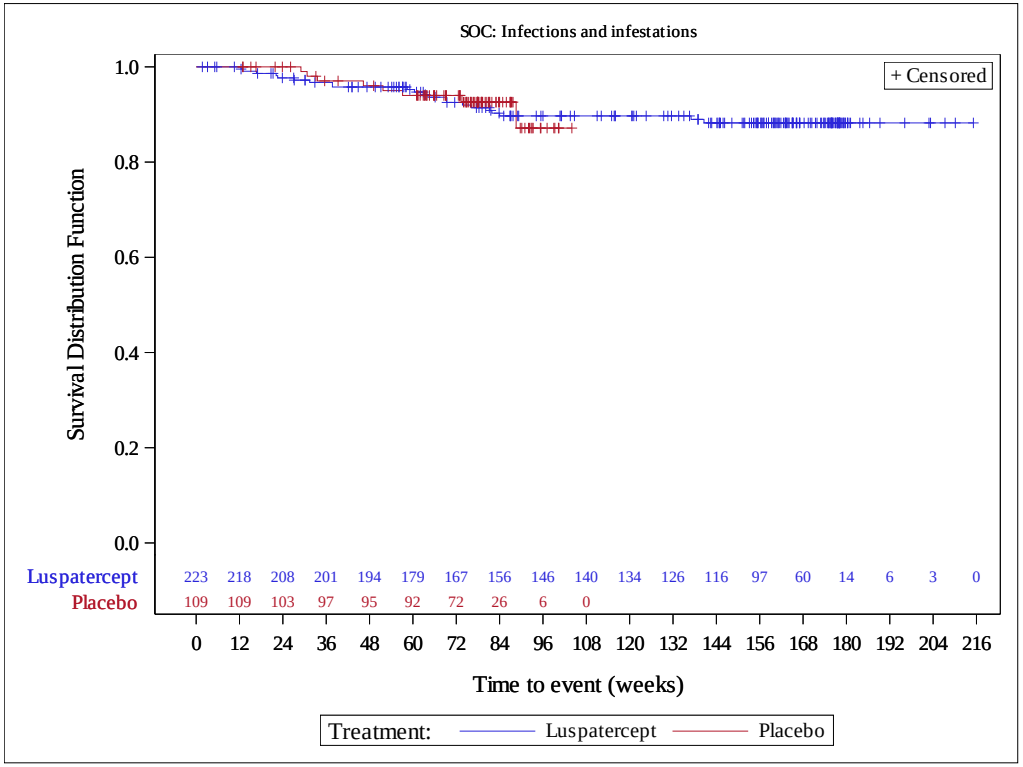
Confidence intervals (CI) for Kaplan-Meier estimates derived using the log-log transformation
Stratification factor: Geographical regions defined at randomization.
Hazard Ratio (luspatercept over placebo) with 95% CI are estimated from Cox Proportional Hazard Model.
p-value from 2-sided log-rank test.
Placebo patients are assessed up to crossing over to Luspatercept. Luspatercept group does not include placebo patients who crossed over to Luspatercept.

Celgene Corporation
Study ACE-536-B-THAL-001 - (Database Cutoff Date: 05JAN2021)
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



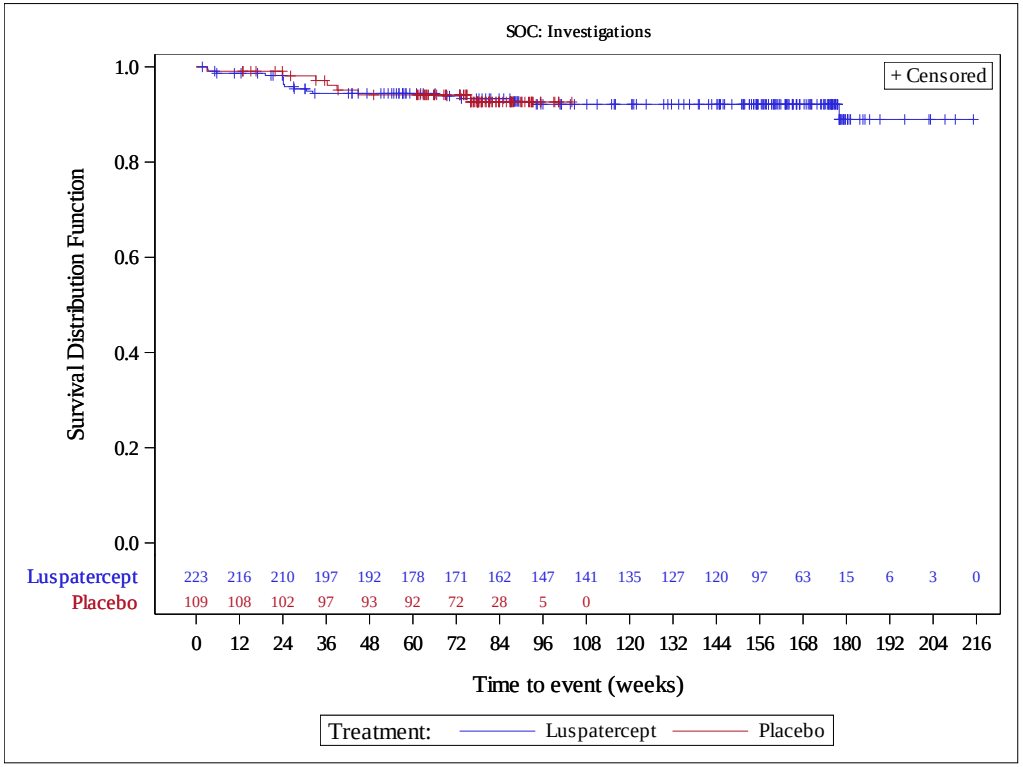
Placebo patients are assessed up to crossing over to Luspatercept. Luspatercept group does not include placebo patients who crossed over to Luspatercept.

Celgene Corporation
Study ACE-536-B-THAL-001 - (Database Cutoff Date: 05JAN2021)
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



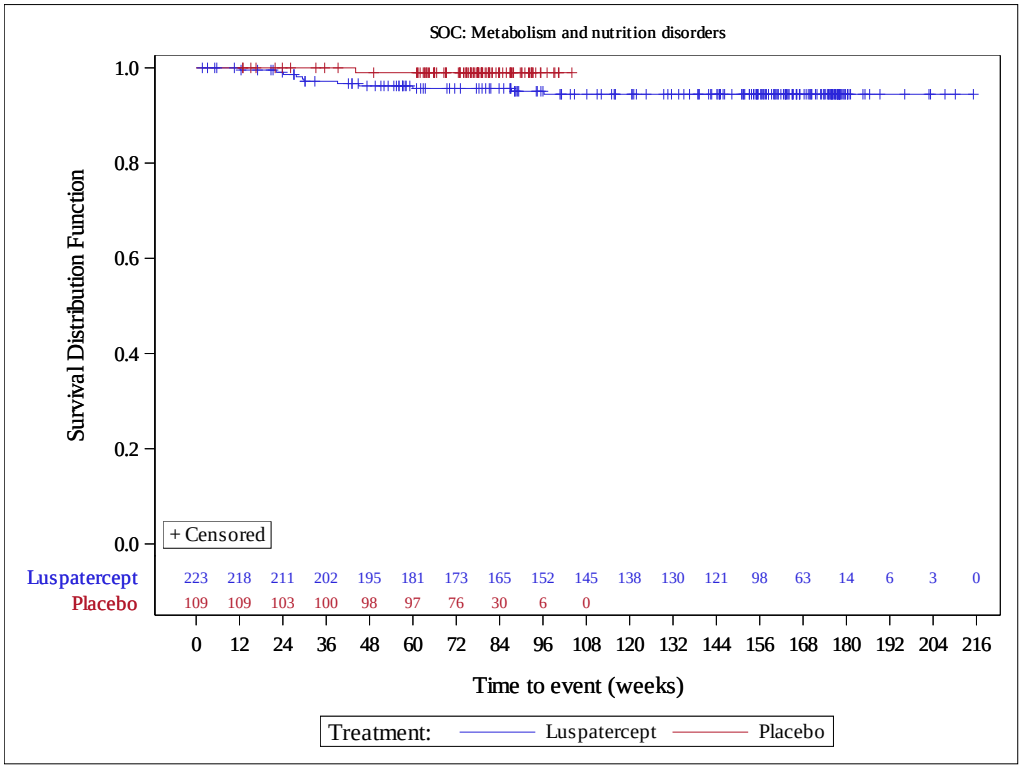
Placebo patients are assessed up to crossing over to Luspatercept. Luspatercept group does not include placebo patients who crossed over to Luspatercept.

Celgene Corporation
Study ACE-536-B-THAL-001 - (Database Cutoff Date: 05JAN2021)
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



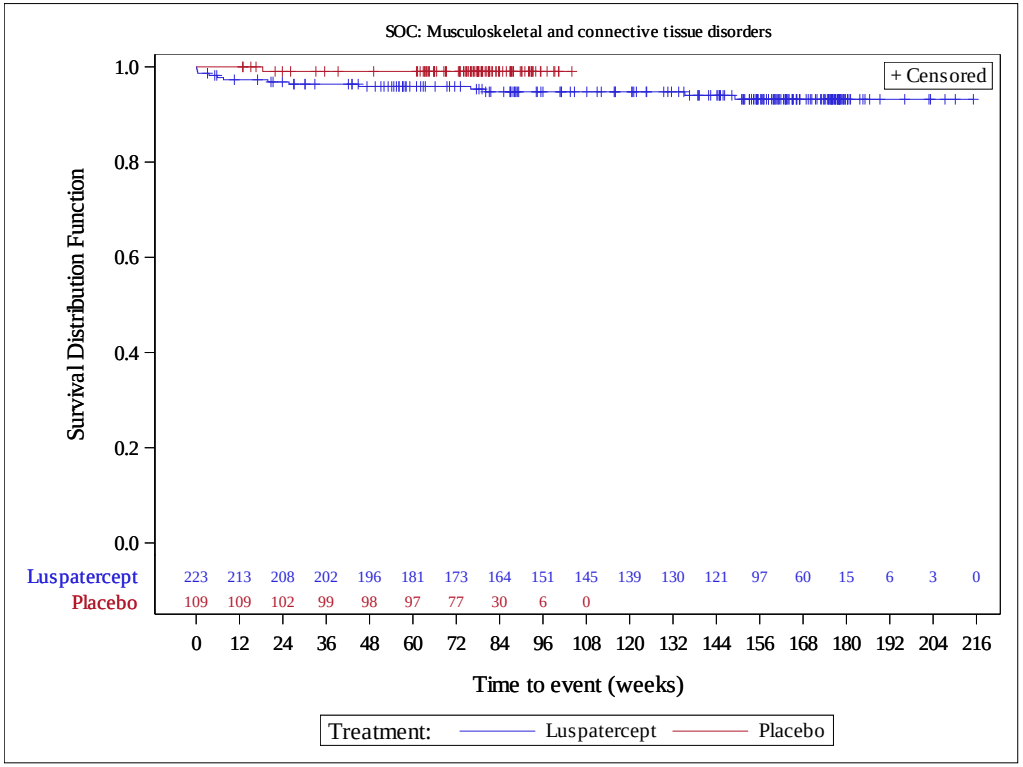
Placebo patients are assessed up to crossing over to Luspatercept. Luspatercept group does not include placebo patients who crossed over to Luspatercept.

Celgene Corporation
Study ACE-536-B-THAL-001 - (Database Cutoff Date: 05JAN2021)
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



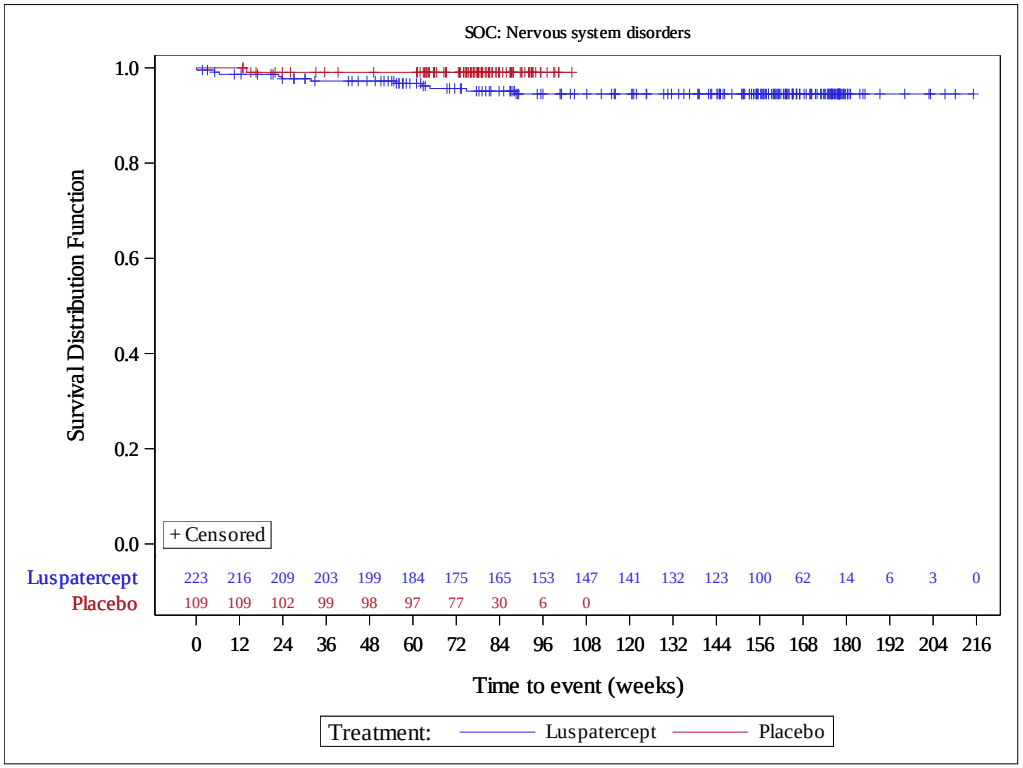
Placebo patients are assessed up to crossing over to Luspatercept. Luspatercept group does not include placebo patients who crossed over to Luspatercept.

Celgene Corporation
Study ACE-536-B-THAL-001 - (Database Cutoff Date: 05JAN2021)
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



Placebo patients are assessed up to crossing over to Luspatercept. Luspatercept group does not include placebo patients who crossed over to Luspatercept.

Celgene Corporation
Study ACE-536-B-THAL-001 - (Database Cutoff Date: 05JAN2021)
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



Placebo patients are assessed up to crossing over to Luspatercept. Luspatercept group does not include placebo patients who crossed over to Luspatercept.

Celgene Corporation
Study ACE-536-B-THAL-001 - (Database Cutoff Date: 05JAN2021)
Incidence of Adverse Event leading to permanent discontinuation of study drug by SOC, PT up to end of study
Safety Population

	Luspatercept + BSC (N=223)	Placebo + BSC (N=109)
SOC: Blood and lymphatic system disorders	3 (1.3)	0 (0.0)
SOC: Blood and lymphatic system disorders, PT: Anaemia	1 (0.4)	0 (0.0)
SOC: Blood and lymphatic system disorders, PT: Extramedullary haemopoiesis	2 (0.9)	0 (0.0)
SOC: Cardiac disorders	3 (1.3)	0 (0.0)
SOC: Cardiac disorders, PT: Cardiac arrest	1 (0.4)	0 (0.0)
SOC: Cardiac disorders, PT: Myocardial ischaemia	1 (0.4)	0 (0.0)
SOC: Cardiac disorders, PT: Sinus tachycardia	2 (0.9)	0 (0.0)
SOC: Eye disorders	1 (0.4)	0 (0.0)
SOC: Eye disorders, PT: Glaucoma	1 (0.4)	0 (0.0)
SOC: General disorders and administration site conditions	3 (1.3)	0 (0.0)
SOC: General disorders and administration site conditions, PT: Chest discomfort	1 (0.4)	0 (0.0)
SOC: General disorders and administration site conditions, PT: Malaise	1 (0.4)	0 (0.0)
SOC: General disorders and administration site conditions, PT: Pain	1 (0.4)	0 (0.0)
SOC: General disorders and administration site conditions, PT: Pyrexia	1 (0.4)	0 (0.0)
SOC: General disorders and administration site conditions, PT: Swelling face	1 (0.4)	0 (0.0)
SOC: Hepatobiliary disorders	2 (0.9)	1 (0.9)
SOC: Hepatobiliary disorders, PT: Cholecystitis acute	0 (0.0)	1 (0.9)
SOC: Hepatobiliary disorders, PT: Drug-induced liver injury	1 (0.4)	0 (0.0)
SOC: Hepatobiliary disorders, PT: Portal vein thrombosis	1 (0.4)	0 (0.0)
SOC: Infections and infestations	1 (0.4)	0 (0.0)
SOC: Infections and infestations, PT: Splenic abscess	1 (0.4)	0 (0.0)
SOC: Investigations	2 (0.9)	0 (0.0)
SOC: Investigations, PT: Blood uric acid increased	1 (0.4)	0 (0.0)
SOC: Investigations, PT: Human chorionic gonadotropin increased	1 (0.4)	0 (0.0)
SOC: Investigations, PT: Urine albumin/creatinine ratio increased	1 (0.4)	0 (0.0)
SOC: Musculoskeletal and connective tissue disorders	6 (2.7)	0 (0.0)
SOC: Musculoskeletal and connective tissue disorders, PT: Arthralgia	2 (0.9)	0 (0.0)
SOC: Musculoskeletal and connective tissue disorders, PT: Back pain	2 (0.9)	0 (0.0)
SOC: Musculoskeletal and connective tissue disorders, PT: Bone pain	1 (0.4)	0 (0.0)
SOC: Musculoskeletal and connective tissue disorders, PT: Myalgia	1 (0.4)	0 (0.0)
SOC: Musculoskeletal and connective tissue disorders, PT: Spinal pain	1 (0.4)	0 (0.0)
SOC: Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	1 (0.4)	0 (0.0)

Celgene Corporation
Study ACE-536-B-THAL-001 - (Database Cutoff Date: 05JAN2021)
Incidence of Adverse Event leading to permanent discontinuation of study drug by SOC, PT up to end of study
Safety Population

	Luspatercept + BSC (N=223)	Placebo + BSC (N=109)
SOC: Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps), PT: Hepatocellular carcinoma	1 (0.4)	0 (0.0)
SOC: Nervous system disorders	4 (1.8)	0 (0.0)
SOC: Nervous system disorders, PT: Cerebral venous sinus thrombosis	1 (0.4)	0 (0.0)
SOC: Nervous system disorders, PT: Haemorrhage intracranial	1 (0.4)	0 (0.0)
SOC: Nervous system disorders, PT: Headache	1 (0.4)	0 (0.0)
SOC: Nervous system disorders, PT: Transient ischaemic attack	1 (0.4)	0 (0.0)
SOC: Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	3 (1.3)	0 (0.0)
SOC: Respiratory, thoracic and mediastinal disorders, PT: Cough	1 (0.4)	0 (0.0)
SOC: Respiratory, thoracic and mediastinal disorders, PT: Dyspnoea exertional	1 (0.4)	0 (0.0)
SOC: Respiratory, thoracic and mediastinal disorders, PT: Pulmonary embolism	1 (0.4)	0 (0.0)
SOC: Vascular disorders	2 (0.9)	1 (0.9)
SOC: Vascular disorders, PT: Deep vein thrombosis	2 (0.9)	0 (0.0)
SOC: Vascular disorders, PT: Hypertension	0 (0.0)	1 (0.9)
SOC: Vascular disorders, PT: Thrombophlebitis superficial	1 (0.4)	0 (0.0)

Celgene Corporation
Study ACE-536-B-THAL-001 - (Database Cutoff Date: 05JAN2021)
Proportion of patients with least one hospitalization during week 1-48
ITT Population

	Luspatercept + BSC (N=224)	Placebo + BSC (N=112)
Number of subjects with events, n (%)	28 (12.5)	4 (3.6)
Stratified analysis		
Relative Risk (95% CI)	3.48 (1.25, 9.68)	
p-value	0.017	
Odds Ratio (95% CI)	3.84 (1.31, 11.22)	
Risk Difference (95% CI)	8.86 (3.34, 14.38)	
Unstratified analysis		
Relative Risk (95% CI)	3.50 (1.26, 9.73)	
p-value	0.016	
Odds Ratio (95% CI)	3.86 (1.32, 11.29)	
Risk Difference (95% CI)	8.93 (3.40, 14.46)	

Only hospitalizations with start date after randomization are included in the analysis.
Stratification factor: Geographical regions defined at randomization.
CI and p-value for Relative risk, Odds ratio and risk difference are estimated using normal approximation.

Celgene Corporation
Study ACE-536-B-THAL-001 - (Database Cutoff Date: 05JAN2021)
Proportion of patients with least one hospitalization due to any reason except adverse event during week 1-48
ITT Population

	Luspatercept + BSC (N=224)	Placebo + BSC (N=112)
Number of subjects with events, n (%)	6 (2.7)	2 (1.8)
Stratified analysis		
Relative Risk (95% CI)	1.50 (0.30, 7.37)	
p-value	0.620	
Odds Ratio (95% CI)	1.51 (0.30, 7.58)	
Risk Difference (95% CI)	0.89 (-2.36, 4.13)	
Unstratified analysis		
Relative Risk (95% CI)	1.50 (0.31, 7.31)	
p-value	0.616	
Odds Ratio (95% CI)	1.51 (0.30, 7.62)	
Risk Difference (95% CI)	0.89 (-2.35, 4.13)	

Only hospitalizations with start date after randomization are included in the analysis.
Stratification factor: Geographical regions defined at randomization.
CI and p-value for Relative risk, Odds ratio and risk difference are estimated using normal approximation.

Celgene Corporation
Study ACE-536-B-THAL-001 - (Database Cutoff Date: 05JAN2021)
Reasons for hospitalization during week 1-48
ITT Population

Hospitalisation Reasons	Luspatercept + BSC (N=224) n (%) - Events	Placebo + BSC (N=112) n (%) - Events
Any Hosptalization	28 (12.5) - 33	4 (3.6) - 5
Adverse Event	22 (9.8) - 23	3 (2.7) - 3
Elective Procedure for a Pre-Existing Condition	4 (1.8) - 5	2 (1.8) - 2
Non-Protocol Driven Assessments	6 (2.7) - 7	0
Procedure Planned Prior to Signing Inform Consent	1 (0.4) - 1	0
Social, Technical or Practical Reason in the Absence of an Adverse Event	2 (0.9) - 2	0
Transfusion	6 (2.7) - 6	0

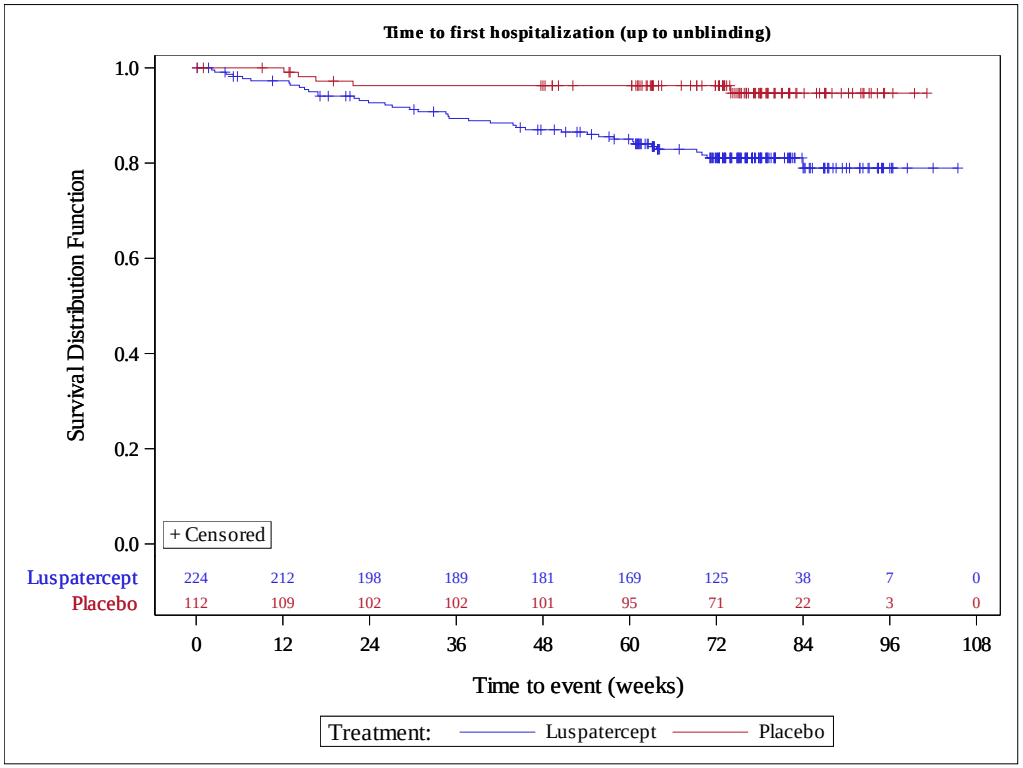
Only hospitalizations with start date after randomization are included in the analysis.

Celgene Corporation
Study ACE-536-B-THAL-001 - (Database Cutoff Date: 05JAN2021)
Time to first hospitalization up to unblinding
ITT Population

	Luspatercept + BSC (N=224)	Placebo + BSC (N=112)
Number of subjects with events, n (%)	40 (17.9)	5 (4.5)
Number of censored subjects, n (%)	184 (82.1)	107 (95.5)
Kaplan-Meier estimates of Time to Event (weeks)		
25%-ile (95% CI)	NE (70.7, 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)	4.20 (1.66, 10.64)	
p-value	0.001	
Unstratified analysis		
Hazard Ratio (95% CI)	4.22 (1.66, 10.68)	
p-value	<.001	

Confidence intervals (CI) for Kaplan-Meier estimates derived using the log-log transformation
Stratification factor: Geographical regions defined at randomization.
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
Study ACE-536-B-THAL-001 - (Database Cutoff Date: 05JAN2021)
Kaplan Meier Plot of Time to first hospitalization up to unblinding
ITT Population



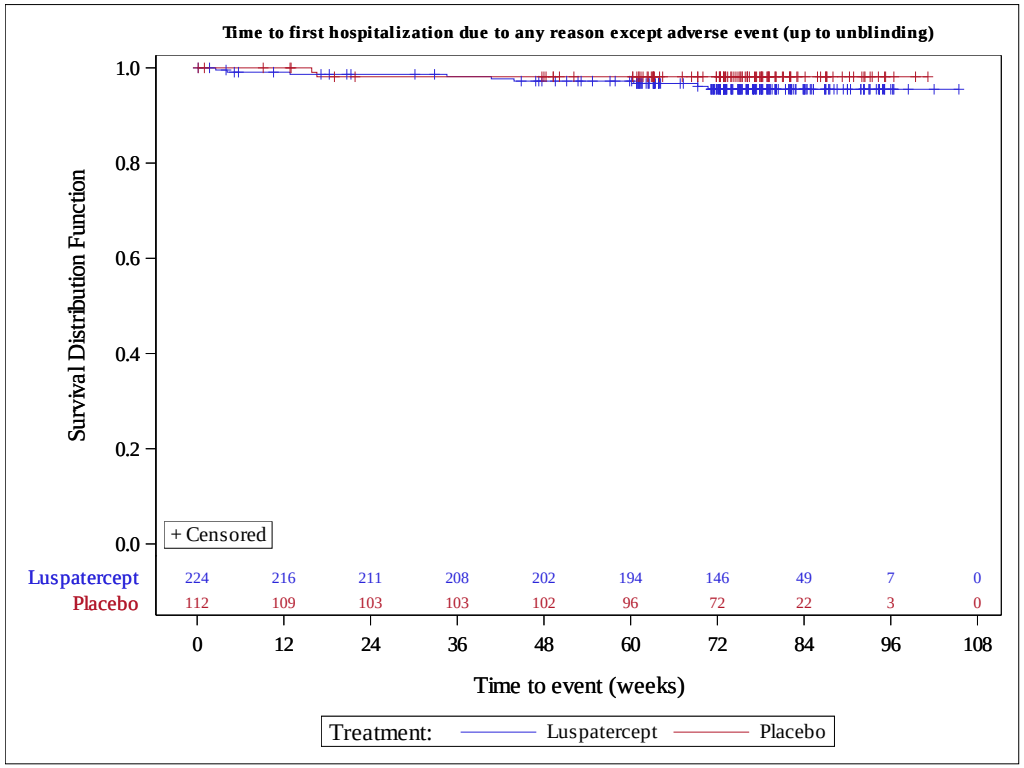
Placebo patients are assessed up to crossing over to Luspatercept. Luspatercept group does not include placebo patients who crossed over to Luspatercept.

Celgene Corporation
Study ACE-536-B-THAL-001 - (Database Cutoff Date: 05JAN2021)
Time to first hospitalization due to any reason except adverse event up to unblinding
ITT Population

	Luspatercept + BSC (N=224)	Placebo + BSC (N=112)
Number of subjects with events, n (%)	9 (4.0)	2 (1.8)
Number of censored subjects, n (%)	215 (96.0)	110 (98.2)
Kaplan-Meier estimates of Time to Event (weeks)		
25%-ile (95% CI)	NE (NE , 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)	2.20 (0.48, 10.18)	
p-value	0.301	
Unstratified analysis		
Hazard Ratio (95% CI)	2.21 (0.48, 10.25)	
p-value	0.297	

Confidence intervals (CI) for Kaplan-Meier estimates derived using the log-log transformation
Stratification factor: Geographical regions defined at randomization.
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
Study ACE-536-B-THAL-001 - (Database Cutoff Date: 05JAN2021)
Kaplan Meier Plot of Time to first hospitalization due to any reason except adverse event up to unblinding
ITT Population



Placebo patients are assessed up to crossing over to Luspatercept. Luspatercept group does not include placebo patients who crossed over to Luspatercept.

Celgene Corporation
Study ACE-536-B-THAL-001 - (Database Cutoff Date: 05JAN2021)
Reasons for hospitalization up to unblinding
ITT Population

Hospitalisation Reasons	Luspatercept + BSC (N=224) n (%)	Events	Placebo + BSC (N=112) n (%)	Events
Any Hosptalization	40 (17.9)	60	5 (4.5)	8
Adverse Event	34 (15.2)	45	5 (4.5)	6
Elective Procedure for a Pre-Existing Condition	8 (3.6)	11	2 (1.8)	2
Non-Protocol Driven Assessments	9 (4.0)	11	0	
Procedure Planned Prior to Signing Inform Consent	1 (0.4)	1	0	
Social, Technical or Practical Reason in the Absence of an Adverse Event	2 (0.9)	2	0	
Transfusion	10 (4.5)	11	1 (0.9)	1

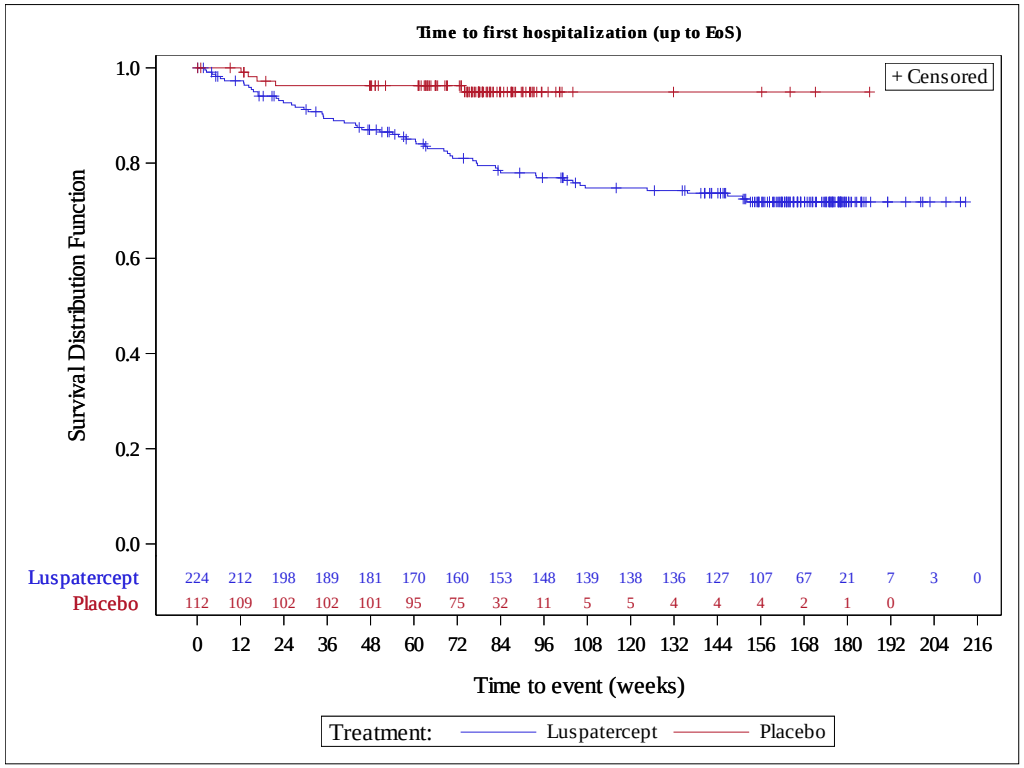
Only hospitalizations with start date after randomization are included in the analysis.

Celgene Corporation
Study ACE-536-B-THAL-001 - (Database Cutoff Date: 05JAN2021)
Time to first hospitalization up to end of study
ITT Population

	Luspatercept + BSC (N=224)	Placebo + BSC (N=112)
Number of subjects with events, n (%)	57 (25.4)	5 (4.5)
Number of censored subjects, n (%)	167 (74.6)	107 (95.5)
Kaplan-Meier estimates of Time to Event (weeks)		
25%-ile (95% CI)	107.4 (76.3, 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)	4.60 (1.83, 11.58)	
p-value	<.001	
Unstratified analysis		
Hazard Ratio (95% CI)	4.61 (1.83, 11.59)	
p-value	<.001	

Confidence intervals (CI) for Kaplan-Meier estimates derived using the log-log transformation
Stratification factor: Geographical regions defined at randomization.
Hazard Ratio (luspatercept over placebo) with 95% CI are estimated from Cox Proportional Hazard Model.
p-value from 2-sided log-rank test.
Placebo patients are assessed up to crossing over to Luspatercept. Luspatercept group does not include placebo patients who crossed over to Luspatercept.

Celgene Corporation
Study ACE-536-B-THAL-001 - (Database Cutoff Date: 05JAN2021)
Kaplan Meier Plot of Time to first hospitalization up to end of study
ITT Population



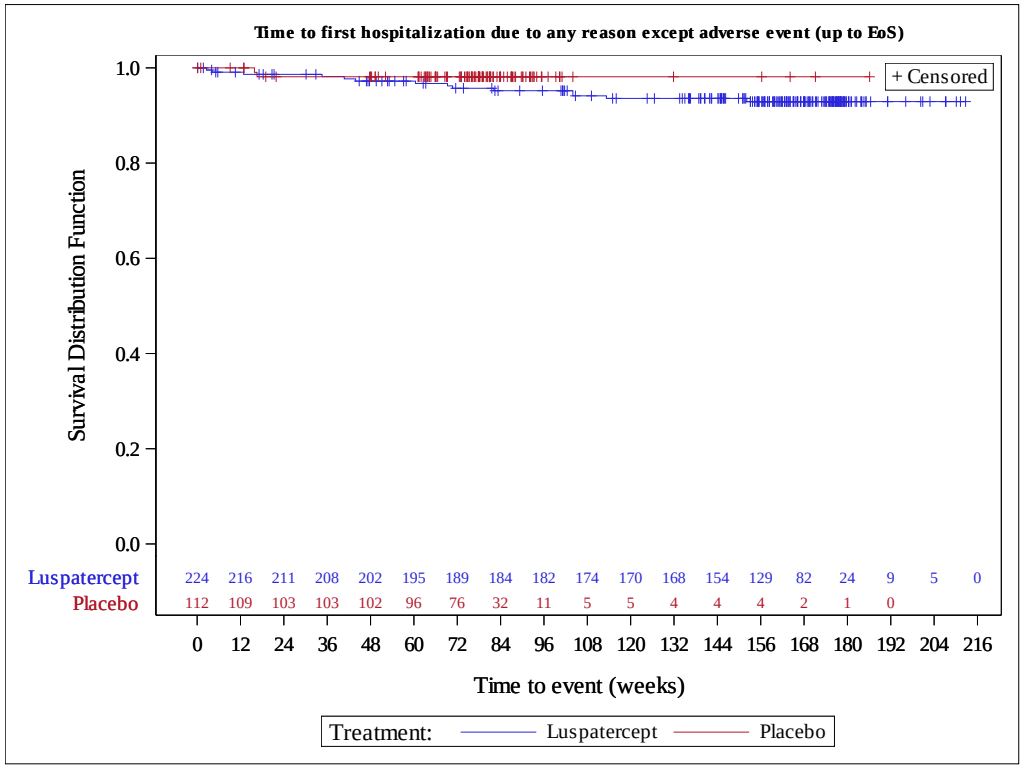
Placebo patients are assessed up to crossing over to Luspatercept. Luspatercept group does not include placebo patients who crossed over to Luspatercept.

Celgene Corporation
Study ACE-536-B-THAL-001 - (Database Cutoff Date: 05JAN2021)
Time to first hospitalization due to any reason except adverse event up to end of study
ITT Population

	Luspatercept + BSC (N=224)	Placebo + BSC (N=112)
Number of subjects with events, n (%)	14 (6.3)	2 (1.8)
Number of censored subjects, n (%)	210 (93.8)	110 (98.2)
Kaplan-Meier estimates of Time to Event (weeks)		
25%-ile (95% CI)	NE (NE , 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)	2.32 (0.51, 10.56)	
p-value	0.262	
Unstratified analysis		
Hazard Ratio (95% CI)	2.33 (0.51, 10.61)	
p-value	0.260	

Confidence intervals (CI) for Kaplan-Meier estimates derived using the log-log transformation
Stratification factor: Geographical regions defined at randomization.
Hazard Ratio (luspatercept over placebo) with 95% CI are estimated from Cox Proportional Hazard Model.
p-value from 2-sided log-rank test.
Placebo patients are assessed up to crossing over to Luspatercept. Luspatercept group does not include placebo patients who crossed over to Luspatercept.

Celgene Corporation
Study ACE-536-B-THAL-001 - (Database Cutoff Date: 05JAN2021)
Kaplan Meier Plot of Time to first hospitalization due to any reason except adverse event up to end of study
ITT Population



Placebo patients are assessed up to crossing over to Luspatercept. Luspatercept group does not include placebo patients who crossed over to Luspatercept.

Celgene Corporation
Study ACE-536-B-THAL-001 - (Database Cutoff Date: 05JAN2021)
Reasons for hospitalization up to end of study
ITT Population

Hospitalisation Reasons	Luspatercept + BSC (N=224) n (%)	Events	Placebo + BSC (N=112) n (%)	Events
Any Hosptalization	57 (25.4)	97	5 (4.5)	8
Adverse Event	50 (22.3)	75	5 (4.5)	6
Elective Procedure for a Pre-Existing Condition	12 (5.4)	17	2 (1.8)	2
Non-Protocol Driven Assessments	11 (4.9)	15	0	
Procedure Planned Prior to Signing Inform Consent	1 (0.4)	1	0	
Social, Technical or Practical Reason in the Absence of an Adverse Event	2 (0.9)	2	0	
Transfusion	11 (4.9)	14	1 (0.9)	1

Only hospitalizations with start date after randomization are included in the analysis.