

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Luspatercept (Reblozyl®)

Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Modul 4 D

Erwachsene Patient:innen mit transfusionsabhängiger Anämie aufgrund von Niedrigrisiko-MDS, die keine vorausgegangene EPO-basierte Therapie erhalten haben und dafür geeignet sind

Medizinischer Nutzen und
medizinischer Zusatznutzen,
Patientengruppen mit therapeutisch
bedeutsamem Zusatznutzen

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	4
Abbildungsverzeichnis	8
Abkürzungsverzeichnis	10
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	29
4.2.3.3 Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken	30
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	37
4.2.5.2.2 Patientenrelevante Endpunkte	38
4.2.5.2.3 Verwendete statistische Methoden.....	49
4.2.5.3 Meta-Analysen.....	52
4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen	54
4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren.....	59
4.2.5.6 Indirekte Vergleiche	62
4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen	65
4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	65
4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	65
4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers.....	65
4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche.....	67
4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken.....	68
4.3.1.1.4 Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA	69
4.3.1.1.5 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	70
4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	71
4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen	71
4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene.....	88
4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien.....	89

4.3.1.3.1	Endpunkte – RCT.....	89
4.3.1.3.1.1	Mortalität	93
4.3.1.3.1.2	Morbidität – Transfusionsfreiheit	100
4.3.1.3.1.3	Morbidität – Symptomatik gemäß EORTC QLQ-C30.....	115
4.3.1.3.1.4	Lebensqualität gemäß EORTC QLQ-C30.....	130
4.3.1.3.1.5	Lebensqualität gemäß FACT-An.....	141
4.3.1.3.1.6	Sicherheit	155
4.3.1.3.2	Subgruppenanalysen – RCT.....	166
4.3.1.3.2.1	Ergebnisse der Subgruppenanalysen mit statistisch signifikantem Heterogenitäts-p-Wert für den Endpunkt „Morbidität – Transfusionsfreiheit“	173
4.3.1.3.2.2	Ergebnisse der Subgruppenanalysen mit statistisch signifikantem Heterogenitäts-p-Wert für den Endpunkt „Sicherheit“	185
4.3.1.4	Liste der eingeschlossenen Studien - RCT	187
4.3.2	Weitere Unterlagen.....	187
4.3.2.1	Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien	187
4.3.2.1.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche	187
4.3.2.1.2	Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche.....	188
4.3.2.1.3	Ergebnisse aus indirekten Vergleichen	188
4.3.2.1.3.1	<Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT	188
4.3.2.1.3.2	Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT	190
4.3.2.1.4	Liste der eingeschlossenen Studien – indirekte Vergleiche aus RCT...	191
4.3.2.2	Nicht randomisierte vergleichende Studien.....	191
4.3.2.2.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien	191
4.3.2.2.2	Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien.....	191
4.3.2.2.3	Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien	192
4.3.2.2.3.1	<Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien....	192
4.3.2.2.3.2	Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien	193
4.3.2.2.4	Liste der eingeschlossenen Studien – nicht randomisierte vergleichende Studien	194
4.3.2.3	Weitere Untersuchungen.....	194
4.3.2.3.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen	194
4.3.2.3.2	Charakteristika der weiteren Untersuchungen	195
4.3.2.3.3	Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen	195
4.3.2.3.3.1	<Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen	195
4.3.2.3.3.2	Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen	196
4.3.2.3.4	Liste der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen.....	196
4.4	Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens.....	197
4.4.1	Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise	197
4.4.2	Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß.....	197
4.4.3	Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht	206
4.5	Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte	207

4.5.1	Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche.....	207
4.5.2	Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen.....	207
4.5.3	Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen	207
4.5.4	Verwendung von Surrogatendpunkten	207
4.6	Referenzliste.....	209
Anhang 4-A : Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche		216
Anhang 4-B : Suchstrategien – Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken.....		219
Anhang 4-C : Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche).....		221
Anhang 4-D : Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken).....		222
Anhang 4-E : Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT		235
Anhang 4-F : Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten		252
Anhang 4-G : Weitere Auswertungen		268

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	27
Tabelle 4-3: Übersicht der erhobenen Skalen/Subskalen und ihrer Zusammensetzung für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität gemessen anhand des FACT-An	47
Tabelle 4-4: Übersicht der UE von besonderem Interesse	57
Tabelle 4-5: Subgruppenanalysen der Studie COMMANDS	60
Tabelle 4-6: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	66
Tabelle 4-7: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	67
Tabelle 4-8: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	69
Tabelle 4-9: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	70
Tabelle 4-10: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	71
Tabelle 4-11: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	72
Tabelle 4-12: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	74
Tabelle 4-13: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	75
Tabelle 4-14: Analysepopulationen auf Studienebene in der Studie COMMANDS.....	84
Tabelle 4-15: Studien- und Therapieabbrüche bis zum Follow-up Datenschnitt.....	86
Tabelle 4-16: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	88
Tabelle 4-17: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	89
Tabelle 4-18: Operationalisierung des Endpunkts „Mortalität“	93
Tabelle 4-19: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Mortalität“ in der Studie COMMANDS	94
Tabelle 4-20: Beobachtungsdauer für den Endpunkt „Mortalität“ in der Studie COMMANDS	94
Tabelle 4-21: Ergebnisse für den Endpunkt „Mortalität“ – Anteil der Todesfälle in Woche 1-24 aus der Studie COMMANDS (Hauptanalyse).....	96
Tabelle 4-22: Ergebnisse für den Endpunkt „Mortalität“ – Gesamtüberleben aus der Studie COMMANDS (Zusatzanalyse).....	97
Tabelle 4-23: Operationalisierung des Endpunkts „Morbidität – Transfusionsfreiheit“	100

Tabelle 4-24: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Morbidity – Transfusionsfreiheit“ in der Studie COMMANDS	103
Tabelle 4-25: Beobachtungsdauer für den Endpunkt „Transfusionsfreiheit“ in der Studie COMMANDS	104
Tabelle 4-26: Ergebnisse für den Endpunkt „Morbidity – Transfusionsfreiheit“ – Anteil der Patient:innen mit einer Transfusionsfreiheit von 24 Wochen in Woche 1-24 aus der Studie COMMANDS (Hauptanalyse, inkl. zugehöriger Sensitivitätsanalyse).....	105
Tabelle 4-27: Ergebnisse für den Endpunkt „Morbidity – Transfusionsfreiheit“ – Anteil der Patient:innen mit einer Transfusionsfreiheit von ≥ 24 Wochen in Woche 1-36, Woche 1-48 und Woche 1-EOT sowie einer Transfusionsfreiheit von ≥ 48 Wochen in Woche 1-48 und Woche 1-EOT aus der Studie COMMANDS (Zusatzanalyse)	106
Tabelle 4-28: Ergebnisse für den Endpunkt „Morbidity – Transfusionsfreiheit“ – Längste Dauer einer Transfusionsfreiheit von ≥ 24 Wochen in Woche 1-EOT aus der Studie COMMANDS (Zusatzanalyse)	108
Tabelle 4-29: Ergebnisse für den Endpunkt „Morbidity – Transfusionsfreiheit“ – Änderung der Hb-Werte gegenüber Baseline in Woche 1-24 und in Woche 1-EOT aus der Studie COMMANDS (Zusatzanalyse).....	110
Tabelle 4-30: Ergebnisse für den Endpunkt „Morbidity – Transfusionsfreiheit“ – Anteil der Patient:innen mit einer Transfusionsfreiheit von 12 Wochen mit gleichzeitigem mittleren Anstieg der Hb-Werte um $\geq 1,5$ g/dl in Woche 1-24 und in Woche 1-EOT aus der Studie COMMANDS (Zusatzanalyse).....	112
Tabelle 4-31: Operationalisierung des Endpunkts „Morbidity – Symptomatik gemäß EORTC QLQ-C30“	115
Tabelle 4-32: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Morbidity – Symptomatik gemäß EORTC QLQ-C30“ in der Studie COMMANDS.....	116
Tabelle 4-33: Rücklaufquoten für den Fragebogen EORTC QLQ-C30 in der Studie COMMANDS	117
Tabelle 4-34: Ergebnisse für den Endpunkt „Morbidity – Symptomatik gemäß EORTC QLQ-C30“ – Mittlere Änderung der Symptomatik in Woche 1-24 aus der Studie COMMANDS (Hauptanalyse).....	118
Tabelle 4-35: Operationalisierung des Endpunkts „Lebensqualität gemäß EORTC QLQ-C30“	130
Tabelle 4-36: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Lebensqualität gemäß EORTC QLQ-C30“ in der Studie COMMANDS	131
Tabelle 4-37: Ergebnisse für den Endpunkt „Lebensqualität gemäß EORTC QLQ-C30“ – Mittlere Änderung der Lebensqualität in Woche 1-24 aus der Studie COMMANDS (Hauptanalyse)	133
Tabelle 4-38: Operationalisierung des Endpunkts „Lebensqualität gemäß FACT-An“	141
Tabelle 4-39: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Lebensqualität gemäß FACT-An“ in der Studie COMMANDS	142
Tabelle 4-40: Rücklaufquoten für den Fragebogen FACT-An in der Studie COMMANDS	143

Tabelle 4-41: Ergebnisse für den Endpunkt „Lebensqualität gemäß FACT-An“ – Mittlere Änderung der Lebensqualität in Woche 1-24 aus der Studie COMMANDS (Hauptanalyse)	144
Tabelle 4-42: Operationalisierung des Endpunkts „Sicherheit“	155
Tabelle 4-43: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Sicherheit“ in der Studie COMMANDS	158
Tabelle 4-44: Beobachtungsdauer für den Endpunkt „Sicherheit“ in der Studie COMMANDS	159
Tabelle 4-45: Ergebnisse für den Endpunkt „Sicherheit“ – Gesamtraten UE in Woche 1-24 aus der Studie COMMANDS (Hauptanalyse).....	160
Tabelle 4-46: Ergebnisse für den Endpunkt „Sicherheit“ – UE auf Ebene der SOC und PT in Woche 1-24 aus der Studie COMMANDS (Zusatzanalyse).....	161
Tabelle 4-47: Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen.....	167
Tabelle 4-48: Ergebnisse des Interaktionstests bzw. des Heterogenitätstests der Subgruppenanalyse je Endpunkt	169
Tabelle 4-49: Subgruppenanalyse für den Endpunkt „Morbidity – Transfusionsfreiheit“ – Anteil der Patient:innen mit einer Transfusionsfreiheit von 24 Wochen in Woche 1-24 aus der Studie COMMANDS	173
Tabelle 4-50: Ergebnisse für den Endpunkt „Morbidity – Transfusionsfreiheit“ – Anteil der Patient:innen mit einer Transfusionsfreiheit von ≥ 24 Wochen in Woche 1-24, Woche 1-36, Woche 1-48 und Woche 1-EOT sowie einer Transfusionsfreiheit von ≥ 48 Wochen in Woche 1-48 und Woche 1-EOT bei Patient:innen mit RS aus der Studie COMMANDS	175
Tabelle 4-51: Ergebnisse für den Endpunkt „Morbidity – Transfusionsfreiheit“ – Längste Dauer einer Transfusionsfreiheit von ≥ 24 Wochen in Woche 1-EOT bei Patient:innen mit RS aus der Studie COMMANDS.....	177
Tabelle 4-52: Ergebnisse für den Endpunkt „Morbidity – Transfusionsfreiheit“ – Änderung der Hb-Werte gegenüber Baseline in Woche 1-24 und in Woche 1-EOT bei Patient:innen mit RS aus der Studie COMMANDS	178
Tabelle 4-53: Ergebnisse für den Endpunkt „Morbidity – Transfusionsfreiheit“ – Anteil der Patient:innen mit einer Transfusionsfreiheit von 12 Wochen mit gleichzeitigem mittleren Anstieg der Hb-Werte um $\geq 1,5$ g/dl in Woche 1-24 und in Woche 1-EOT bei Patient:innen mit RS aus der Studie COMMANDS	179
Tabelle 4-54: Ergebnisse für den Endpunkt „Morbidity – Transfusionsfreiheit“ – Anteil der Patient:innen mit einer Transfusionsfreiheit von ≥ 24 Wochen in Woche 1-24, Woche 1-36, Woche 1-48 und Woche 1-EOT sowie einer Transfusionsfreiheit von ≥ 48 Wochen in Woche 1-48 und Woche 1-EOT bei Patient:innen ohne RS aus der Studie COMMANDS	180
Tabelle 4-55: Ergebnisse für den Endpunkt „Morbidity – Transfusionsfreiheit“ – Längste Dauer einer Transfusionsfreiheit von ≥ 24 Wochen in Woche 1-EOT bei Patient:innen ohne RS aus der Studie COMMANDS	181

Tabelle 4-56: Ergebnisse für den Endpunkt „Morbidity – Transfusionsfreiheit“ – Änderung der Hb-Werte gegenüber Baseline in Woche 1-24 und in Woche 1-EOT bei Patient:innen ohne RS aus der Studie COMMANDS	182
Tabelle 4-57: Ergebnisse für den Endpunkt „Morbidity – Transfusionsfreiheit“ – Anteil der Patient:innen mit einer Transfusionsfreiheit von 12 Wochen mit gleichzeitigem mittleren Anstieg der Hb-Werte um $\geq 1,5$ g/dl in Woche 1-24 und in Woche 1-EOT bei Patient:innen ohne RS aus der Studie COMMANDS	183
Tabelle 4-58: Subgruppenanalyse für den Endpunkt „Sicherheit“ – Anteil der Patient:innen mit einem unerwünschten Ereignis in Woche 1-24 aus der Studie COMMANDS	185
Tabelle 4-59: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche	188
Tabelle 4-60: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden.....	188
Tabelle 4-61: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	189
Tabelle 4-62: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche	189
Tabelle 4-63: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche.....	190
Tabelle 4-64: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien	192
Tabelle 4-65: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen nicht randomisierten vergleichenden Studien	192
Tabelle 4-66: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	192
Tabelle 4-67: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien	193
Tabelle 4-68: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen	195
Tabelle 4-69: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen.....	195
Tabelle 4-70: Zusammenfassung der Therapieeffekte von Luspatercept	199
Tabelle 4-71: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens.....	206
Tabelle 4-72 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie COMMANDS.....	236
Tabelle 4-73 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie COMMANDS	253

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 4-1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	68
Abbildung 4-2: Übersicht des Studiendesigns der Studie COMMANDS	81
Abbildung 4-3: Kaplan-Meier-Kurven zum Gesamtüberleben.....	98
Abbildung 4-4: Kaplan-Meier-Kurven zur längsten Dauer einer Transfusionsfreiheit von ≥ 24 Wochen	109
Abbildung 4-5: Line-Plot des mittleren Verlaufs der Hb-Werte.....	111
Abbildung 4-6: Line-Plot zum mittleren Verlauf der Symptomatik gemäß EORTC QLQ-C30 – Fatigue	120
Abbildung 4-7: Line-Plot zum mittleren Verlauf der Symptomatik gemäß EORTC QLQ-C30 – Übelkeit und Erbrechen	121
Abbildung 4-8: Line-Plot zum mittleren Verlauf der Symptomatik gemäß EORTC QLQ-C30 – Schmerz	122
Abbildung 4-9: Line-Plot zum mittleren Verlauf der Symptomatik gemäß EORTC QLQ-C30 – Dyspnoe.....	123
Abbildung 4-10: Line-Plot zum mittleren Verlauf der Symptomatik gemäß EORTC QLQ-C30 – Schlaflosigkeit	124
Abbildung 4-11: Line-Plot zum mittleren Verlauf der Symptomatik gemäß EORTC QLQ-C30 – Appetitminderung.....	125
Abbildung 4-12: Line-Plot zum mittleren Verlauf der Symptomatik gemäß EORTC QLQ-C30 – Obstipation.....	126
Abbildung 4-13: Line-Plot zum mittleren Verlauf der Symptomatik gemäß EORTC QLQ-C30 – Durchfall.....	127
Abbildung 4-14: Line-Plot zum mittleren Verlauf der Symptomatik gemäß EORTC QLQ-C30 – Finanzielle Schwierigkeiten	128
Abbildung 4-15: Line-Plot zum mittleren Verlauf der Lebensqualität gemäß EORTC QLQ-C30 – Körperliche Funktion	134
Abbildung 4-16: Line-Plot zum mittleren Verlauf der Lebensqualität gemäß EORTC QLQ-C30 – Rollenfunktion	135
Abbildung 4-17: Line-Plot zum mittleren Verlauf der Lebensqualität gemäß EORTC QLQ-C30 – Emotionale Funktion.....	136
Abbildung 4-18: Line-Plot zum mittleren Verlauf der Lebensqualität gemäß EORTC QLQ-C30 – Kognitive Funktion	137
Abbildung 4-19: Line-Plot zum mittleren Verlauf der Lebensqualität gemäß EORTC QLQ-C30 – Soziale Funktion	138
Abbildung 4-20: Line-Plot zum mittleren Verlauf der Lebensqualität gemäß EORTC QLQ-C30 – Globaler Gesundheitsstatus.....	139

Abbildung 4-21: Line-Plot zum mittleren Verlauf der Lebensqualität gemäß FACT-An – FACT-An Gesamtscore.....	146
Abbildung 4-22: Line-Plot zum mittleren Verlauf der Lebensqualität gemäß FACT-An – FACT-G Gesamtscore.....	147
Abbildung 4-23: Line-Plot zum mittleren Verlauf der Lebensqualität gemäß FACT-An – Physisches Wohlbefinden	148
Abbildung 4-24: Line-Plot zum mittleren Verlauf der Lebensqualität gemäß FACT-An – Soziales/familiäres Wohlbefinden.....	149
Abbildung 4-25: Line-Plot zum mittleren Verlauf der Lebensqualität gemäß FACT-An – Emotionales Wohlbefinden	150
Abbildung 4-26: Line-Plot zum mittleren Verlauf der Lebensqualität gemäß FACT-An – Funktionelles Wohlbefinden	151
Abbildung 4-27: Line-Plot zum mittleren Verlauf der Lebensqualität gemäß FACT-An – Anämie-Subskala	152
Abbildung 4-28: Line-Plot zum mittleren Verlauf der Lebensqualität gemäß FACT-An – Fatigue-spezifische Subskala	153
Abbildung 4-29: Patientenfluss in der Studie COMMANDS	251

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AMIce	Arzneimittelinformationssystem
AML	Akute myeloische Leukämie
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
ANC	Absolute Neutrophil Count (absolute Neutrophilenzahl)
ANCOVA	Analysis of Covariance
AWG	Anwendungsgebiet
BÄK	Bundesärztekammer
BMI	Body Mass Index
BMS	Bristol Myers Squibb
BSC	Best Supportive Care
COMP	Committee for Orphan Medicinal Products (Ausschuss für seltene Leiden)
CONSORT	Consolidated Standards of Reporting Trials
CRF	Case Report Form
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
EG	Europäische Gemeinschaft
eGFR	Estimated Glomerular Filtration Rate (geschätzte glomeruläre Filtrationsrate)
EK	Erythrozytenkonzentrat
EMA	European Medicines Agency (Europäische Arzneimittelagentur)
EORTC QLQ-C30	European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality-of-Life Questionnaire Core Module
EOT	End of Treatment
EPO	Erythropoetin
ESA	Erythropoiesis-Stimulating Agents (Erythropoese-stimulierende Agenzien)
EU-CTR	EU Clinical Trials Register
EWB	Emotionales Wohlbefinden
FACT-An	Functional Assessment of Cancer Therapy Anemia
FWB	Funktionelles Wohlbefinden

Abkürzung	Bedeutung
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
Hb	Hämoglobin
HI-E	Hematologic Improvement-Erythroid (Erythroides Ansprechen)
HIV	Humanes Immundefizienz-Virus
HLT	High Level Term
HR	Hazard Ratio
HRQoL	Health Related Quality of Life (gesundheitsbezogene Lebensqualität)
ICTRP	International Clinical Trials Registry Platform Search Portal
IPSS-R	International Prognostic Scoring System-revised
IRT	Integrated Response Technology
ITT	Intention to Treat
IU	International Unit
IWG	International Working Group
IWRS	Interactive Web Response System
KI	Konfidenzintervall
MDS	Myelodysplastische Syndrome; seit 2022: Myelodysplastische Neoplasien (gemäß WHO-Kriterien)
MDS del(5q)	MDS mit einer isolierten Deletion am langen Arm (q) von Chromosom 5
MDS-MLD	MDS with Multilineage Dysplasia (MDS mit Mehrlinien-Dysplasie)
MDS/MPN-RS-T	Myelodysplastische/Myeloproliferative Neoplasie mit Ringsideroblasten und Thrombozytose
MDS-RS-MLD	MDS with Multilineage Dysplasia and Ringsideroblasts (MDS mit Mehrlinien-Dysplasie und Ringsideroblasten)
MDS-RS-SLD	MDS with Single Line Dysplasia and Ringsideroblasts (MDS mit Einlinien-Dysplasie und Ringsideroblasten)
MDS-SLD	MDS with Single Line Dysplasia (MDS mit Einlinien-Dysplasie)
MDS-U	Unklassifizierbare MDS
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities
MMRM	Mixed effect Model Repeat Measurement
MTC	Mixed Treatment Comparison
OR	Odds Ratio

Abkürzung	Bedeutung
POMS	Profile of Mood States
PT	Preferred Term (Bevorzugter Begriff)
PWB	Physisches Wohlbefinden
QUALMS-P	Quality of Life in Myelodysplasia Scale - Physical Burden
RCT	Ranodmized Controlled Trial (Randomisierte kontrollierte Studie)
RD	Risikodifferenz
RR	Relatives Risiko
RS	Ringsideroblasten
SAP	Statistical Analysis Plan
s.c.	subkutan
SD	Standardabweichung
SE	Standardfehler
sEPO	Serum-Erythropoetinspiegel
SF3B1	Splicing Factor 3B Subunit 1
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 unerwünschtes Ereignis
SWB	Soziales/familiäres Wohlbefinden
TREND	Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Design
UE	Unerwünschtes Ereignis
UESI	Unerwünschtes Ereignis von besonderem Interesse
VerfO	Verfahrensordnung
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[®]) zur Behandlung von erwachsenen Patient:innen mit transfusionsabhängiger Anämie aufgrund von MDS (Myelodysplastische Syndrome)¹ mit sehr niedrigem, niedrigem oder intermediärem Risiko (Niedrigrisiko-MDS gemäß International Prognostic Scoring System-revised [IPSS-R]), die keine vorausgegangene Erythropoetin (EPO)-basierte Therapie erhalten haben und dafür geeignet sind (Anwendungsgebiet [AWG] D) [3]. Die Bewertung erfolgt auf Basis von Ergebnissen aus randomisierten kontrollierten Studien (Evidenzstufe 1b gemäß § 5 Absatz 6 des 5. Kapitels der Verfahrensordnung [VerfO]) hinsichtlich patientenrelevanter Endpunkte aus den Kategorien Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und Sicherheit, gegenüber der von Bristol Myers Squibb (BMS) zugrunde gelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT), Erythropoetin alfa bzw. Erythropoetin zeta (im Folgenden als Epoetin alfa bzw. Epoetin zeta bezeichnet) mit einer bedarfsgerechten Transfusionstherapie mit Erythrozytenkonzentraten (EK) in Kombination mit einer Chelattherapie (siehe Modul 3 D).

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 14.03.2024 durch den Ausschuss für Arzneimittel für seltene Leiden (Committee for Orphan Medicinal Products; COMP) bestätigt [4]. Das vorliegende Dossier bezieht sich auf eine Indikationserweiterung von Luspatercept, die nach Überschreiten der 30 Millionen Euro Umsatzgrenze zugelassen wurde.

Das gesamte laut aktueller Fachinformation zugelassene AWG von Luspatercept bei MDS umfasst die Behandlung von transfusionsabhängiger Anämie aufgrund von Niedrigrisiko-MDS bei Erwachsenen [3]. Das AWG der Erstzulassung von Luspatercept vom 25.06.2020 zur Behandlung von erwachsenen Patient:innen mit transfusionsabhängiger Anämie aufgrund von Niedrigrisiko-MDS mit Ringsideroblasten (RS), die auf eine EPO-basierte Therapie nicht zu-friedenstellend angesprochen haben oder dafür nicht geeignet sind, wurde vom G-BA bereits bewertet (AWG B) und wird daher in diesem Dossier nicht betrachtet [5, 6].

Das vorliegende Dossier befasst sich somit ausschließlich mit den folgenden neu hinzugekommenen AWG D und E von Luspatercept:

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

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

Das vorliegende Modul 4 D bezieht sich ausschließlich auf das AWG D von Luspatercept. Zu AWG E wurde ein separates Modul 4 erstellt (siehe Modul 4 E).

Ein-/Ausschlusskriterien für Studien

Zur Identifikation geeigneter Studien für die Beantwortung der Fragestellung wurden Ein- und Ausschlusskriterien u. a. 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.

Datenquellen

Um geeignete Studien zu finden, wurden eine systematische Literaturrecherche in den Datenbanken MEDLINE, EMBASE und The Cochrane Library sowie eine Suche in den Studienregistern clinicaltrials.gov, EU Clinical Trials Register (EU-CTR) und dem Suchportal der International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP) vorgenommen.

Hierbei wurde die Zulassungsstudie COMMANDS als einzige relevante, randomisierte, kontrollierte Studie (RCT) identifiziert. Als Datenquellen dienen in erster Linie das Studienprotokoll und der Studienbericht der COMMANDS, sowie für die Nutzenbewertung durchgeführte Zusatzanalysen.

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

Für die vorliegende Nutzenbewertung steht mit der Zulassungsstudie COMMANDS eine geeignete 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 getroffen.

Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen

Die vorliegende Nutzenbewertung erfolgt auf Basis der randomisierten, kontrollierten Studie COMMANDS. Die demografischen und krankheitsspezifischen Charakteristika der eingeschlossenen Patient:innen sowie das Studiendesign legen eine gute Übertragbarkeit der Ergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext nahe.

Die Studie COMMANDS ist eine offene, randomisierte, kontrollierte Phase-III-Studie, in der die Wirksamkeit und Sicherheit von Luspatercept gegenüber Epoetin alfa, jeweils in Kombination mit Best Supportive Care (BSC), untersucht wurde. Die Studienpopulation der COMMANDS umfasst transfusionsabhängige Niedrigrisiko-MDS-Patient:innen ohne eine vorausgegangene EPO-basierte Therapie und mit einem Serum-Erythropoetinspiegel (sEPO-Spiegel) < 500 U/l. In beiden Behandlungsarmen der Studie war im Rahmen von BSC eine bedarfsgerechte Transfusionstherapie mit EK in Kombination mit einer Chelattherapie erlaubt, sofern angezeigt. Die Studie ermöglicht somit einen direkten Vergleich von Luspatercept gegenüber der von BMS zugrunde gelegten zVT, Epoetin alfa bzw. Epoetin zeta mit einer bedarfsgerechten Transfusionstherapie mit EK in Kombination mit einer Chelattherapie.

Insgesamt wurden 363 Patient:innen in die Studie COMMANDS eingeschlossen und im Verhältnis 1:1 auf die beiden Behandlungsarme Luspatercept (182 Patient:innen) und Epoetin alfa (181 Patient:innen) randomisiert.

Zur Bewertung des Zusatznutzens werden im vorliegenden Dossier in erster Linie die Analysen zur primären Behandlungsphase von Woche 1-24 der Studie COMMANDS herangezogen, die von allen Patient:innen durchlaufen werden sollte (sofern sie die Behandlung nicht vorher abbrechen). Ergänzend werden zur Beurteilung der langfristigen Transfusionsfreiheit, eines der primären, patientenrelevanten Therapieziele im vorliegenden AWG von Luspatercept, auch zusätzliche Analysen unter Berücksichtigung von Daten herangezogen, die nach der primären Behandlungsphase erhoben wurden (insbesondere Woche 1-48). Die zur Quantifizierung des Zusatznutzens maßgeblichen Ergebnisse für alle patientenrelevanten Endpunkte sind in Tabelle 4-1 dargestellt.

Die hier präsentierten Ergebnisse beruhen auf der Gesamtpopulation der Studie COMMANDS, da die im Kontrollarm erfolgte Behandlung mit Epoetin alfa + BSC, wie in Modul 3 D begründet, von BMS für die gesamte Studienpopulation – einschließlich der Patient:innen mit einem sEPO-Spiegel von 200 U/l bis < 500 U/l – als geeignete Umsetzung der zVT betrachtet wird. Ungeachtet dessen wurden die Auswertungen zu allen Endpunkten zusätzlich für die Teilpopulation der Patient:innen mit einem sEPO-Spiegel < 200 U/l berechnet und vollständig im Anhang 4-G dargestellt.

Tabelle 4-1: Zusammenfassung der Therapieeffekte von Luspatercept

Studie COMMANDS Endpunkt	Luspatercept + BSC ^a vs. Epoetin alfa + BSC ^a		Ausmaß des Zusatznutzens	
	Effektschätzer [95 %-KI]	p-Wert		
MORTALITÄT				
Anteil der Todesfälle in Woche 1-24	RR = 0,54 [0,15; 1,90]	↔	0,3385	Zusatznutzen nicht belegt

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Studie COMMANDS Endpunkt	Luspatercept + BSC ^a vs. Epoetin alfa + BSC ^a			Ausmaß des Zusatznutzens
	Effektschätzer [95 %-KI]		p-Wert	
MORBIDITÄT				
Transfusionsfreiheit				
<i>Patient:innen mit Ringsideroblasten^b</i>				
Transfusionsfreiheit von 24 Wochen (Woche 1-24)	RR = 1,87 [1,35; 2,60]	↑	0,0002	Beträchtlicher Zusatznutzen
Transfusionsfreiheit von 48 Wochen (Woche 1-48)	RR = 2,39 [1,51; 3,80]	↑	0,0002	
<i>Patient:innen ohne Ringsideroblasten^b</i>				
Transfusionsfreiheit von 24 Wochen (Woche 1-24)	RR = 0,97 [0,61; 1,55]	↔	0,9049	Zusatznutzen nicht belegt
Transfusionsfreiheit von 48 Wochen (Woche 1-48)	RR = 0,89 [0,49; 1,63]	↔	0,7109	
Symptomatik gemäß EORTC QLQ-C30				
EORTC QLQ-C30	Keine geeigneten Daten (Rücklauf- quoten ungenügend)	–	–	Zusatznutzen nicht belegt
GESUNDHEITSBEZOGENE LEBENSQUALITÄT				
Lebensqualität gemäß EORTC QLQ-C30				
EORTC QLQ-C30	Keine geeigneten Daten (Rücklauf- quoten ungenügend)	–	–	Zusatznutzen nicht belegt
Lebensqualität gemäß FACT-An				
Mittlere Änderung in Woche 1-24 (MMRM)				
FACT-An Gesamtscore	Hedges' g = 0,01 [-0,21; 0,23]	↔	0,9239	Zusatznutzen nicht belegt
FACT-G Gesamtscore	Hedges' g = 0,11 [-0,11; 0,33]	↔	0,3183	
Subscores des FACT-An bzw. FACT-G	Keine bewertungs- relevanten Effekte	↔	–	
SICHERHEIT				
UE-Hauptkategorien (Woche 1-24)				
Schwerwiegende UE (SUE)	RR = 1,00 [0,66; 1,51]	↔	0,9893	Zusatznutzen nicht belegt
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)	RR = 1,12 [0,85; 1,47]	↔	0,4352	
Zum Therapieabbruch führende UE	RR = 0,67 [0,22; 2,02]	↔	0,4796	

Studie COMMANDS Endpunkt	Luspatercept + BSC ^a vs. Epoetin alfa + BSC ^a			Ausmaß des Zusatznutzens
	Effektschätzer [95 %-KI]		p-Wert	
Bewertungsrelevante Unterschiede bei jeglichen UE auf Ebene der SOC und PT (Woche 1-24)^c				
Augenerkrankung (SOC)	RR = 6,03 [2,17; 16,73]	↓	0,0006	Zusatznutzen nicht belegt
Infektion der oberen Atemwege (PT)	RR = 0,29 [0,10; 0,88]	↑	0,0288	
Pneumonie (PT)	RR = 0,18 [0,04; 0,84]	↑	0,0289	
<p>↑ Statistisch signifikanter Effekt zugunsten von Luspatercept; ↔ Kein statistisch signifikanter Effekt ↓ Statistisch signifikanter Effekt zuungunsten von Luspatercept</p> <p>a: BSC umfasste insbesondere die bedarfsgerechte Transfusionstherapie mit Erythrozytenkonzentraten ggf. in Kombination mit einer Eisenchelatherapie b: Aufgrund einer statistisch signifikanten Effektmodifikation durch den Ringsideroblasten (RS)-Status erfolgt die Bewertung des Zusatznutzens beim Endpunkt „Transfusionsfreiheit“ in Abhängigkeit vom RS-Status der Patient:innen. c: Bei schweren und schwerwiegenden UE ergaben sich auf Ebene der SOC und PT keine Unterschiede zwischen den Studienarmen.</p> <p>BSC: Best Supportive Care; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core Module; FACT-An: Functional Assessment of Cancer Therapy-Anemia; KI: Konfidenzintervall; PT: Preferred Term; RR: Relatives Risiko; RS: Ring-sideroblasten; SOC: Systemorganklasse; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: Unerwünschtes Ereignis</p>				

Beim Endpunkt „Transfusionsfreiheit“ wurde in den Subgruppenanalysen der Studie COMMANDS eine statistisch signifikante Effektmodifikation durch den Ringsideroblasten (RS)-Status festgestellt, die von BMS für die Bewertung des Zusatznutzens als klinisch relevant betrachtet wird (siehe Abschnitt 4.3.1.3.2). Der RS-Status ist gemäß der WHO-Klassifikation 2016 und 2022 ein wichtiges Kriterium zur Klassifikation der Niedrigrisiko-MDS, das standardmäßig bei der Diagnosestellung erhoben wird [7, 8]. In der Studie COMMANDS wurde der RS-Status bei der Randomisierung als Stratifizierungsfaktor berücksichtigt, sodass in Bezug auf den RS-Status eine ausgewogene Verteilung zwischen den Studienarmen vorliegt (von insgesamt 263 Patient:innen mit RS wurden 133 in den Luspatercept-Arm und 130 in den Epoetin-Arm randomisiert und von insgesamt 99 Patient:innen ohne RS wurden 49 in den Luspatercept-Arm und 50 in den Epoetin-Arm randomisiert).

Aufgrund der beim Endpunkt „Transfusionsfreiheit“ vorliegenden Effektmodifikation durch den RS-Status ist davon auszugehen, dass Patient:innen mit und ohne RS im vorliegenden AWG D nicht in gleicher Weise von der Therapie mit Luspatercept profitieren. Der Zusatznutzen beim Endpunkt „Transfusionsfreiheit“ wurde folglich separat für Patient:innen mit und ohne RS bewertet.

Bei allen anderen Endpunkten wurden keine entsprechenden relevanten Effektmodifikationen festgestellt, sodass mit Ausnahme des Endpunkts „Transfusionsfreiheit“ der Zusatznutzen unabhängig vom RS-Status auf Basis der Ergebnisse der Gesamtpopulation bewertet wird.

Mortalität

Bei der Mortalität ergab sich hinsichtlich des Anteils der Todesfälle in Woche 1-24 kein Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Darüber hinaus ergab sich auch bei einer Auswertung des Gesamtüberlebens bis zum vorliegenden Datenschnitt kein Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

In der Endpunktkategorie „Mortalität“ ist ein Zusatznutzen von Luspatercept nicht belegt.

Morbidität

In der Endpunktkategorie „Morbidität“ wurde der Zusatznutzen anhand der patientenrelevanten Endpunkte „Transfusionsfreiheit“ und „Symptomatik gemäß EORTC QLQ-C30“ bewertet.

Transfusionsfreiheit

Ergebnisse für Patient:innen mit RS

Die Vermeidung von EK-Transfusionen und insbesondere das Erreichen einer langfristigen Transfusionsfreiheit von 24 Wochen bzw. 48 Wochen stellt im vorliegenden AWG ein wichtiges, patientenrelevantes Therapieziel dar, das in der Studie COMMANDS in der Subgruppe der Patient:innen mit RS unter Luspatercept signifikant häufiger erreicht werden konnte als unter Epoetin alfa.

So zeigte sich sowohl hinsichtlich der Transfusionsfreiheit von 24 Wochen (Woche 1-24) als auch der Transfusionsfreiheit von 48 Wochen (Woche 1-48) jeweils ein statistisch signifikanter Vorteil von Luspatercept gegenüber Epoetin alfa:

- Eine vollständige Transfusionsfreiheit über die ersten 24 Wochen der Studie erreichten 50,4 % der Patient:innen im Luspatercept-Arm gegenüber 26,9 % der Patient:innen im Epoetin-Arm (RR [95 %-KI] = 1,87 [1,35; 2,60]; p = 0,0002).
- Eine vollständige Transfusionsfreiheit über die ersten 48 Wochen der Studie erreichten 36,8 % der Patient:innen im Luspatercept-Arm gegenüber 15,4 % der Patient:innen im Epoetin-Arm (RR [95 %-KI] = 2,39 [1,51; 3,80]; p = 0,0002).

Diese Vorteile werden auch durch Zusatzanalysen zum Erreichen einer Transfusionsfreiheit von ≥ 24 Wochen bzw. ≥ 48 Wochen über längere Beobachtungszeiträume bestätigt (siehe Abschnitt 4.3.1.3.2.1). Mit zunehmender Beobachtungsdauer stieg der Anteil der Patient:innen mit einer Transfusionsfreiheit von ≥ 24 Wochen in beiden Studienarmen an, blieb jedoch im Luspatercept-Arm durchweg höher als im Epoetin-Arm (Woche 1-36: 60,2 % vs. 36,2 %; Woche 1-48: 67,7 % vs. 39,2 %; Woche 1-EOT: 70,7 % vs. 41,5 %). Und auch der Anteil der Patient:innen mit einer Transfusionsfreiheit von ≥ 48 Wochen verblieb über den gesamten Beobachtungszeitraum von Woche 1-End of Treatment (EOT) im Luspatercept-Arm höher als im Epoetin-Arm (50,4 % vs. 23,1 %).

Das Erreichen einer langfristigen Transfusionsfreiheit stellt eine bedeutende, patientenrelevante Verbesserung in der Behandlung der Niedrigrisiko-MDS dar, die mit eindeutigen medizinisch relevanten sowie für die Patient:innen spürbaren Vorteilen verbunden ist:

- Die Vermeidung von EK-Transfusionen kann das Risiko potenziell schwerwiegender transfusionsbedingter Nebenwirkungen und langfristiger Folgekomplikationen reduzieren. Die möglichen Folgekomplikationen können insbesondere durch eine überschüssige Eisenaufnahme (Vermeidung einer sekundären Häm siderose) bzw. eine hierdurch bedingte Chelattherapie hervorgerufen werden, welche wiederum mit teils schwerwiegenden Nebenwirkungen assoziiert ist.
- Die durch den hohen Zeitaufwand der häufigen EK-Transfusionen bedingte Einschränkung des Soziallebens der Patient:innen kann durch das stärkere Ansprechen auf Luspatercept im Vergleich zu Epoetin alfa weiter reduziert werden. Dies stellt im Alltag der Patient:innen eine spürbare Entlastung dar.
- Die Einsparung von EK-Transfusionen durch das verstärkte Ansprechen auf Luspatercept führt zudem zu einem reduzierten Verbrauch an Blutprodukten. Da es sich bei Blutprodukten um eine begrenzt verfügbare Ressource von freiwilligen Spendern handelt, sollte der Einsatz sorgsam bedacht werden [9].

Weiterhin führte die Behandlung mit Luspatercept gegenüber Epoetin alfa zu einer deutlicheren Verbesserung der Erythropoese. So zeigte sich, neben einer stabilen Steigerung der Hb-Werte gegenüber Baseline mit einem mittleren Anstieg von 2,0 g/dl im Luspatercept-Arm und 1,2 g/dl im Epoetin-Arm, auch ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen (mittlere Differenz [95 %-KI] = 0,78 g/dl [0,56; 1,01]; $p < 0,0001$; siehe Abschnitt 4.3.1.3.2.1).

Bestätigt wird die höhere Wirksamkeit von Luspatercept darüber hinaus auch durch die Ergebnisse zum primären Studienendpunkt, dem Anteil der Patient:innen, die in Woche 1-24 über 12 Wochen keine EK-Transfusionen benötigten und gleichzeitig einen mittleren Anstieg ihrer Hb-Werte um $\geq 1,5$ g/dl erreichten. Einen solchen kombinierten Therapieerfolg aus Transfusionsvermeidung und Verbesserung der Erythropoese konnten im Luspatercept-Arm 65,4 % der Patient:innen und im Epoetin-Arm 29,2 % der Patient:innen erzielen (RR [95 %-KI] = 2,24 [1,67; 3,00]; $p < 0,0001$).

Die Vorteile in Bezug auf die Änderung der Hb-Werte und den primären Endpunkt bilden für Patient:innen im vorliegenden AWG wichtige, klinisch relevante Behandlungsziele ab und unterstreichen somit zusätzlich die Relevanz der gezeigten Effekte zur langfristigen Transfusionsfreiheit von 24 Wochen und 48 Wochen.

Die Patientenrelevanz einer langfristigen Vermeidung von Transfusionen für häufig transfundierte Patient:innen wurde durch den G-BA in vorangegangenen Verfahren der frühen Nutzenbewertung, bspw. dem Nutzenbewertungsverfahren von Luspatercept nach Überschreiten der 30 Millionen Euro Umsatzgrenze in AWG B, bereits bestätigt [5, 10, 11]. Signifi-

kante Effekte bei diesem Endpunkt sind demnach geeignet, um im vorliegenden AWG einen Zusatznutzen zu begründen.

Für Patient:innen mit RS ergibt sich somit für den Endpunkt „Transfusionsfreiheit“ ein **beträchtlicher Zusatznutzen** von Luspatercept gegenüber der zVT.

Ergebnisse für Patient:innen ohne RS

In der Subgruppe der Patient:innen ohne RS zeigte sich in der primären Behandlungsphase beim Anteil der Patient:innen, die eine Transfusionsfreiheit von 24 Wochen erreichten, kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Studienarmen (RR [95 %-KI] = 0,97 [0,61; 1,55]; p = 0,9049). Luspatercept weist bei diesem Endpunkt eine mit dem aktuellen Behandlungsstandard Epoetin alfa vergleichbare Wirksamkeit auf. Auch die Zusatzanalysen zum Endpunkt „Transfusionsfreiheit“ zeigen konsistent zur Hauptanalyse eine gleichwertige Wirksamkeit von Luspatercept und Epoetin alfa.

Für Patient:innen ohne RS ist ein **Zusatznutzen** von Luspatercept beim Endpunkt „Transfusionsfreiheit“ somit **nicht belegt**.

Symptomatik gemäß EORTC QLQ-C30

Die Symptomatik wurde in der Studie COMMANDS anhand des EORTC QLQ-C30 erhoben. Aufgrund zu niedriger Rücklaufquoten des Fragebogens liegen für den Endpunkt jedoch keine geeigneten Daten für die Nutzenbewertung vor. Überdies ergaben sich in den gleichwohl durchgeführten Auswertungen zur mittleren Änderung der Scores in Woche 1-24 in keiner der Symptomskalen des EORTC QLQ-C30 bewertungsrelevante Unterschiede zwischen den Studienarmen.

Ein Zusatznutzen von Luspatercept beim Endpunkt „Symptomatik gemäß EORTC QLQ-C30“ ist daher nicht belegt.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde in der Studie COMMANDS anhand der Fragebögen EORTC QLQ-C30 und FACT-An erhoben.

Lebensqualität gemäß EORTC QLQ-C30

Aufgrund zu niedriger Rücklaufquoten des Fragebogens liegen für diesen Endpunkt keine geeigneten Daten für die Nutzenbewertung vor. Überdies ergaben sich in den gleichwohl durchgeführten Auswertungen zur mittleren Änderung der Scores in Woche 1-24 in keiner der Lebensqualitätsskalen des EORTC QLQ-C30 bewertungsrelevante Unterschiede zwischen den Studienarmen.

Ein Zusatznutzen von Luspatercept beim Endpunkt „Lebensqualität gemäß EORTC QLQ-C30“ ist daher nicht belegt.

Lebensqualität gemäß FACT-An

Beim FACT-An ergaben sich für die Nutzenbewertung hinreichende Rücklaufquoten im Zeitraum von Woche 1-24. Es zeigten sich jedoch in den Auswertungen zur mittleren Änderung der Scores in Woche 1-24 in keiner der zugehörigen Summenskalen und Subskalen bewertungsrelevante Unterschiede zwischen den Studienarmen.

Ein Zusatznutzen von Luspatercept beim Endpunkt „Lebensqualität gemäß FACT-An“ ist daher nicht belegt.

Sicherheit

Bei der Gesamtrate der schweren UE, der SUE und der zum Therapieabbruch führenden UE zeigte sich in Woche 1-24 jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied von Luspatercept gegenüber Epoetin alfa. Schwere UE bzw. SUE traten im Luspatercept-Arm bei 37,9 % bzw. 19,8 % der Patient:innen und im Epoetin-Arm bei 34,6 % bzw. 20,1 % der Patient:innen auf. Zum Therapieabbruch führende UE traten lediglich bei 2,7 % der Patient:innen im Luspatercept-Arm und bei 3,9 % der Patient:innen im Epoetin-Arm auf.

Bei den Auswertungen auf Ebene der SOC und PT zeigten sich in Woche 1-24 lediglich in der Kategorie jeglicher UE statistisch signifikante Unterschiede. Bei den schweren und schwerwiegenden UE ergaben sich in Woche 1-24 auf Ebene der SOC und PT keine Unterschiede zwischen den Studienarmen.

Ein bewertungsrelevanter Unterschied zuungunsten von Luspatercept ergab sich für die SOC „Augenerkrankungen“ (RR [95 %-KI] = 6,03 [2,17; 16,73]; p = 0,0006). Ein bewertungsrelevanter Unterschied zugunsten von Luspatercept ergab sich für den PT „Infektion der oberen Atemwege“ (RR [95 %-KI] = 0,29 [0,10; 0,88]; p = 0,0288) und den PT „Pneumonie“ (RR [95 %-KI] = 0,18 [0,04; 0,84]; p = 0,0289).

Inwieweit ein kausaler Zusammenhang zwischen der Studientherapie und dem Auftreten von Augenerkrankungen, Infektionen der oberen Atemwege oder Pneumonien bestehen könnte, ist unklar, da hierfür jeweils keine medizinische Rationale bekannt ist.

Zusammenfassend zeigen die betrachteten Auswertungen zur Sicherheit von Luspatercept in der Studie COMMANDS keine Unterschiede hinsichtlich der Gesamtraten der UE. Lediglich bei den spezifischen UE auf Ebene der einzelnen SOC und PT ergaben sich statistisch signifikante Unterschiede von Luspatercept gegenüber der zVT. Hier liegt ein Nachteil bei den Augenerkrankungen und jeweils ein Vorteil bei den Infektionen der oberen Atemwege und den Pneumonien vor. Insgesamt wird das Sicherheitsprofil zwischen den beiden Studienarmen auf dieser Basis als ausgeglichen betrachtet.

In der Endpunktkategorie „Sicherheit“ ist ein Zusatznutzen von Luspatercept somit nicht belegt.

Zusammenfassende Bewertung des Zusatznutzens von Luspatercept

MDS sind seltene Erkrankungen des blutbildenden Systems im Knochenmark, bei denen die Hämatopoese gestört ist, sodass zu wenig funktionstüchtige Blutzellen gebildet werden. Aufgrund der ineffektiven Erythropoese tritt bei einem Großteil der Patient:innen als Erstmanifestation eine Anämie auf, die zu einer hohen Krankheitslast und deutlichen Einschränkung der Lebensqualität der Patient:innen führt [2]. Die meisten Patient:innen werden im Verlauf der Erkrankung schnell therapiebedürftig, d. h. sie benötigen aufgrund des progressiven Charakters der Erkrankung EK-Transfusionen und werden meist transfusionsabhängig. Die Transfusionstherapie mit EK kann dabei mit teils schwerwiegenden Nebenwirkungen und langfristigen Folgekomplikationen einhergehen und die Patient:innen zusätzlich belasten.

Luspatercept wirkt gezielt gegen den der Anämie zugrundeliegenden Erythrozyten-Reifungsdefekt und ermöglicht es den Patient:innen eine langfristige Transfusionsfreiheit zu erreichen, eines der zentralen, patientenrelevanten Therapieziele im AWG.

Die Studie COMMANDS ist eine randomisierte kontrollierte Studie, die als RCT gemäß § 5 Absatz 6 des 5. Kapitels der VerFO der Evidenzstufe 1b entspricht. Aufgrund des offenen Studiendesigns weisen zwar, mit Ausnahme der Mortalität, alle Endpunkte in der Studie ein hohes Verzerrungspotenzial auf, dennoch stellen die Ergebnisse der Studie wichtige Evidenz zur Bewertung des Zusatznutzens dar und weisen eine hinreichende Aussagesicherheit auf. Insgesamt wird die Aussagekraft der Studie als geeignet betrachtet, um Aussagen zum Zusatznutzen auf der Stufe eines **Anhaltspunkts** zu treffen.

Da bei der Subgruppenanalyse nach RS-Status beim Endpunkt „Transfusionsfreiheit“, der eines der zentralen, patientenrelevanten Therapieziele im AWG abbildet, eine statistisch signifikante und klinisch relevante Effektmodifikation festgestellt wurde, erfolgt die Bewertung des Zusatznutzens in der vorliegenden Zielpopulation separat für Patient:innen mit und ohne RS.

- Erwachsene Patient:innen mit transfusionsabhängiger Anämie aufgrund von Niedrigrisiko-MDS mit RS, die keine vorausgegangene EPO-basierte Therapie erhalten haben und dafür geeignet sind, **profitieren in einem beträchtlichen Ausmaß** von Luspatercept. Dies ist insbesondere durch folgende Therapieeffekte von Luspatercept begründet:
 - Ein gegenüber der zVT statistisch signifikanter Vorteil im Hinblick auf das Erreichen einer langfristigen Transfusionsfreiheit, der über verschiedene Beobachtungszeiträume hinweg konstant bestätigt wurde
 - Eine durch den statistisch signifikanten Anstieg und die langfristige Stabilisierung der Hb-Werte vermittelte Verbesserung der Erythropoese
 - Ein im Vergleich zur zVT gleichermaßen annehmbares Sicherheitsprofil

- Für erwachsene Patient:innen mit transfusionsabhängiger Anämie aufgrund von Niedrigrisiko-MDS ohne RS, die keine vorausgegangene EPO-basierte Therapie erhalten haben und dafür geeignet sind, zeigt sich ein patientenrelevanter und medizinischer Nutzen von Luspatercept. So weist Luspatercept im Vergleich zur zVT für diese Patient:innen eine **gleichwertige Wirksamkeit und Sicherheit** auf.

In der Gesamtschau zeigt sich durch Luspatercept eine deutliche Verbesserung des therapie-relevanten Nutzens.

Für die Behandlung von erwachsenen Patient:innen mit transfusionsabhängiger Anämie aufgrund von Niedrigrisiko-MDS mit RS, die keine vorausgegangene EPO-basierte Therapie erhalten haben und dafür geeignet sind, ergibt sich auf Basis der Studie COMMANDS ein **Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen** von Luspatercept gegenüber der zVT.

Für erwachsene Patient:innen mit transfusionsabhängiger Anämie aufgrund von Niedrigrisiko-MDS ohne RS, die keine vorausgegangene EPO-basierte Therapie erhalten haben und dafür geeignet sind, ist ein **Zusatznutzen** von Luspatercept gegenüber der zVT **nicht belegt**.

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[®]) zur Behandlung von erwachsenen Patient:innen mit transfusionsabhängiger Anämie aufgrund von MDS mit sehr niedrigem, niedrigem oder intermediärem Risiko (Niedrigrisiko-MDS gemäß International Prognostic Scoring System-revised [IPSS-R]), die keine vorausgegangene Erythropoetin (EPO)-basierte Therapie erhalten haben und dafür geeignet sind (AWG D) [3]. Die Bewertung erfolgt auf Basis von Ergebnissen aus randomisierten kontrollierten Studien (Evidenzstufe 1b gemäß § 5 Absatz 6 des 5. Kapitels der Verfo) hinsichtlich patientenrelevanter Endpunkte aus den Kategorien Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und Sicherheit, gegenüber der von BMS zugrunde gelegten zVT, Epoetin alfa bzw. Epoetin zeta mit einer bedarfsgerechten Transfusionstherapie mit EK in Kombination mit einer Chelattherapie (siehe Modul 3 D).

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 14.03.2024 durch das COMP bestätigt [4]. Das vorliegende Dossier bezieht sich auf eine Indikationserweiterung von Luspatercept, die nach Überschreiten der 30 Millionen Euro Umsatzgrenze zugelassen wurde.

Das gesamte laut aktueller Fachinformation zugelassene AWG von Luspatercept bei MDS umfasst die Behandlung von transfusionsabhängiger Anämie aufgrund von Niedrigrisiko-MDS bei Erwachsenen [3]. Das AWG der Erstzulassung von Luspatercept vom 25.06.2020 zur Behandlung von erwachsenen Patient:innen mit transfusionsabhängiger Anämie aufgrund von Niedrigrisiko-MDS mit RS, die auf eine EPO-basierte Therapie nicht zufriedenstellend angesprochen haben oder dafür nicht geeignet sind, wurde vom G-BA bereits bewertet (AWG B) und wird daher in diesem Dossier nicht betrachtet [5].

Das vorliegende Dossier befasst sich somit ausschließlich mit den folgenden neu hinzugekommenen AWG D und E von Luspatercept:

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

Das vorliegende Modul 4 D bezieht sich ausschließlich auf das AWG D von Luspatercept. Zu AWG E wurde ein separates Modul 4 eingereicht (siehe Modul 4 E).

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 u. a. 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.

Im Anschluss erfolgten eine systematische Literaturrecherche und Studienregistersuche nach Studien, die die definierten Kriterien erfüllten.

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

Selektionskriterien	Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien
1 Patientenpopulation	E1 Erwachsene Patient:innen mit transfusionsabhängiger Anämie aufgrund von MDS, mit sehr niedrigem, niedrigem oder intermediärem Risiko gemäß IPSS-R, die keine vorausgegangene EPO-basierte Therapie erhalten haben und dafür geeignet sind	A1 Population nicht wie in E1 definiert.
2 Intervention	E2 Luspatercept gemäß Fachinformation [3]	A2 Intervention nicht wie in E2 definiert
3 Vergleichstherapie	E3 Epoetin alfa bzw. Epoetin zeta mit einer bedarfsgerechten Transfusionstherapie mit Erythrozytenkonzentraten (EK) in Kombination mit einer Chelationstherapie	A3 Die Vergleichstherapie entspricht nicht der zVT
4 Endpunkte	E4 Mindestens ein patientenrelevanter Endpunkt (Mortalität, Morbidität, Lebensqualität, Sicherheit) wird 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 \geq 24 Wochen	A6 Studiendauer $<$ 24 Wochen
7 Ergebnisdarstellung	E7 Berichterstattung mit ausreichenden Informationen zur Beurteilung von Methodik und Ergebnissen (z. B. Studienbericht, Volltextpublikation in Fachzeitschrift oder ausführliche Ergebnisdarstellung in Studienregister); Publikation in deutscher oder englischer Sprache	A7 Berichterstattung ohne ausreichende Informationen zur Beurteilung von Methodik und Ergebnissen (z. B. Konferenzbeitrag); Meta-Analysen auf Grundlage bereits publizierter Studienergebnisse (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]

Selektionskriterien	Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien
CONSORT: Consolidated Standards of Reporting Trials; EK: Erythrozytenkonzentrat; EPO: Erythropoetin; EU-CTR: EU Clinical Trials Register; ICTRP: International Clinical Trials Registry Platform Search Portal; MDS: Myelodysplastische Syndrome, seit 2022: Myelodysplastische Neoplasien (gemäß WHO-Kriterien); RCT: Randomized Controlled Trial (Randomisierte kontrollierte Studie); zVT: zweckmäßige Vergleichstherapie		

Die Fragestellung der vorliegenden Nutzenbewertung bezieht sich auf das gemäß Zulassungserweiterung neu hinzugekommene AWG D von Luspatercept bei erwachsenen Patient:innen mit transfusionsabhängiger Anämie aufgrund von MDS, mit sehr niedrigem, niedrigem oder intermediärem Risiko, die keine vorausgegangene EPO-basierte Therapie erhalten haben und dafür geeignet sind. Die Selektionskriterien wurden dementsprechend gewählt.

Das Selektionskriterium 1 (Patientenpopulation) definiert die durch die Zulassungserweiterung neu hinzugekommene Patientenpopulation im vorliegenden AWG D von Luspatercept [3]. Die zu untersuchende Intervention (Selektionskriterium 2) ist Luspatercept in der im AWG zugelassenen Darreichungsform und Dosierung [3]. Die erforderliche Vergleichstherapie (Selektionskriterium 3) beschreibt die von BMS zugrunde gelegte zVT gemäß dem Zulassungsstatus und dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse (detaillierte Begründung siehe Modul 3 D, Abschnitt 3.1). Studien müssen mindestens einen patientenrelevanten Endpunkt aus einer der Kategorien Mortalität, Morbidität, Lebensqualität oder Sicherheit enthalten, um für die Nutzenbewertung von Relevanz zu sein (Selektionskriterium 4; vgl. zu patientenrelevanten Endpunkten auch Abschnitt 4.2.5.2.2). Um eine hinreichende Aussagekraft der Ergebnisse sicherzustellen, wurden ausschließlich randomisierte kontrollierte Studien (RCT; 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 wurden (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 in den Datenbanken MEDLINE (inklusive „Epub Ahead of Print, In-Process, In-Data-Review & Other Non-Indexed Citations and Daily and Versions“), 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](http://www.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/anzneimittel-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 in den Studienregistern clinicaltrials.gov, EU Clinical Trials Register (EU-CTR) und dem Suchportal der International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP) entsprechend der in Abschnitt 4.2.1 definierten Fragestellung und den Ein- und Ausschlusskriterien gemäß Abschnitt 4.2.2 durchgeführt. Die Suche wurde in jedem Studienregister einzeln und mit einer jeweils adaptierten Suchstrategie durchgeführt.

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

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

4.2.3.4 Suche auf der Internetseite des G-BA

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

Auf der Internetseite des G-BA werden Dokumente zur frühen Nutzenbewertung nach §35a SGB V veröffentlicht. Diese enthalten teilweise anderweitig nicht veröffentlichte Daten zu Studienmethodik und –ergebnissen². 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.

² Köhler M, Haag S, Biester K, Brockhaus AC, McGauran N, Grouven U, Kölsch H, Seay U, Hörn H, Moritz G, Staack 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

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.

Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben.

Die Internetseite des G-BA wurde nach der Intervention („Luspatercept“), Indikation („Myelodysplastische Syndrome“, „MDS“) sowie den Studiennamen und -nummern („COMMANDS“, „NCT03682536“, „ACE-536-MDS-002“), 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 Rechenschritte. 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 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 Verzerrungspotentials

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

Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Studienebene

In einem ersten Schritt wurde das endpunktübergreifende Verzerrungspotential auf Studienebene 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

In einem zweiten Schritt wurde das Verzerrungspotential auf Endpunktebene gemäß der im Folgenden beschriebenen Vorgehensweise als „hoch“ oder „niedrig“ eingestuft.

Bei einem hohen Verzerrungspotential auf Studienebene ist davon auszugehen, dass auch die Ergebnisse zu allen Endpunkten hoch verzerrt sind, sodass auch auf Endpunktebene eine Einstufung des Verzerrungspotentials als „hoch“ vorgenommen wurde. (In Ausnahmen kann das Verzerrungspotential auf Endpunktebene aber auch trotz hoher Verzerrung auf Studienebene „niedrig“ sein; solche Fälle bedürfen einer entsprechenden Begründung.)

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

- Verblindung der Endpunkterheber:innen
- Umsetzung des Intention to Treat (ITT)-Prinzips
- Ergebnisgesteuerte Berichterstattung
- Sonstige Aspekte

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

Eine detaillierte Bewertung der Verzerrungspotentiale ist in 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

³ Schulz KF, Altman DG, Moher D. CONSORT 2010 statement: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. *BMJ* 2010; 340: c332.

Beobachtungsstudien soll mindestens den Anforderungen des TREND-⁴ bzw. STROBE-Statements⁵ 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 Studie COMMANDS erfolgte anhand der Empfehlungen des Consolidated Standards of Reporting Trials (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 zum Patientenfluss.

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

4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien

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

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

Sofern zur Berechnung von Ergebnissen von Standardverfahren und –software abgewichen wird (insbesondere beim Einsatz spezieller Software oder individueller Programmierung), sind

⁴ Des Jarlais DC, Lyles C, Crepaz N. Improving the reporting quality of nonrandomized evaluations of behavioral and public health interventions: the TREND statement. Am J Publ Health 2004; 94(3): 361-366.

⁵ Von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gøtsche PC, Vandenbroucke JP. The strengthening the reporting of observational studies in epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. Ann Intern Med 2007; 147(8): 573-577.

die Berechnungsschritte und ggf. verwendete Software explizit abzubilden. Insbesondere der Programmcode ist in lesbarer Form anzugeben.

Für die Nutzenbewertung von Luspatercept im neuen AWG D steht mit der Zulassungsstudie COMMANDS 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 aktiv-kontrollierten Studie COMMANDS wurde die Wirksamkeit und Sicherheit von Luspatercept im Vergleich zu Epoetin alfa, jeweils ergänzt durch Best Supportive Care (BSC), zur Behandlung erwachsener Patient:innen mit transfusionsabhängiger Anämie aufgrund von MDS, mit sehr niedrigem, niedrigem oder intermediärem Risiko, die keine vorausgegangene EPO-basierte Therapie erhalten haben und dafür geeignet sind, untersucht. In die Studie eingeschlossene Patient:innen wurden anhand der folgenden Patientenmerkmale, die zu Studienbeginn erhoben wurden, charakterisiert:

- **Demographische Charakteristika**

- Alter
- Geschlecht
- Abstammung
- Größe
- Gewicht
- Body Mass Index (BMI)
- Geografische Region

- **Erkrankungscharakteristika**

- Zeit seit erstmaliger MDS-Diagnose zu Baseline
- Ringsideroblasten (RS)-Status zu Baseline⁶ (RS+, RS–; Stratifizierungsfaktor)
- World Health Organization (WHO)-Klassifikation der MDS (2016) zu Baseline
- International Prognostic Scoring System-Revised (IPSS-R)-Klassifikation zu Baseline (sehr niedrig, niedrig, intermediär; Stratifizierungsfaktor)
- Splicing Factor 3B Subunit 1 (*SF3B1*)-Mutationsstatus zu Baseline

⁶ Definition von RS-positiven Patient:innen gemäß WHO-Kriterien 2016 [7]: Anteil der RS an den erythroiden Vorläuferzellen im Knochenmark ≥ 15 %, unabhängig davon, ob eine *SF3B1*-Mutation vorliegt, oder ≥ 5 %, wenn eine *SF3B1*-Mutation vorliegt.

- Transfusionslast zu Baseline (< 4 EK-Transfusionen/8 Wochen, ≥ 4 EK-Transfusionen/8 Wochen; Stratifizierungsfaktor)⁷
- Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG)-Performance-Status zu Baseline
- **Laborparameter**
 - Hämoglobin (Hb)-Wert zu Baseline
 - Serum-Ferritin (sFerritin)-Wert zu Baseline
 - Serum-EPO (sEPO)-Spiegel zu Baseline (≤ 200 U/l, > 200 U/l; Stratifizierungsfaktor)
 - Nierenfunktion zu Baseline (gemessen als geschätzte [estimated] glomeruläre Filtrationsrate [eGFR])
 - Thrombozytenzahl zu Baseline
 - Absolute Neutrophilenzahl (Absolute Neutrophil Count [ANC]) zu Baseline

4.2.5.2.2 Patientenrelevante Endpunkte

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

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

- **Mortalität**
 - Todesfälle
- **Morbidität**
 - Transfusionsfreiheit
 - Symptomatik gemäß European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality-of-Life Questionnaire Core Module (EORTC QLQ-C30)
- **Gesundheitsbezogene Lebensqualität**
 - Lebensqualität gemäß EORTC QLQ-C30

⁷ Den Einschlusskriterien der Studie COMMANDS entsprechend mussten alle Patient:innen bei der Randomisierung eine Transfusionslast von 2-6 EK-Einheiten bezogen auf die letzten 8 Wochen aufweisen. Die Transfusionslast zu Baseline ist gemäß Statistical Analysis Plan (SAP) definiert als Anzahl der transfundierten EK-Einheiten in den letzten 8 Wochen vor der ersten Dosis der Studienmedikation (bzw. vor der Randomisierung, bei Patient:innen, die – infolge des möglichen 3-Tage-Fensters zwischen Randomisierung und erster Dosis – in den letzten 8 Wochen vor der ersten Dosis keine EK-Transfusionen aufwiesen, sowie bei Patient:innen, die trotz Randomisierung keine Dosis der Studienmedikation erhielten).

- Lebensqualität gemäß Functional Assessment of Cancer Therapy-Anemia (FACT-An)
- **Sicherheit**
 - Unerwünschte Ereignisse (UE), insbesondere schwerwiegende UE (SUE), schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) und zum Therapieabbruch führende UE, einschließlich einer Differenzierung nach Systemorganklasse (SOC) und Preferred Term (PT) gemäß Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA)

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

Mortalität

Patientenrelevanz

Vom vorliegenden AWG D sind Patient:innen mit transfusionsabhängiger Anämie aufgrund von Niedrigrisiko-MDS, die keine vorausgegangene EPO-basierte Therapie erhalten haben und dafür geeignet sind, umfasst. Im Gegensatz zu fortgeschrittenen Stadien (Hochrisiko-MDS) haben Patient:innen mit Niedrigrisiko-MDS eine mediane Überlebenswahrscheinlichkeit von 3-9 Jahren und kein akutes Risiko einer Progression in eine akute myeloische Leukämie (AML) [13]. Daher ist bei Patient:innen mit Niedrigrisiko-MDS das primäre Therapieziel die Behandlung der Zytopenie(n), vorrangig der Anämie, um EK-Transfusionen soweit möglich zu vermeiden und so die damit verbundenen schwerwiegenden Folgekomplikationen sowie die Beeinträchtigung der Lebensqualität zu reduzieren [2, 14, 15]. Nichtsdestotrotz ist die Mortalität entsprechend § 2 Satz 3 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) grundsätzlich ein patientenrelevanter Endpunkt [16].

Validität und Operationalisierung

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

Operationalisiert wird die Mortalität im vorliegenden Dossier anhand des Anteils der Todesfälle (unabhängig von der Todesursache) im Zeitraum von Woche 1-24. Als Behandlungseffekt wird das unter Berücksichtigung der Stratifizierungsfaktoren mittels Mantel-Haenszel-Methode geschätzte relative Risiko betrachtet.

Ergänzend wird das Gesamtüberleben über den gesamten Beobachtungszeitraum dargestellt (vgl. Abschnitt 4.2.5.4).

Morbidität

Transfusionsfreiheit

Patientenrelevanz

Neben der Behandlung mit Erythropoese-stimulierenden Agenzien (ESA) ist ein zentraler Bestandteil der Therapie einer symptomatischen Anämie die supportive Behandlung mit EK-Transfusionen, welche in Abhängigkeit vom klinischen Zustand (dynamisch bestimmt durch Symptome, Alter, Erkrankungsstadium, individuelle Patientenbiologie, Komorbiditäten) der Patient:innen verabreicht werden [2]. Die Transfusionstherapie ist zwar notwendig, um die Anämie-Symptome temporär zu vermeiden, birgt aber das Risiko teils schwerwiegender Folgekomplikationen. Die supportive Behandlung mit EK-Transfusionen ist zudem lediglich transient wirksam, weil die Hb-Werte infolge einer EK-Transfusion nach einem initialen Anstieg schnell wieder absinken und dadurch keine stabile Linderung der Anämie oder Verbesserung der Symptomatik und Lebensqualität erreicht werden kann. Außerdem geht die Transfusionstherapie mit erheblichen psychosozialen und zeitlichen Belastungen für Patient:innen einher und stellt nur eine unzureichende therapeutische Maßnahme dar:

- Die Transfusionsabhängigkeit ist ein negativer Prognosefaktor für das Gesamtüberleben. Demgegenüber hat sich gezeigt, dass das Erreichen einer Transfusionsunabhängigkeit mit einem verbesserten Gesamtüberleben assoziiert ist [17-23].
- Jede EK-Transfusion ist mit dem Risiko für eine Reihe von akut und verzögert auftretenden Nebenwirkungen, wie allergischen Reaktionen (Ausschlag, anaphylaktischer Schock) und Folgekomplikationen, beispielsweise der Ausbildung von Alloantikörpern, verbunden [17, 24]. Zudem besteht trotz intensiver Überwachung auch in Deutschland ein latentes Restrisiko für transfusionsbedingte virale (z. B. mit dem Humanen Immundefizienz-Virus [HIV], Hepatitis B, C oder E) und bakterielle (z. B. mit *Staphylococcus aureus*) Infektionen [24, 25]. Für Patient:innen bedeuten diese Infektionsrisiken zusätzliche Einschränkungen ihres allgemeinen Befindens und Gesundheitszustandes [25]. Das Risiko für Nebenwirkungen und Komplikationen ist bei MDS-Patient:innen aufgrund der häufigeren Exposition sowie aufgrund von Komorbiditäten, des fortgeschrittenen Alters, eingeschränkter Immunfunktion und Neutropenie besonders hoch [17]. Dauerhafte EK-Transfusionen können außerdem zu einer sekundären Eisenüberladung (sekundäre Häm siderose) und toxischen Ablagerungen in verschiedenen Organen führen, die Organschäden oder Organversagen nach sich ziehen und sogar zum Tod führen können [14, 26, 27]. Eine Eisenüberladung führt dabei zu Einschränkungen des Gesundheitszustandes und der Lebensqualität der Patient:innen und geht zudem mit einer Verschlechterung der Überlebensprognose einher [20, 22, 28, 29].

- Die Gefahr einer transfusionsbedingten sekundären Häm siderose kann im weiteren Verlauf der Erkrankung eine zusätzliche Therapie mit Eisenchelatoren erfordern, um Eisenablagerungen in den Organen entgegenzuwirken, das Eisengleichgewicht aufrecht zu erhalten und Organschäden vorzubeugen. Die Anwendung von Eisenchelatoren geht mit einem erheblichen zeitlichen Aufwand für die Patient:innen einher und ist auch selbst mit dem Risiko von zum Teil schwerwiegenden Nebenwirkungen verbunden, die zu einer schlechten Therapieadhärenz und somit zu einem beeinträchtigten Therapieansprechen führen können. Eine Eisenchelattherapie kann die Lebensqualität der Patient:innen somit negativ beeinflussen [27, 30, 31].
- Weiterhin vermag die Transfusionstherapie mit EK keine anhaltende, stabile Korrektur der Hb-Werte und somit keine andauernde Linderung der Anämie-Symptomatik zu erreichen (transienter Effekt). Die Schwankungen der Hb-Werte sind mit dem Risiko von Anämie-Symptomen (z. B. Fatigue) und Anämie-bedingten Schäden (bspw. Verschlechterung von Komorbiditäten und des Gesundheitszustands) verbunden und sind für Patient:innen in entsprechenden Energieniveaus spürbar, welche sich auf den Allgemeinzustand und die Lebensqualität auswirken [23, 32, 33].
- Eine Transfusionstherapie geht insgesamt mit diversen psychosozialen Belastungen und einem erheblichen Zeitaufwand einher, der die Teilnahme von MDS-Patient:innen an sozialen Aktivitäten stark einschränken kann. Zudem sind MDS-Patient:innen aufgrund ihres erhöhten Erkrankungsalters und vorliegenden Komorbiditäten häufig auf die Hilfe anderer Personen angewiesen – sowohl um die regelmäßigen Transfusionstermine wahrnehmen zu können, als auch bei der Ausübung alltäglicher Aktivitäten. Dadurch wird die Autonomie und Lebensqualität der Patient:innen erheblich eingeschränkt [17, 33-35]. Die Symptome der Anämie, die zeitliche Belastung der Therapie sowie die Einschränkung der Autonomie können sich negativ auf das Wohlbefinden der Patient:innen auswirken und spiegeln sich deutlich in Erhebungen zur Lebensqualität von MDS-Patient:innen wieder [23, 35-37]. Hinzu kommen MDS-assozierte Ängste (z. B. bezüglich Risiken der Transfusionstherapie mit Fremdblut), Depressionen, Schlaf- und Konzentrationsstörungen, die weitere psychosoziale und emotionale Belastungen darstellen [17, 32, 35-39]. Angesichts des chronischen Krankheitsverlaufs stellt die regelmäßige Transfusionstherapie damit eine immer größer werdende Belastung für die Betroffenen dar.

Somit ist das Erreichen einer Transfusionsfreiheit – insbesondere vor dem chronischen Hintergrund der Erkrankung – langfristig eines der zentralen, patientenrelevanten Ziele der Therapie bei Niedrigrisiko-MDS und wird für die Bemessung des Therapieerfolgs in klinischen Studien empfohlen [14, 15, 40].

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

Substitutionsbehandlung mit EK zu prüfen [9, 41]. Diese Handlungsanweisungen betonen die äußerste Relevanz der Vermeidung und Verminderung von EK-Transfusionen.

Im Rahmen der Nutzenbewertung von Luspatercept als Orphan Drug (D-561) wurde während der mündlichen Anhörung die Patientenrelevanz der Transfusionsfreiheit thematisiert. Führende klinische Experten im AWG sind sich einig, dass eine Transfusionsfreiheit – unabhängig von anderen Faktoren der Erkrankung – einen großen Gewinn für die Lebensqualität bedeutet [42]. Dabei wird ein transfusionsfreier Zeitraum von 24 Wochen als „klinisch absolut effektiver und [für MDS-Patient:innen] spürbarer Effekt“ betrachtet [42].

Dementsprechend stellte der G-BA im Rahmen des Nutzenbewertungsverfahrens zu Luspatercept als Orphan Drug bzw. nach Überschreiten der 30 Millionen Euro Umsatzgrenze fest, dass die Transfusionsfreiheit von 24 Wochen einen patientenrelevanten Endpunkt im vorliegenden AWG der Niedrigrisiko-MDS darstellen kann [5, 6]. Konsistent dazu hat der G-BA in weiteren Nutzenbewertungsverfahren zu den Wirkstoffen Pegcetacoplan (D-770), Glasdegib (D-565) und Venetoclax (D-696) eine langfristige bzw. nachhaltige Vermeidung von Transfusionen als patientenrelevantes Therapieziel für häufig transfundierte Patient:innen anerkannt, wenn dadurch eine Kontrolle der Anämie und von Anämie-bedingten Symptomen bei gleichzeitigem Verzicht auf Transfusionen erreicht wird [10, 11, 43]. Hierbei wurden 24 Wochen als ein geeigneter Zeitraum zum Nachweis der langfristigen bzw. nachhaltigen Vermeidung von Transfusionen anerkannt.

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

Validität und Operationalisierung

Das Erreichen einer Transfusionsfreiheit ist ein etablierter Endpunkt im AWG der Niedrigrisiko-MDS, der seit der ersten Veröffentlichung der International Working Group (IWG) zur Bemessung klinisch relevanter Therapieerfolge ein fester Bestandteil dieser Ansprechkriterien ist [15, 40, 44]. Auch im Rahmen von Zulassungsverfahren wurde dieser Endpunkt seitens der EMA bereits zur Bewertung des medizinischen Nutzens herangezogen [45]. Der Endpunkt Transfusionsfreiheit wird somit als valide und geeignet zur Ableitung eines Zusatznutzens eingestuft.

Die Auswertung der Transfusionsfreiheit basiert auf dem Behandlungszeitraum in Woche 1-24 und bezieht sich auf den Anteil der Patient:innen, die über die gesamte Dauer von 24 Wochen keine Transfusionen erhalten haben. Der zugrunde gelegte Beobachtungszeitraum umfasst den Behandlungszeitraum ab dem Tag nach der ersten Dosis bis einschließlich Tag 169 bzw. bis zur End of Treatment (EOT)-Visite (Visite infolge der Entscheidung, die Behandlung zu beenden), dem Beginn einer MDS-Folgetherapie oder dem Studienabbruch/Tod, je nachdem, welches Ereignis zuerst eintrat. Um als Responder zu zählen, mussten Patient:innen in diesem Beobachtungszeitraum ein transfusionsfreies Intervall von 168 Tagen aufweisen. Als Schätzer

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

Darüber hinaus wurden eine Sensitivitätsanalyse zum Anteil der Patient:innen mit einer Transfusionsfreiheit von 24 Wochen in Woche 1-24 (bei der Patient:innen mit einem Therapieabbruch vor Tag 169, die bis zu diesem Zeitpunkt keine dokumentierten Transfusionen erhalten haben, als Responder gezählt wurden), Analysen zur Transfusionsfreiheit von jeweils ≥ 24 Wochen und ≥ 48 Wochen bis zu späteren Zeitpunkten der Studie, eine Analyse zur längsten Dauer einer Transfusionsfreiheit von ≥ 24 Wochen, zur mittleren Änderung der Hb-Werte sowie zur Transfusionsfreiheit von 12 Wochen mit gleichzeitigem mittleren Hb-Anstieg um $\geq 1,5$ g/dl durchgeführt. Diese Analysen sind in Abschnitt 4.2.5.4 näher beschrieben.

Symptomatik gemäß EORTC QLQ-C30

Patientenrelevanz

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

Validität und Operationalisierung

Der EORTC QLQ-C30 ist ein validierter und etablierter Fragebogen zur Erhebung der Symptomatik und Lebensqualität von Patient:innen mit onkologischen Erkrankungen und ist somit auch für Patient:innen mit Niedrigrisiko-MDS geeignet. Dies wurde bereits mehrfach in klinischen Studien mit Patient:innen mit behandlungsbedürftiger MDS bestätigt [46]. Vom G-BA wurde der EORTC QLQ-C30-Fragebogen bereits in mehreren Nutzenbewertungsverfahren anerkannt, seine Validität wurde zudem im Beratungsgespräch zu Luspatercept bestätigt [6, 47-50].

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

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

- finanzielle Schwierigkeiten (1 Item)

Die Bewertung der einzelnen Items erfolgt durch die Patient:innen selbst jeweils auf einer 4-Punkte-Likert-Skala. Entsprechend den Auswertungskonventionen des Handbuchs wird für jede Skala zunächst ein Rohwert entsprechend dem Mittelwert der zugehörigen Items gebildet, und dieser anschließend in einen standardisierten Skalenwert von 0-100 transformiert. Höhere Werte entsprechen einer stärkeren Symptomatik [51].

Bei transfusionsabhängigen MDS-Patient:innen sind im Behandlungsverlauf aufgrund der kurzfristigen Auswirkungen von EK-Transfusionen Schwankungen in der Symptomlast und Lebensqualität zu erwarten. Aus diesem Grund wird für die Nutzenbewertung anstelle einer punktuellen Veränderung der Symptomatik/Lebensqualität zu einer bestimmten Visite die mittlere Veränderung der Symptomatik/Lebensqualität über alle Visiten im betrachteten Behandlungszeitraum als maßgeblich betrachtet.

Die Auswertung erfolgte als Mixed Model for Repeated Measures (MMRM)-Analyse hinsichtlich der Veränderung der jeweils betrachteten Scores bei den Visiten in Woche 1-24 gegenüber dem Ausgangswert. Zur Quantifizierung des Behandlungseffektes wird der adjustierte Modellschätzer der Mittelwertdifferenz sowie die hieraus abgeleitete standardisierte Mittelwertdifferenz (SMD) in Form von Hedges' g dargestellt.

Um die mittleren Scores darüber hinaus im zeitlichen Verlauf abzubilden, erfolgt zudem eine graphische Darstellung der arithmetischen Mittelwerte pro Behandlungsarm und Visite (Line-Plot).

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Die Lebensqualität in der Studie COMMANDS wurde mithilfe des EORTC QLQ-C30, des FACT-An und des QUALMS-P erhoben.

Auf eine Darstellung des QUALMS-P wird im vorliegenden Dossier jedoch verzichtet, da dieser Fragebogen im Beratungsgespräch mit dem G-BA als nicht valide eingestuft wurde [52]. Für die Nutzenbewertung von Luspatercept ist der Fragebogen somit nicht relevant. Des Weiteren ist zu beachten, dass der QUALMS-P in der Studie COMMANDS – u. a. aufgrund fehlender Übersetzungen für die Sprachen in mehreren teilnehmenden Ländern – ohnehin nur von einer geringen Anzahl an Patient:innen ausgefüllt wurde (Rücklaufquoten deutlich unter 50 %; siehe Anhang 4-G).

Die Patientenrelevanz, Validität und Operationalisierung der anderen beiden Fragebögen werden im Folgenden erläutert.

Patientenrelevanz

Die Erhebung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität mittels hinreichend validierter Fragebögen ist grundsätzlich ein patientenrelevanter Endpunkt, da er die für die Patient:innen spürbaren Auswirkungen der Erkrankung und der Therapie direkt abbildet.

Lebensqualität gemäß EORTC QLQ-C30

Validität und Operationalisierung

Der EORTC QLQ-C30 ist ein validierter und etablierter Fragebogen zur Erhebung der Symptomatik und Lebensqualität von Patient:innen mit onkologischen Erkrankungen und ist als solcher auch für Patient:innen mit Niedrigrisiko-MDS geeignet (vgl. obigen Abschnitt zur Symptomatik). Dieser generische Fragebogen wurde auch vom G-BA in mehreren Nutzenbewertungsverfahren, u. a. dem von Luspatercept als Orphan Drug bzw. nach Überschreiten der 30 Millionen Euro Umsatzgrenze, als valide und geeignet anerkannt [5, 6, 47-50].

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

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

Die Bewertung der einzelnen Items erfolgt durch die Patient:innen selbst jeweils auf einer 4-Punkte-Likert-Skala (bzw. einer 7-Punkte-Likert-Skala beim globalen Gesundheitsstatus). Entsprechend den Auswertungskonventionen des Handbuchs und analog zu den Symptomskalen wird für jede Skala zunächst ein Rohwert entsprechend dem Mittelwert der zugehörigen Items gebildet, und dieser anschließend in einen standardisierten Skalenwert von 0-100 transformiert. Höhere Werte bedeuten eine bessere Lebensqualität [51].

Die Auswertung der Lebensqualitätsskalen des EORTC QLQ-C30 erfolgte vollständig analog zur Auswertung der Symptomskalen.

Lebensqualität gemäß FACT-An

Validität und Operationalisierung

Der FACT-An Fragebogen ist ein validiertes und etabliertes Instrument zur Erhebung der Lebensqualität von Patient:innen mit onkologischen Erkrankungen. Neben den allgemeinen Einschränkungen der gesundheitsbezogenen Lebensqualität evaluiert der FACT-An Fragebogen auch die mit Fatigue und Anämie verbundene Beeinträchtigung der Lebensqualität bei Patient:innen mit onkologischen Erkrankungen [53-55].

Der FACT-An Fragebogen wurde bereits in klinischen Studien mit MDS-Patient:innen zur Bewertung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität herangezogen [56-58]. In prospektiven

Beobachtungsstudien konnte die Relevanz wesentlicher Aspekte des FACT-An für Patient:innen mit transfusionsbedürftiger Anämie aufgrund von MDS gezeigt und gute psychometrische Eigenschaften nachgewiesen werden [53, 59-61]. Es wurde für die interne Konsistenz ein Cronbachsches alpha von 0,94-0,96 und für die Test-Retest-Reliabilität ein Koeffizient $r = 0,86-0,87$ festgestellt. Weiterhin wurden für die Beurteilung der Konstruktvalidität Zusammenhänge mit anderen Instrumenten ermittelt. Für vergleichbare Instrumente, wie der POMS (Profile of Mood States) Fatigue Scale ($r = 0,77$), der POMS Vigor Scale ($r = 0,65$) und der Piper Fatigue Scale ($r = -0,75$) zeigen sich hohe Korrelationen, während für nicht vergleichbare Instrumente, wie der Marlowe-Crowne-Social Desirability Scale Short Form keine Korrelation festgestellt wurde ($r = -0,06$). Bezüglich der Änderungssensitivität zeigen sich signifikante Unterschiede im FACT-An für unterschiedliche Hb-Werte, den ECOG-Performance Status sowie den Karnofsky-Index.

Patient:innen im vorliegenden AWG von Luspatercept leiden unter Zytopenie(n) – hauptsächlich der Anämie infolge einer ineffektiven Erythropoese. Das Kernsymptom der Anämie, die Fatigue, beeinträchtigt MDS-Patient:innen stark in ihrer Lebensqualität und Leistungsfähigkeit [62]. Der FACT-An Fragebogen wurde ursprünglich entwickelt, um die Fatigue bei Patient:innen mit Anämie zu bewerten und ist damit ein geeignetes Instrument, um die Lebensqualität von MDS-Patient:innen abzubilden. Ebenso ist eine gute Übertragbarkeit der Validierungsergebnisse des FACT-An auf die vorliegende Indikation von Luspatercept gegeben. Dies wurde auch durch den G-BA im Beratungsgespräch zu Luspatercept bestätigt, der den FACT-An Fragebogen prinzipiell als reliables und valides Instrument bei Patient:innen mit onkologischen Erkrankungen zur Erhebung patientenrelevanter Endpunkte im Rahmen der frühen Nutzenbewertung sieht [52].

Der FACT-An Fragebogen umfasst insgesamt 47 Items, die durch die Patient:innen jeweils auf einer 5-Punkte-Likert-Skala von 0 („überhaupt nicht“) bis 4 („sehr“) bewertet werden. Der Fragebogen ist modular aufgebaut und gliedert sich in einen 27 Fragen umfassenden generischen Kern (FACT-G), bestehend aus den Subskalen physisches Wohlbefinden (PWB), soziales/familiäres Wohlbefinden (SWB), emotionales Wohlbefinden (EWB) und funktionelles Wohlbefinden (FWB), und einer 20 Fragen umfassenden Anämie-Subskala, die aus den 13 Fragen der Fatigue-spezifischen Subskala und weiteren 7 nicht Fatigue-spezifischen Fragen besteht. Die Gesamtscores des FACT-An und des FACT-G werden als Summenscores aus den zugehörigen Subskalen berechnet (vgl. Tabelle 4-3). Ein höherer Wert entspricht sowohl bei den Subskalen als auch bei den Summenscores einer besseren Lebensqualität.

Tabelle 4-3: Übersicht der erhobenen Skalen/Subskalen und ihrer Zusammensetzung für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität gemessen anhand des FACT-An

Domäne/Summenscore	Zusammensetzung	Spanne
FACT-An-Gesamtscore	FACT-G + Anämie-Subskala	0-188
FACT-G-Gesamtscore	PWB + SWB + EWB + FWB	0-108
PWB	7 Items	0-28
SWB	7 Items	0-28
EWB	6 Items	0-24
FWB	7 Items	0-28
Anämie-Subskala	Fatigue-Subskala + 7 Items ^a	0-80
Fatigue-spezifische Subskala	13 Items	0-52

a: Items zu nicht Fatigue-bezogenen Anämiesymptomen
 EWB: Emotionales Wohlbefinden; FACT-An: Functional Assessment of Cancer Therapy Anemia; FWB: Funktionelles Wohlbefinden; PWB: Physisches Wohlbefinden; SWB: Soziales/familiäres Wohlbefinden

Die Auswertung des FACT-An erfolgte vollständig analog zur Auswertung des EORTC QLQ-C30.

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 (SUE) weitgehend objektiv erfasst werden kann und als valide einzustufen ist. Die Operationalisierung der UE in der Studie COMMANDS beinhaltet alle UE, die ab dem Tag der ersten Dosis der Studienmedikation (Therapiebeginn) bis 42 Tage nach der letzten Dosis auftraten, sowie alle bekannten SUE, die zu einem späteren Zeitpunkt auftraten und im Verdacht stehen, kausal mit der Studienmedikation zusammenzuhängen. Die Erfassung der UE in der eingeschlossenen Studie folgte 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 MedDRA Version 25.1 bzw. 26.0 vorgenommen (abhängig vom Datenschnitt). Der Schweregrad der UE wurde nach den Common Terminology Criteria of Adverse Events (CTCAE) in der Version 4.03 des National Cancer Institute (NCI)

klassifiziert. UE, deren Schweregrad durch die CTCAE-Klassifizierung nicht definiert war, wurden durch den Prüfarzt bzw. die Prüfarztin anhand einer 5-Punkte-Skala bewertet (Grad 1: mild; Grad 2: moderat; Grad 3: schwer; Grad 4: lebensbedrohlich; Grad 5: tödlich).

Als SUE wurden alle Ereignisse berücksichtigt, die

- tödlich verliefen,
- lebensbedrohlich waren,
- eine Hospitalisierung erforderlich machten oder zur Verlängerung eines bestehenden stationären Aufenthalts führten,
- in anhaltenden 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 entsprechender Ereignisse nötig machten.

Gemäß den Vorgaben des G-BA sind im Rahmen der Nutzenbewertung Analysen der UE ohne Berücksichtigung von Ereignissen, die auf die Grunderkrankung zurückzuführen sind, vorzulegen. Entsprechend dieser Vorgabe wurden bei der Analyse der UE-Hauptkategorien für die Nutzenbewertung alle Ereignisse mit dem PT „myelodysplastisches Syndrom“ ausgeschlossen. Weitere PTs, bei denen mit hinreichender Sicherheit davon ausgegangen werden kann, dass sie auf die Grunderkrankung zurückzuführen waren, wurden in der Datenbank nicht identifiziert.

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

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

Die Auswertung für das Dossier erfolgte jeweils anhand des Anteils der Patient:innen mit einem entsprechenden UE in Woche 1-24. Als Behandlungseffekt wird das unter Berücksichtigung der Stratifizierungsfaktoren mittels Mantel-Haenszel-Methode geschätzte relative Risiko betrachtet.

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

nisse bei mindestens 5 % der Patient:innen oder mindestens 10 Patient:innen in einem Behandlungsarm auftraten.

Darüber hinaus werden im vorliegenden Dossier u. a. UE von besonderem Interesse (UESI) und die Zeit bis zur Progression in eine AML betrachtet. Details hierzu finden sich in Abschnitt 4.2.5.4.

4.2.5.2.3 Verwendete statistische Methoden

Stratifizierungsfaktoren der Analyse

Die Randomisierung der Studie COMMANDS wurde nach der Transfusionslast in den letzten 8 Wochen vor Randomisierung (≥ 4 EK-Einheiten/8 Wochen vs. < 4 EK-Einheiten/8 Wochen), dem RS-Status zu Baseline (RS+ vs. RS-) und dem sEPO-Spiegel zu Baseline (≤ 200 U/l vs. > 200 U/l) stratifiziert (basierend auf den Angaben im IRT [Integrated Response Technology]-System)⁸. Als Stratifizierungsfaktoren für die Analyse wurden in der Studie die folgenden 3 Merkmale berücksichtigt:

- Transfusionslast zu Baseline (gemäß Case Report Form [CRF]):
 - ≥ 4 EK-Einheiten/8 Wochen
 - < 4 EK-Einheiten/8 Wochen
- RS-Status zu Baseline (gemäß CRF):
 - RS+
 - RS-
- sEPO-Spiegel zu Baseline (gemäß CRF):
 - ≤ 200 U/l
 - > 200 U/l

Den Einschlusskriterien entsprechend mussten alle Patient:innen bei der Randomisierung eine Transfusionslast von 2-6 EK-Einheiten bezogen auf die letzten 8 Wochen aufweisen. Die Transfusionslast zu Baseline ist gemäß SAP definiert als Anzahl der transfundierten EK-Einheiten in den letzten 8 Wochen vor der ersten Dosis der Studienmedikation (bzw. vor der Randomisierung, bei Patient:innen, die – infolge des möglichen 3-Tage-Fensters zwischen Randomisierung und erster Dosis – in den letzten 8 Wochen vor der ersten Dosis keine EK-Transfusionen mehr aufwiesen, sowie bei Patient:innen, die trotz Randomisierung keine Dosis der Studienmedikation erhielten). Da bei einem Patienten bzw. einer Patientin der RS-Status zu Baseline nicht bekannt war, wurde dieser Patient bzw. diese Patientin aus den Berechnungen aller stratifizierten Effektmaße ausgeschlossen.

⁸ Die Baseline-Werte des RS-Status und des sEPO-Spiegels entsprechen hier den im Screening bestimmten Werten (nach dem Screening war vor Therapiebeginn keine weitere Bestimmung des RS-Status und sEPO-Spiegels mehr vorgesehen).

Analysen mit binären Messwerten

Für dichotome Endpunkte wird im Dossier der absolute und prozentuale Anteil der Patient:innen mit einem Ansprechen bzw. einem Ereignis pro Studienarm berichtet. Als Behandlungseffekt wird der Mantel-Haenszel-Schätzer des relativen Risikos (RR) mit Adjustierung für die Stratifizierungsfaktoren verwendet. Der zugehörige p-Wert wurde mittels Normal-Approximation bestimmt. Zusätzlich werden die Mantel-Haenszel-Schätzer des Odds Ratios (OR) und der Risikodifferenz (RD) dargestellt.

Ereigniszeitanalysen

Ereigniszeitanalysen wurden anhand eines stratifizierten Cox-Regressionsmodells und eines stratifizierten Log-Rank-Tests durchgeführt. Zur Quantifizierung des Behandlungseffekts wird das Hazard Ratio (HR) aus dem Cox-Regressionsmodell herangezogen. Zusätzlich werden Ereigniszeitkurven gemäß Kaplan-Meier-Methode dargestellt und die entsprechende mediane Zeit bis zum Ereignis pro Studienarm berichtet.

Analysen mit stetigen Messwerten

Stetige Endpunkte wurden im vorliegenden Dossier anhand der mittleren Änderung im Vergleich zu Baseline entweder mittels ANCOVA (Analysis of Covariance) oder mittels MMRM ausgewertet. Details hierzu sind nachfolgend beschrieben.

ANCOVA

ANCOVA wurde im vorliegenden Dossier für die Auswertung der Hb-Werte herangezogen. Als abhängige Variable zugrunde gelegt wurde hierbei die Änderung im interessierenden Zeitraum gegenüber dem Baseline-Wert (wobei für den interessierenden Zeitraum der patientenindividuelle Mittelwert der jeweiligen Messungen herangezogen wurde). Als unabhängige Variablen einbezogen, wurden der Baseline-Wert und die Stratifizierungsfaktoren. Die Ergebnisse der Auswertung werden anhand der Modellschätzer der mittleren Änderung (pro Behandlungsarm) und der mittleren Differenz berichtet. Darüber hinaus wird die standardisierte Mittelwertdifferenz in Form von Hedges' g angegeben (berechnet aus dem Modellschätzer der mittleren Differenz).

Mixed Model for Repeated Measures (MMRM)

Die Analyse mittels MMRM wurde im vorliegenden Dossier für die Auswertung der mittleren Änderung der patientenberichteten Symptom- und Lebensqualitätsskalen in Woche 1-24 herangezogen. Da bei transfusionsabhängigen MDS-Patient:innen im Behandlungsverlauf aufgrund der kurzfristigen Auswirkungen von EK-Transfusionen Schwankungen in der Symptomlast und Lebensqualität zu erwarten sind, wurde diese Auswertung, der der gesamten Beobachtungszeitraum von Woche 1-24 zugrunde liegt, als maßgeblich betrachtet und gegenüber einer Auswertung auf Basis einer einzelnen Visite vorgezogen.

Berücksichtigt wurden bei der MMRM-Analyse zur mittleren Änderung in Woche 1-24 alle Dosisvisiten bis einschließlich Woche 25, sofern diese innerhalb eines Zeitraums bis einschließlich Tag 171 erfolgten (also bis zum Ende des planmäßigen Visitenfensters für die Dosisvisite zu Woche 25). In Anbetracht deutlich abfallender Rücklaufquoten, die bei beiden

betrachteten Fragebögen bereits im Laufe von Woche 1-24 unter die Marke von 70 % sanken (vgl. Abschnitt 4.3.1.3.1.3 bis 4.3.1.3.1.5), wurde auf etwaige Zusatzanalysen unter Berücksichtigung eines längeren Beobachtungszeitraums verzichtet.

Als abhängige Variable wurde im MMRM die Änderung des jeweils betrachteten Scores bei den interessierenden Visiten gegenüber dem entsprechenden Baseline-Score zugrunde gelegt. Als unabhängige Variablen („fixed effects“) einbezogen wurden der Baseline-Score, der Behandlungsarm, die Visite, die Interaktion Baseline-Score*Visite, die Interaktion Behandlungsarm*Visite und die Stratifizierungsfaktoren. Die Visite wurde als wiederholte Messung („repeated effect“) definiert.

Die Ergebnisse der Auswertung werden anhand der adjustierten Modellschätzer der mittleren Änderung (pro Behandlungsarm) und der mittleren Differenz zwischen den Behandlungsarmen berichtet. Darüber hinaus wird die standardisierte Mittelwertdifferenz in Form von Hedges' g angegeben (berechnet aus dem Modellschätzer der mittleren Differenz). Damit ein statistisch signifikanter Effekt mit hinreichender Sicherheit als mindestens „klein“ angesehen werden kann, wird erwartet, dass das 95 %-KI von Hedges' g vollständig außerhalb des Irrelevanzbereichs von $-0,2$ bis $0,2$ liegt [12].

Analysepopulationen

Im vorliegenden Dossier wurden die folgenden im SAP der Studie COMMANDS definierten Analysepopulationen betrachtet:

- ITT-Population: Diese Population umfasst alle randomisierten Patient:innen mit 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-Evaluable-Population: Diese Population umfasst alle randomisierten Patient:innen, für die zu Baseline und zu mindestens einem Zeitpunkt nach Therapiebeginn eine Bewertung der Lebensqualität bzw. Symptomatik (d. h. ein ausgefüllter patientenberichteter Fragebogen) vorlag. Es wird für jeden Fragebogen in der Studie eine eigene HRQoL-Evaluable-Population bestimmt.

Die im Ergebnisteil präsentierten Auswertungen zu Patientencharakteristika, Mortalität und Morbidität (mit Ausnahme der patientenberichteten Symptomatik) basieren auf der ITT-Population. Für die patientenberichteten Endpunkte zur Symptomatik und Lebensqualität wurde dagegen die HRQoL-Evaluable-Population verwendet. Die Safety-Population wurde bei allen Analysen zu UE zugrunde gelegt.

Datenbasis

Basis für die Ergebnisse im vorliegenden Dossier bilden die folgenden beiden Datenschnitte:

- Datenschnitt der primären Analyse vom 31. März 2023 (Datenbankschluss 23. Mai 2023):
Hierbei handelt es sich um den für die primäre Analyse präspezifizierten Datenschnitt, der erfolgte, nachdem alle Patient:innen die primäre Behandlungsphase von 24 Wochen vollendet oder zuvor abgebrochen hatten.
- Follow-up Datenschnitt vom 22. September 2023 (Datenbankschluss 21. November 2023):
Hierbei handelt es sich um einen *ad-hoc* Follow-up Datenschnitt, der durchgeführt wurde, um Daten einen längeren Zeitraum zur Verfügung zu stellen. Der Datenschnitt erfolgte, nachdem alle Patient:innen eine Behandlungsdauer von 48 Wochen vollendet oder die Behandlung zuvor abgebrochen hatten, und stellt den neuesten verfügbaren Datenschnitt dar.

In der Studie COMMANDS konnten Patient:innen gemäß Studienprotokoll nach Woche 1-24 ausschließlich dann weiter behandelt werden, wenn sie gemäß bestimmter Kriterien von der Studientherapie profitierten (vgl. Angaben zum Studiendesign in Abschnitt 4.3.1.2.1).

Da durch die spezifischen Kriterien zur Weiterbehandlung im Zeitraum nach Woche 1-24 bei Endpunkten, für die nach Therapieende keine langfristige Nachbeobachtung erfolgte, teils eine verkürzte Beobachtungsdauer besteht, werden im vorliegenden Dossier für die Bewertung des Zusatznutzens in erster Linie Auswertungen auf Basis von Woche 1-24 herangezogen. Hierzu wurde die Datenbasis – unabhängig vom zugrundeliegenden Datenschnitt – auf die ersten 24 Wochen der Studie eingeschränkt. Um nach Möglichkeit auch die langfristigen Therapieeffekte von Luspatercept abbilden zu können, werden darüber hinaus zahlreiche Zusatzanalysen unter Berücksichtigung aller verfügbaren Daten aus dem gesamten Studienzeitraum dargestellt. Für die Zusatzanalysen auf Basis des gesamten Studienzeitraums wurde im Dossier dementsprechend der neueste verfügbare Follow-up Datenschnitt genutzt. Für die Auswertungen, die ausschließlich auf Woche 1-24 basieren, war dagegen keine Aktualisierung der Daten notwendig, sodass die entsprechenden Ergebnisse im vorliegenden Dossier teilweise auf dem älteren Datenschnitt der primären Analyse beruhen.

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 Heterogenitätsschätzung⁹ erfolgen. Im Fall von sehr wenigen Studien ist die Heterogenität nicht verlässlich schätzbar. Liegen daher weniger als 5 Studien vor, ist auch die Anwendung eines Modells mit festem Effekt oder eine qualitative Zusammenfassung in Betracht zu ziehen. Kontextabhängig können auch alternative Verfahren wie z. B. Bayes'sche Verfahren oder Methoden aus dem Bereich der generalisierten linearen Modelle in Erwägung gezogen werden. Falls die für eine Meta-Analyse notwendigen Schätzer für Lage und Streuung in den Studienunterlagen nicht vorliegen, sollen diese nach Möglichkeit aus den vorhandenen Informationen eigenständig berechnet beziehungsweise näherungsweise bestimmt werden.

Für kontinuierliche Variablen soll die Mittelwertdifferenz, gegebenenfalls standardisiert mittels Hedges' g, als Effektmaß eingesetzt werden. Bei binären Variablen sollen Meta-Analysen primär sowohl anhand des Odds Ratios als auch des Relativen Risikos durchgeführt werden. In begründeten Ausnahmefällen können auch andere Effektmaße zum Einsatz kommen. Bei kategorialen Variablen soll ein geeignetes Effektmaß in Abhängigkeit vom konkreten Endpunkt und den verfügbaren Daten verwendet¹⁰ 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^{11,9} 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.

⁹ 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.

¹⁰ 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.

¹¹ Higgins JPT, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. *BMJ* 2003;327(7414):557-560.

4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen

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

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

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

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

Mortalität

Zusätzlich zur Analyse der Todesfälle bis einschließlich Woche 24 (Hauptanalyse basierend auf dem Datenschnitt der primären Analyse) wird im Dossier basierend auf dem neuesten verfügbaren Datenschnitt (Follow-up Datenschnitt vom 22. September 2023) das Gesamtüberleben über den gesamten Beobachtungszeitraum der Studie dargestellt, um eine Bewertung der Mortalität über den längsten auswertbaren Zeitraum zu ermöglichen.

Das Gesamtüberleben ist definiert als die Zeit zwischen dem Datum der Randomisierung und dem Datum des Todes (unabhängig von der Todesursache). Bei Patient:innen ohne dokumentierten Tod wurde das Gesamtüberleben zum Zeitpunkt des letzten Kontakts zensiert. Die Auswertung erfolgte anhand einer Ereigniszeitanalyse (vgl. Methodik in Abschnitt 4.2.5.2.3).

Transfusionsfreiheit

Ergänzend zur Hauptanalyse zur Transfusionsfreiheit von 24 Wochen in Woche 1-24 werden eine Sensitivitätsanalyse zur Transfusionsfreiheit von 24 Wochen in Woche 1-24, Analysen zur Transfusionsfreiheit von ≥ 24 Wochen in Woche 1-36, Woche 1-48, Woche 1-EOT sowie zur Transfusionsfreiheit von ≥ 48 Wochen in Woche 1-48 und in Woche 1-EOT, zur längsten Dauer einer Transfusionsfreiheit von ≥ 24 Wochen, zur mittleren Änderung der Hb-Werte sowie zur Transfusionsfreiheit von 12 Wochen mit gleichzeitigem mittleren Anstieg der Hb-Werte um mindestens 1,5 g/dl dargestellt.

Unabhängig vom jeweils zugrunde gelegten Beobachtungszeitraum (Woche 1-24 oder bis zu einem späteren Zeitpunkt) erfolgten alle im Rahmen des Endpunkts „Transfusionsfreiheit“ dargestellten Auswertungen einheitlich auf Basis des neuesten verfügbaren Datenschnitts (Follow-up Datenschnitt vom 22. September 2023).

Sensitivitätsanalyse zur Transfusionsfreiheit von 24 Wochen in Woche 1-24

Der für die Analysen zur Transfusionsfreiheit in Woche 1-24 zugrunde gelegte Beobachtungszeitraum umfasst den Behandlungszeitraum ab dem Tag nach der ersten Dosis bis einschließlich Tag 169 bzw. bis zur EOT-Visite, dem Beginn einer MDS-Folgetherapie oder dem Studienabbruch/Tod, je nachdem welches Ereignis zuerst eintrat. Um als Responder zu zählen, mussten Patient:innen in diesem Beobachtungszeitraum ein transfusionsfreies Intervall von 168 Tagen aufweisen. Patient:innen mit einem vorzeitigen Therapieabbruch (EOT-Visite, Beginn einer MDS-Folgetherapie oder Studienabbruch/Tod vor Tag 169) konnten somit im zugrunde gelegten Beobachtungszeitraum kein transfusionsfreies Intervall von 168 Tagen erreichen und wurden bei der Hauptanalyse stets als Non-Responder gezählt. Vor diesem Hintergrund wurde die vorliegend beschriebene Sensitivitätsanalyse durchgeführt, bei der alle Patient:innen, die bis einschließlich Tag 169 keine dokumentierten Transfusionen aufwiesen, stets als Responder gewertet wurden, selbst wenn ihr entsprechender Beobachtungszeitraum eigentlich keine 168 Tage umfasste. Patient:innen mit einer dokumentierten Transfusion bis einschließlich Tag 169 wurden dagegen unabhängig von der Dauer ihres Beobachtungszeitraums weiterhin als Non-Responder gezählt. Die statistische Auswertung erfolgte analog zur Hauptanalyse.

Transfusionsfreiheit von ≥ 24 Wochen in Woche 1-36, Woche 1-48, Woche 1-EOT sowie Transfusionsfreiheit von ≥ 48 Wochen in Woche 1-48 und Woche 1-EOT

Ergänzend zur Hauptanalyse der Transfusionsfreiheit von 24 Wochen in Woche 1-24 wurden Analysen zur Transfusionsfreiheit von ≥ 24 Wochen in Woche 1-36, Woche 1-48, Woche 1-EOT sowie zur Transfusionsfreiheit von ≥ 48 Wochen in Woche 1-48 und Woche 1-EOT durchgeführt. Der zugrunde gelegte Beobachtungszeitraum umfasst den Behandlungszeitraum ab dem Tag nach der ersten Dosis bis zum betrachteten Datenschnitt bzw. bis zur EOT-Visite, dem Beginn einer MDS-Folgetherapie oder dem Studienabbruch/Tod, je nachdem welches Ereignis zuerst eintrat. Bei den Analysen zu Woche 1-36 und Woche 1-48 wurde zudem ausschließlich der Zeitraum bis Tag 252 bzw. Tag 336 berücksichtigt. Um als Responder zu zählen, mussten Patient:innen im jeweiligen Beobachtungszeitraum ein transfusionsfreies Intervall von 168 Tagen (24 Wochen) bzw. 336 Tagen (48 Wochen) aufweisen.

Längste Dauer einer Transfusionsfreiheit von ≥ 24 Wochen

Bei allen Patient:innen, die in Woche 1-24 eine Transfusionsfreiheit von 24 Wochen erreichten, wurde zusätzlich die Dauer des längsten transfusionsfreien Intervalls in Woche 1-EOT bestimmt, um die Beständigkeit des Therapieeffekts zu bewerten. Der zugrunde gelegte Beobachtungszeitraum umfasst den Behandlungszeitraum ab dem Tag nach der ersten Dosis bis zum betrachteten Datenschnitt bzw. bis zur EOT-Visite, dem Beginn einer MDS-Folgetherapie oder dem Studienabbruch/Tod, je nachdem welches Ereignis zuerst eintrat. Die Auswertung erfolgte anhand einer Ereigniszeitanalyse. Patient:innen, deren längstes transfusionsfreies Intervall am Ende des Beobachtungszeitraums noch andauerte, wurden zensiert.

Mittlere Änderung der Hb-Werte und Verlaufsdarstellung der Hb-Werte

Der Hb-Wert stellt im Kontext der Transfusionstherapie einen klinisch relevanten Parameter dar, der u. a. auch zur Bewertung des erythroiden Ansprechens und der Risikostratifizierung

gemäß IPSS-R Klassifikation genutzt wird [13]. Luspatercept greift gezielt in die gestörte Hämatopoese der Niedrigrisiko-MDS-Patient:innen ein, wobei der Hb-Wert zur Kontrolle des Therapieeffekts dient. Dabei korreliert der Hb-Wert mit dem klinischen Zustand der MDS-Patient:innen, der für die Indikation zur Transfusion von EK-Einheiten entscheidend ist [2, 32]. Schwankende Hb-Werte äußern sich bei den Patient:innen in wechselhaften Energieniveaus, die sich negativ auf den Allgemeinzustand und die Lebensqualität der Patient:innen auswirken können. Erst eine stabile Verbesserung des Hb-Werts ermöglicht das Erreichen einer Transfusionsfreiheit, welche – insbesondere vor dem chronischen Hintergrund der Erkrankung – langfristig eines der zentralen, patientenrelevanten Ziele der Therapie bei Niedrigrisiko-MDS darstellt [14, 15, 40]. Die Transfusionsabhängigkeit ist ein negativer Prognosefaktor für das Gesamtüberleben, weshalb eine schnelle und langanhaltende Stabilisierung der Hb-Werte von besonderer Bedeutung ist [17-23].

Die Änderung der Hb-Werte auf Ebene der einzelnen Patientin bzw. des einzelnen Patienten wurde operationalisiert als mittlere Änderung im betrachteten Beobachtungszeitraum im Vergleich zum Baseline-Wert. Alle Hb-Messungen, die innerhalb von 14 Tagen nach einer Transfusion erfolgten, wurden mit Ausnahme solcher Messungen, auf die innerhalb von 3 Tagen eine weitere Transfusion folgte, von der Auswertung ausgeschlossen (14/3-Regel). Als Baseline-Hb-Wert wurde nach Anwendung der beschriebenen 14/3-Regel der niedrigste vorhandene Hb-Wert innerhalb der 35 Tage vor der ersten Dosis der Studienmedikation (bzw. vor dem Randomisierungsdatum, bei Patient:innen, die randomisiert aber nicht behandelt wurden) unter Berücksichtigung aller Messungen aus dem Zentral- und Lokallabor sowie aller dokumentierten Prätransfusions-Hb-Werte verwendet. Bei fehlenden Hb-Werten nach der 14/3-Regel, wurde eine 7/3-Tage-Regel angewendet. Bei der Berechnung der mittleren Post-Baseline-Werte wurden ausschließlich Hb-Werte aus dem Zentrallabor berücksichtigt. Für Hb-Werte in Woche 1-24 wurde als Beobachtungszeitraum der Behandlungszeitraum ab dem Tag nach der ersten Dosis bis Tag 169 bzw. bis zur EOT-Visite, dem Beginn einer MDS-Folge-therapie oder dem Studienabbruch/Tod, je nachdem welches Ereignis zuerst eintrat, zugrunde gelegt. Für Hb-Werte in Woche 1-EOT wurde als Beobachtungszeitraum der Behandlungszeitraum ab dem Tag nach der ersten Dosis bis zum betrachteten Datenschnitt bzw. bis zur EOT-Visite, dem Beginn einer MDS-Folge-therapie oder dem Studienabbruch/Tod, je nach dem welches Ereignis zuerst eintrat, zugrunde gelegt.

Die Auswertung der mittleren Änderung der Hb-Werte erfolgte mittels ANCOVA, wobei eine Adjustierung für den Baseline-Wert sowie die Stratifizierungsfaktoren vorgenommen wurde. Zur Quantifizierung des Gruppenunterschieds wird die adjustierte Mittelwertdifferenz sowie der entsprechende Schätzer von Hedges' g betrachtet.

Darüber hinaus wurden die gemessenen Hb-Werte auch graphisch in einem Verlaufsdiagramm (Line-Plot) anhand der arithmetischen Mittelwerte pro Visite über alle Visiten im Behandlungszeitraum zusammengefasst. Bei den Post-Baseline-Visiten wurden dabei nur Hb-Werte aus dem Zentrallabor berücksichtigt.

Transfusionsfreiheit von 12 Wochen mit gleichzeitigem mittleren Anstieg der Hb-Werte um $\geq 1,5$ g/dl

Der Anteil der Patient:innen mit einer Transfusionsfreiheit von 12 Wochen mit gleichzeitigem durchschnittlichem Anstieg der Hb-Werte um $\geq 1,5$ g/dl in Woche 1-24 ist der primäre Endpunkt der Studie COMMANDS. Der zugrunde gelegte Beobachtungszeitraum für diesen Endpunkt umfasst den Behandlungszeitraum ab dem Tag nach der ersten Dosis bis einschließlich Tag 169 bzw. bis zur EOT-Visite, dem Beginn einer MDS-Folgetherapie oder dem Studienabbruch/Tod, je nachdem welches Ereignis zuerst eintrat. Um als Responder zu zählen, mussten Patient:innen in diesem Beobachtungszeitraum mindestens ein transfusionsfreies Intervall von 84 Tagen aufweisen, in dem der Durchschnittswert der vorliegenden Hb-Werte im Vergleich zum Baseline-Werte um $\geq 1,5$ g/dl erhöht war. Zusätzlich zum Anteil der Responder in Woche 1-24 wird der Endpunkt auch auf Basis von Woche 1-EOT betrachtet, wobei als Beobachtungszeitraum der Behandlungszeitraum ab dem Tag nach der ersten Dosis bis zum betrachteten Datenschnitt bzw. bis zur EOT-Visite, dem Beginn einer MDS-Folgetherapie oder dem Studienabbruch/Tod, je nachdem welches Ereignis zuerst eintrat, zugrunde gelegt wurde. Die statistische Auswertung erfolgte analog zur Hauptanalyse.

Sicherheit

Zusätzlich zu den UE-Hauptkategorien sowie den Analysen nach SOC/PT in Woche 1-24 werden im Dossier UE im gesamten Studienverlauf, präspezifizierte UE von besonderem Interesse (Events of Interest; UESI), die Zeit bis zur Progression in eine AML und Hospitalisierungen betrachtet.

Für alle Analysen zu Woche 1-24 (einschließlich der Hauptanalyse der UE) wurde der Datenschnitt der primären Analyse herangezogen; für die Analyse von UE im gesamten Studienzeitraum (einschließlich der Zeit bis zur Progression in eine AML) wurde der neueste verfügbare Datenschnitt (Follow-up Datenschnitt vom 22. September 2023) zugrunde gelegt.

UE im gesamten Studienverlauf

Neben der Hauptanalyse der UE basierend auf Woche 1-24 werden im Dossier zusätzlich alle UE im gesamten Studienverlauf deskriptiv dargestellt, um das Sicherheitsprofil von Luspatercept umfassend abzubilden. Die Auswertung erfolgte auf Ebene der SOC und PT und jeweils separat pro UE-Hauptkategorie ohne Einschränkung hinsichtlich der Häufigkeit der Ereignisse.

UE von besonderem Interesse

Die in der Studie COMMANDS definierten UESI umfassen die in Tabelle 4-4 dargestellten Kategorien. Zur Bestimmung der UESI wurden entsprechende Standardised MedDRA Queries (SMQ), Sub-SMQs, High Level Terms (HLTs) und/oder Preferred Terms (PTs) herangezogen.

Tabelle 4-4: Übersicht der UE von besonderem Interesse

UE von besonderem Interesse	Definition
Prämaligne Erkrankungen	Enger Gültigkeitsbereich der Sub-SMQs Prämaligne Erkrankungen des Blutes, Prämaligne Erkrankungen des

UE von besonderem Interesse	Definition
	Gastrointestinaltrakts, Prämaligne Erkrankungen, allgem. Zustände und andere Erkrankungen spezifischer Lokalisation, Prämaligne Erkrankungen der Geschlechtsorgane, Prämaligne Erkrankungen der Haut
Hypertonie	Enger Gültigkeitsbereich der SMQ Hypertonie
Nierenschädigung	Breiter Gültigkeitsbereich der SMQ Akutes Nierenversagen
Asthenie	HLT Schwächezustände
Immunologische Hypersensitivitätsreaktion	HLT Angioödeme, HLT Anaphylaktische und anaphylaktoide Reaktionen und <i>ad-hoc</i> PTs
Lokal begrenzte immunologische Injektionsreaktion	HLT Angioödeme, HLT Anaphylaktische und anaphylaktoide Reaktionen und <i>ad-hoc</i> PTs
Thromboembolische Ereignisse	Enger Gültigkeitsbereich der Sub-SMQs Embolie- und Thromboseereignisse arteriell, Embolie- und Thromboseereignisse venös, Embolie- und Thromboseereignisse ohne Gefäßangabe und gemischt arteriell/venös Breiter Gültigkeitsbereich SMQ Thrombophlebitis Ausgeschlossene PTs: Alle Geräte-assoziierten PTs, transitorische ischämische Attacke und Blindheit vorübergehend
Malignitäten	Enger Gültigkeitsbereich der Sub-SMQs Malignitätsbedingte Erkrankungen, Malignitätsbedingte therapeutische und diagnostische Verfahren, Hämatologische maligne Tumore, Nichthämatologische maligne Tumore, Hämatologische Tumore nicht spezifizierter Malignität und Nichthämatologische Tumore nicht spezifizierter Malignität Enger Gültigkeitsbereich der SMQ Tumormarker Ausgeschlossene PTs: Humanes Choriongonadotropin positiv, Humanes Choriongonadotropin erhöht, Leukostasesyndrom, Tumorlysesyndrom, 5q-Minus-Syndrom
Extramedulläre Hämatopoese	<i>Ad-hoc</i> PTs: Kutane extramedulläre Hämatopoese, Extramedulläre Hämatopoese
Lebertoxizität	Breiter Gültigkeitsbereich der Sub-SMQs Leberversagen, Fibrose und Zirrhose und andere durch Leberschäden bedingte Erkrankungen, Hepatitis nicht infektiös
HLT: High Level Term; PT: Preferred Term; SMQ: Standardised MedDRA Query	

Die Auswertung der UESI im Dossier erfolgte analog zu den UE-Hauptkategorien anhand des Anteils der Patient:innen mit einem entsprechenden UE in Woche 1-24. Zusätzlich zur Gesamtbetrachtung der Kategorien wurden schwerwiegende und schwere (CTCAE-Grad ≥ 3) Ereignisse separat betrachtet.

Zeit bis zur Progression in eine AML

Aufgrund der chronischen, progressiven Pathophysiologie der MDS, stellt die Vermeidung einer Progression in eine AML ein wichtiges langfristiges Ziel im vorliegenden AWG dar. Aus diesem Grund wird die Zeit bis zur Progression in eine AML als weitere Zusatzanalyse betrachtet. Die Zeit bis zur Progression in eine AML wurde definiert als die Zeit zwischen der Randomisierung und der erstmaligen Diagnose einer AML. Patient:innen wurden hierzu über 3 Jahre ab der letzten Dosis bzw. über 5 Jahre ab der ersten Dosis (je nachdem, welcher Zeitraum länger war) nachbeobachtet. Patient:innen ohne eine dokumentierte Progression in eine AML wurden zum Zeitpunkt der letzten Bewertung zensiert. Die Auswertung erfolgte anhand einer Ereigniszeitanalyse.

Hospitalisierungen

Als Hospitalisierungen wurden alle dokumentierten Krankenhausaufenthalte während der Studie unabhängig von ihrer Ursache gezählt. Die Auswertung der Hospitalisierung erfolgte deskriptiv anhand des Anteils der Patient:innen mit mindestens einer Hospitalisierung in Woche 1-24 einschließlich einer Unterteilung nach Art der Hospitalisierung (Tagesklinik, Normalstation, Intensivstation oder Koronarstation) sowie dem Grund für die Hospitalisierung (UE, Progress der Erkrankung, soziale Gründe in Abwesenheit eines UE, technische/praktische Gründe in Abwesenheit eines UE).

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.

Im SAP der Studie COMMANDS wurden Subgruppenanalysen hinsichtlich ausgewählter Merkmale für den primären Endpunkt festgelegt [63]. Unter Berücksichtigung der dort prä-spezifizierten Merkmale wurden für das vorliegende Dossier Subgruppenanalysen zu sämtlichen patientenrelevanten Endpunkten basierend auf der jeweiligen Hauptanalyse vorgenommen. Die betrachteten Merkmale und Subgruppen sind in der nachfolgenden Tabelle 4-5 aufgeführt. Die gewählten Trennpunkte der Subgruppen waren *a priori* im SAP definiert.

Tabelle 4-5: Subgruppenanalysen der Studie COMMANDS

Merkmals	Subgruppe
Alter	≤ 64 Jahre 65-74 Jahre ≥ 75 Jahre
Geschlecht	Männlich Weiblich
Abstammung	Weiß Nicht weiß
Geografische Region ^a	Nordamerika Europa Asien Rest der Welt
Transfusionslast zu Baseline	< 4 EK-Einheiten/8 Wochen ≥ 4 EK-Einheiten/8 Wochen
RS-Status zu Baseline (gemäß CRF)	RS+ RS-
Serum-EPO-Spiegel zu Baseline	≤ 200 U/l > 200 U/l

Merkmals	Subgruppe
WHO-Klassifikation der MDS (2016) zu Baseline	MDS-SLD MDS-MLD MDS-RS-SLD MDS-RS-MLD andere
Zeit seit erstmaliger MDS-Diagnose zu Baseline	≤ 1 Jahr > 1-2 Jahre > 2-5 Jahre > 5 Jahre
ECOG-Performance-Status zu Baseline	0 oder 1 2
Risikogruppe gemäß IPSS-R zu Baseline	Sehr niedrig Niedrig Intermediär
<i>SF3BI</i> -Mutationsstatus zu Baseline	Mutiert Nicht mutiert
Thrombozytenzahl zu Baseline	< 100 × 10 ⁹ /l 100-450 × 10 ⁹ /l >450 × 10 ⁹ /l
<p>a: Das Merkmal „geografische Region“ war nicht präspezifiziert und wurde analog zum CSR <i>post-hoc</i> aufgenommen. CRF: Case Report Form; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; EK: Erythrozytenkonzentrat; EPO: Erythropoetin; IPSS-R: International Prognostic Scoring System-revised; MDS: Myelodysplastische Syndrome, seit 2022: Myelodysplastische Neoplasien (gemäß WHO-Kriterien); MDS-MLD: MDS With Multilineage Dysplasia (MDS mit Mehrlinien-Dysplasie); MDS-SLD: MDS With Single Line Dysplasia (MDS mit Einlinien-Dysplasie); RS: Ringsideroblasten; <i>SF3BI</i>: <i>Splicing Factor 3B Subunit 1</i>; WHO: World Health Organization</p>	

Die Krankheitsschwere der Patient:innen ist über das Merkmal „Transfusionslast zu Baseline“ abgebildet. Anstelle einer Betrachtung von Zentrums- und Ländereffekten werden im vorliegenden Dossier Subgruppenanalysen für das *post hoc* spezifizierte Merkmal „geografische Region“ dargestellt.

Methodik von Subgruppenanalysen

Zur Identifikation potenzieller Effektmodifikatoren wurde pro Endpunkt ein entsprechender Test für jedes Merkmal durchgeführt. Bei der Auswertung binärer Endpunkte wurde hierfür das relative Risiko innerhalb jeder Subgruppe separat berechnet (jeweils ohne Adjustierung für die Stratifizierungsfaktoren) und ein Heterogenitätstest bzgl. der logarithmierten relativen Risiken durchgeführt. Analog hierzu wurde bei stetigen Veränderungen basierend auf einer MMRM-Analyse ein separates Modell pro Subgruppe geschätzt (jeweils ohne Adjustierung für die Stratifikationsfaktoren) und ein Heterogenitätstest bzgl. der Modellschätzer der mittleren Differenz (LS Mean Differences) durchgeführt. Für Ereigniszeitanalysen wurde der Interaktionsterm aus einem unstratifizierten Cox-Regressionsmodell mit den unabhängigen Variablen Behandlungsarm, Subgruppenmerkmal und Behandlungsarm*Subgruppenmerkmal herangezogen.

Subgruppen mit weniger als 10 Patient:innen (bezogen auf beide betrachteten Studienarme zusammengenommen) wurden bei der Durchführung der Subgruppenanalysen nicht berücksichtigt. Bei binären Endpunkten und Ereigniszeitanalysen wurde zudem für jedes Merkmal jeweils nur dann eine Subgruppenanalyse durchgeführt, wenn für den jeweiligen Endpunkt in mindestens einer der zu dem Merkmal gehörenden Subgruppen mindestens 10 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 (bzw. Heterogenitätstests) 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 Nutzensaussagen für Subgruppen allein auf Basis eines signifikanten Interaktionstests (bzw. Heterogenitätstests) 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 internationale 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 Analysemethoden darstellen¹². Eine Ausnahme kann das Vorliegen von dramatischen Effekten sein. An Stelle von nicht adjustierten indirekten Vergleichen sollen je nach Datenlage einfache adjustierte indirekte Vergleiche¹³ 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)¹⁴ und Rücker (2012)¹⁵ vorgestellt.

¹² 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.

¹³ 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.

¹⁴ Lu G, Ades AE. Combination of direct and indirect evidence in mixed treatment comparisons. *Stat Med* 2004; 23(20): 3105-3124.

¹⁵ Rücker G. Network meta-analysis, electrical networks and graph theory. *Res Synth Methods* 2012; 3(4): 312-324.

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 ist¹⁶.

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^{17, 18, 19}

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.*

¹⁶ Schöttker B, Lüthmann D, Boukhemair D, Raspe H. Indirekte Vergleiche von Therapieverfahren. Schriftenreihe Health Technology Assessment Band 88, DIMDI, Köln, 2009.

¹⁷ Song F, Loke YK, Walsh T, Glennon 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.

¹⁸ 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

¹⁹ 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.

- *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 4-6: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen/abgebrochen/laufend)	Studiendauer ggf. Datenschnitt	Therapiearme
COMMANDS	ja	ja	laufend	Einschluss des ersten Studienteilnehmenden: 02.01.2019 Futility-Interimsanalyse: 16.09.2020 ^a Superiority-Interimsanalyse: 31.08.2022 ^a Primäre Analyse: 31.03.2023 ^a Follow-up Datenschnitt: 22.09.2024 ^a Es handelt sich um eine laufende Studie, in der weiterhin Patient:innen behandelt und (nach-) beobachtet werden. Die präspezifizierte Analyse des primären Endpunkts und der sekundären Endpunkte ist jedoch bereits abgeschlossen.	a) Luspatercept + BSC b) Epoetin alfa + BSC
a: Datum des Datenschnitts BSC: Best Supportive Care					

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-6 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: 04.03.2024

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-6 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-7: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie
Nicht zutreffend.	

4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche

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

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

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

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

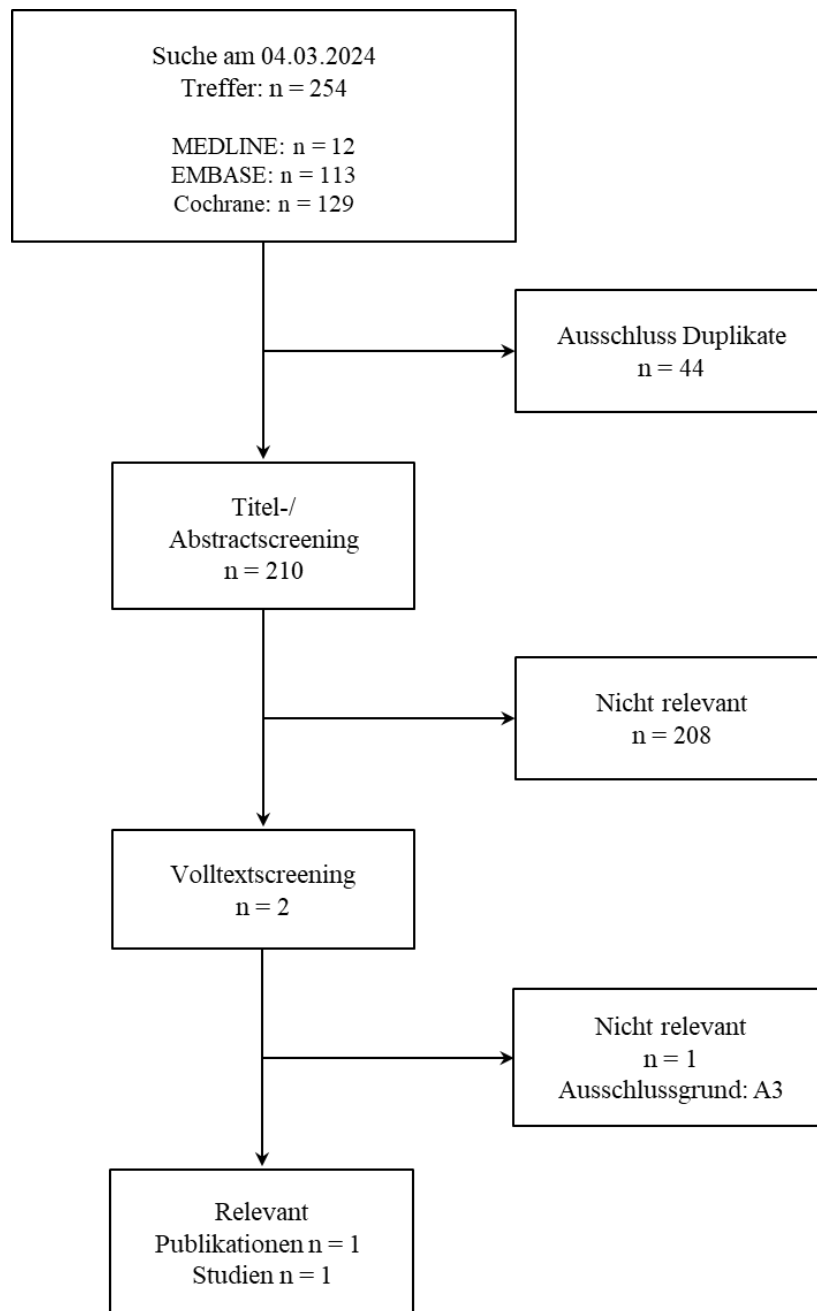


Abbildung 4-1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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 4-6) 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 4-8: 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)
COMMANDS	clinicaltrials.gov NCT03682536 [64] EU-CTR 2017-003190-34 [65] ICTRP 2017-003190-34 NCT03682536 [66]	ja	ja	laufend
<p>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</p>				

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-8 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 Information: 04.03.2024

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 4-6) 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 4-9: 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)
Es wurden keine relevanten Quellen auf der Internetseite des G-BA identifiziert.				
a: Quellen aus der Suche auf der Internetseite des G-BA				

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-9 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 Information: 04.03.2024

4.3.1.1.5 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

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

Tabelle 4-10: 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])
ggf. Zwischenüberschrift zur Strukturierung des Studienpools						
aktivkontrolliert						
COMMANDS	ja	ja	nein	ja [67]	ja [64-66]	ja [68]
<p>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.</p> <p>b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war.</p> <p>c: Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.</p> <p>d: Sonstige Quellen: Dokumente aus der Suche auf der Internetseite des G-BA.</p>						

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.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-11: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studiendesign <RCT, doppel-blind/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
COMMANDS	RCT, aktiv-kontrolliert, offen, parallel	Erwachsene mit Anämie aufgrund von MDS: <ul style="list-style-type: none"> • Risiko gemäß IPSS-R sehr niedrig, niedrig oder intermediär • Transfusionsabhängig (Bedarf von 2-6 EK-Einheiten in den 8 Wochen vor Randomisierung) • sEPO-Spiegel < 500 U/l • Nicht mit EPO-basierten Therapien vorbehandelt^a 	Luspatercept + BSC ^b (N = 182) Epoetin alfa + BSC ^b (N = 181)	<p><u>Screening:</u> 35 Tage^c</p> <p><u>Behandlungsphase:</u> Max. bis zum Auftreten nicht akzeptabler Toxizitäten oder dem Entzug der Einwilligungserklärung</p> <ul style="list-style-type: none"> • <u>Primäre Behandlungsphase:</u> 24 Wochen • <u>Weiterbehandlung nach Woche 1-24:</u> Bei Patient:innen, die die Kriterien hierfür erfüllten^d <p><u>Posttreatment-Follow-up-Phase:</u> Bis 3 Jahre nach letzter Dosis bzw. 5 Jahre nach erster Dosis (je nachdem, welcher Zeitpunkt später ist) bzw. bis zum Entzug der Einwilligungserklärung, Studienabbruch, Tod oder Loss-to-follow-up</p> <p><u>Datenschnitte:</u> Futility-Interimsanalyse^e 16.09.2020 Superiority-Interimsanalyse^f 31.08.2022 Datenschnitt der primären Analyse^g 31.03.2023 Follow-up Datenschnitt^h 22.09.2023</p>	<p><u>Ort:</u> 142 Studienzentren in 26 Ländern (Australien, Belgien, Deutschland, Frankreich, Griechenland, Israel, Italien, Japan, Kanada, Litauen, Niederlande, Österreich, Polen, Portugal, Russland, Schweden, Schweiz, Spanien, Südkorea, Taiwan, Tschechien, Türkei, Ukraine, Ungarn, Vereinigtes Königreich, Vereinigte Staaten)</p> <p><u>Zeitraum:</u> 01/2019-laufend</p>	<p><u>Primär:</u> Transfusionsfreiheit von 12 Wochen mit gleichzeitigem mittleren Anstieg der Hämoglobin-Werte um $\geq 1,5$ g/dl</p> <p><u>Sekundär:</u> Transfusionsfreiheit von 24 Wochen, EORTC QLQ-C30, FACT-An, UE, OS</p>

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer/ Datenschnitte	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
<p>a: Der Einschluss von Patient:innen mit maximal 2 Dosen Epoetin alfa \geq 8 Wochen vor Randomisierung war nach Ermessen des Prüfarztes bzw. der Prüffärztin zulässig.</p> <p>b: BSC umfasste insbesondere die bedarfsgerechte Transfusionstherapie mit Erythrozytenkonzentraten ggf. in Kombination mit einer Eisenchelatherapie.</p> <p>c: Eine historische Dokumentation der Transfusionsabhängigkeit in den 16 Wochen vor Randomisierung musste vorliegen.</p> <p>d: Voraussetzung für die Weiterbehandlung nach Woche 24 war der Nachweis eines klinischen Nutzens (Reduktion der benötigten EK-Transfusionen) und das Fehlen einer Progression gemäß IWG-Kriterien im Rahmen der Bewertung der MDS-Erkrankung durch den Prüfarzt oder die Prüffärztin bei der Visite zur 24-Wochen-MDS-Bewertung (Tag 169). Im weiteren Verlauf musste die Bewertung durch den Prüfarzt oder die Prüffärztin alle 24 Wochen (d. h. an Tag 337, Tag 550, usw.) wiederholt und bestätigt werden.</p> <p>e: Die Futility-Interimsanalyse (durchgeführt durch das DMC) erfolgte planmäßig, als ca. 105 Patient:innen die die ersten 24 Wochen der Studienbehandlung abgeschlossen oder die Therapie vorzeitig abgebrochen hatten.</p> <p>f: Die Superiority-Interimsanalyse erfolgte planmäßig, als ca. 300 Patient:innen die ersten 24 Wochen der Studienbehandlung abgeschlossen oder die Therapie vorzeitig abgebrochen hatten.</p> <p>g: Die primäre Analyse erfolgte planmäßig, als alle Patient:innen die ersten 24 Wochen der Studienbehandlung abgeschlossen oder die Therapie vorzeitig abgebrochen hatten.</p> <p>h: Der <i>ad-hoc</i> Follow-up Datenschnitt erfolgte, als alle Patient:innen die ersten 48 Wochen der Studienbehandlung abgeschlossen oder die Therapie vorzeitig abgebrochen hatten.</p> <p>BSC: Best Supportive Care; DMC: Data Monitoring Committee; EK: Erythrozytenkonzentrat; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core Module; FACT-An: Functional Assessment of Cancer Therapy-Anemia; IPSS-R: International Prognostic Scoring System-revised; IWG: International Working Group; MDS: Myelodysplastische Syndrome, seit 2022: Myelodysplastische Neoplasien (gemäß WHO-Kriterien); OS: Overall Survival (Gesamtüberleben); RCT: randomisierte kontrollierte Studie; sEPO: Serum-Erythropoetin; UE: Unerwünschtes Ereignis; WHO: World Health Organization</p>						

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-12: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Luspatercept + BSC	Epoetin alfa + BSC																				
COMMANDS	<p><u>Startdosis:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Luspatercept 1,0 mg/kg Körpergewicht s.c. alle 3 Wochen (Q3W) <p><u>Mögliche Dosisanpassungen:</u></p> <table border="1" data-bbox="483 499 1189 711"> <tr> <td>Dosisstufe +2</td> <td>1,75 mg/kg</td> </tr> <tr> <td>Dosisstufe +1</td> <td>1,33 mg/kg</td> </tr> <tr> <td>Startdosis</td> <td>1 mg/kg</td> </tr> <tr> <td>Dosisstufe –1</td> <td>0,8 mg/kg</td> </tr> <tr> <td>Dosisstufe –2</td> <td>0,6 mg/kg^a</td> </tr> <tr> <td>Dosisstufe –3</td> <td>0,45 mg/kg^a</td> </tr> </table> <ul style="list-style-type: none"> Eine schrittweise Dosistitration von Luspatercept ab dem 1. Tag des 3. Behandlungszyklus auf maximal 1,75 mg/kg Körpergewicht war erlaubt, um einen Hb-Wert der Patient:innen von 10-12 g/dl zu erreichen bzw. aufrecht zu erhalten. Eine schrittweise Dosisreduktion auf minimal 0,45 mg/kg Körpergewicht war erlaubt, wenn dies aufgrund unerwünschter Ereignisse oder eines erhöhten Hb-Wertes erforderlich war. 	Dosisstufe +2	1,75 mg/kg	Dosisstufe +1	1,33 mg/kg	Startdosis	1 mg/kg	Dosisstufe –1	0,8 mg/kg	Dosisstufe –2	0,6 mg/kg ^a	Dosisstufe –3	0,45 mg/kg ^a	<p><u>Startdosis:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Epoetin alfa 450 IU/kg Körpergewicht s.c. einmal wöchentlich (QW) <p><u>Mögliche Dosisanpassungen:</u></p> <table border="1" data-bbox="1238 499 1944 643"> <tr> <td>Dosisstufe +2</td> <td>1.050 IU/kg</td> </tr> <tr> <td>Dosisstufe +1</td> <td>787,5 IU/kg</td> </tr> <tr> <td>Startdosis</td> <td>450 IU/kg</td> </tr> <tr> <td>Dosisstufe –1</td> <td>337,5 IU/kg</td> </tr> </table> <ul style="list-style-type: none"> Eine schrittweise Dosistitration von Epoetin alfa ab dem 1. Tag des 7. Behandlungszyklus auf maximal 1.050 IU/kg Körpergewicht war erlaubt, um einen Hb-Wert der Patient:innen von 10-12 g/dl zu erreichen bzw. aufrecht zu erhalten. Eine schrittweise Dosisreduktion auf minimal 337,5 IU/kg Körpergewicht war erlaubt, wenn dies aufgrund unerwünschter Ereignisse oder eines erhöhten Hb-Wertes erforderlich war. 	Dosisstufe +2	1.050 IU/kg	Dosisstufe +1	787,5 IU/kg	Startdosis	450 IU/kg	Dosisstufe –1	337,5 IU/kg
Dosisstufe +2	1,75 mg/kg																					
Dosisstufe +1	1,33 mg/kg																					
Startdosis	1 mg/kg																					
Dosisstufe –1	0,8 mg/kg																					
Dosisstufe –2	0,6 mg/kg ^a																					
Dosisstufe –3	0,45 mg/kg ^a																					
Dosisstufe +2	1.050 IU/kg																					
Dosisstufe +1	787,5 IU/kg																					
Startdosis	450 IU/kg																					
Dosisstufe –1	337,5 IU/kg																					
<p><u>Begleittherapie:</u></p> <p>In beiden Behandlungsarmen war eine supportive Behandlung (BSC) mit Transfusionen, Antimykotika, Antibiotika, Virostatika und begleitenden Ernährungsmaßnahmen, sofern angezeigt, erlaubt. G-CSF war zur Behandlung eines neutropenischen Fiebers während der Studie erlaubt.</p>																						
<p>a: In der Studie COMMANDS hatte lediglich ein Patient bzw. eine Patientin eine Dosisreduktion von Luspatercept auf unter 0,8 mg/kg Körpergewicht. BSC: Best Supportive Care; G-CSF: Granulozyten-Kolonie-stimulierender Faktor; Hb: Hämoglobin; IU: International Unit; s.c.: subkutan</p>																						

Tabelle 4-13: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie COMMANDS	Luspatercept + BSC (N = 182)	Epoetin alfa + BSC (N = 181)	Gesamt (N = 363)
Demographische Charakteristika			
Alter [Jahre]			
Mittelwert (SD)	73,5 (8,92)	73,4 (9,66)	73,4 (9,28)
Median (Min; Max)	74,0 (46; 93)	74,0 (31; 91)	74,0 (31; 93)
[n (%)]			
≤ 64 Jahre	27 (14,8)	25 (13,8)	52 (14,3)
65-74 Jahre	68 (37,4)	66 (36,5)	134 (36,9)
≥ 75 Jahre	87 (47,8)	90 (49,7)	177 (48,8)
Geschlecht [n (%)]			
männlich	109 (59,9)	92 (50,8)	201 (55,4)
weiblich	73 (40,1)	89 (49,2)	162 (44,6)
Abstammung [n (%)]			
schwarz oder afro-amerikanisch	2 (1,1)	0 (0,0)	2 (0,6)
weiß	146 (80,2)	143 (79,0)	289 (79,6)
asiatisch	19 (10,4)	25 (13,8)	44 (12,1)
nicht berichtet oder unbekannt	15 (8,2)	13 (7,2)	28 (7,7)
Größe [cm]	(n = 176)	(n = 181)	(n = 357)
Mittelwert (SD)	166,83 (10,459)	164,57 (10,924)	165,69 (10,742)
Median (Min; Max)	166,60 (140,7; 190,0)	165,00 (124,4; 191,4)	165,00 (124,4; 191,4)
Gewicht [kg]			
Mittelwert (SD)	73,26 (16,134)	71,23 (16,369)	72,25 (16,261)
Median (Min; Max)	73,00 (33,0; 122,8)	70,00 (32,0; 127,0)	70,00 (32,0; 127,0)
[n (%)]			
< 55 kg	22 (12,1)	29 (16,0)	51 (14,0)
55-< 70 kg	62 (34,1)	61 (33,7)	123 (33,9)
70-< 85 kg	58 (31,9)	54 (29,8)	112 (30,9)
85-< 100 kg	28 (15,4)	27 (14,9)	55 (15,2)
≥ 100 kg	12 (6,6)	10 (5,5)	22 (6,1)
BMI [kg/m ²]	(n = 176)	(n = 181)	(n = 357)
Mittelwert (SD)	26,1 (4,42)	26,2 (4,84)	26,1 (4,63)
Median (Min; Max)	25,5 (14,8; 41,9)	25,3 (15,3; 43,5)	25,4 (14,8; 43,5)
[n (%)]			
< 18,5 kg/m ²	5 (2,7)	2 (1,1)	7 (1,9)
18,5-< 25 kg/m ²	72 (39,6)	82 (45,3)	154 (42,4)
25-< 30 kg/m ²	66 (36,3)	63 (34,8)	129 (35,5)
≥ 30 kg/m ²	33 (18,1)	34 (18,8)	67 (18,5)
fehlend	6 (3,3)	0 (0,0)	6 (1,7)

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Studie COMMANDS	Luspatercept + BSC (N = 182)	Epoetin alfa + BSC (N = 181)	Gesamt (N = 363)
Geografische Region^a [n (%)]			
Europa	111 (61,0)	108 (59,7)	219 (60,3)
Nordamerika	14 (7,7)	14 (7,7)	28 (7,7)
Asien	16 (8,8)	23 (12,7)	39 (10,7)
Rest der Welt	41 (22,5)	36 (19,9)	77 (21,2)
Erkrankungscharakteristika			
Zeit seit erstmaliger MDS-Diagnose zu Baseline [n (%)]			
≤ 1 Jahr	103 (56,6)	123 (68,0)	226 (62,3)
> 1-≤ 2 Jahre	26 (14,3)	21 (11,6)	47 (12,9)
> 2-≤ 5 Jahre	31 (17,0)	22 (12,2)	53 (14,6)
> 5 Jahre	22 (12,1)	15 (8,3)	37 (10,2)
RS-Status zu Baseline (gemäß CRF, Stratifizierungsfaktor der Analyse) [n (%)]			
RS+	133 (73,1)	130 (71,8)	263 (72,5)
RS-	49 (26,9)	50 (27,6)	99 (27,3)
fehlend	0 (0,0)	1 (0,6)	1 (0,3)
WHO-Klassifikation 2016 der MDS zu Baseline [n (%)]			
MDS-SLD	1 (0,5)	4 (2,2)	5 (1,4)
MDS-MLD	50 (27,5)	47 (26,0)	97 (26,7)
MDS-RS-SLD	2 (1,1)	6 (3,3)	8 (2,2)
MDS-RS-MLD	127 (69,8)	118 (65,2)	245 (67,5)
MDS/MPN-RS-T	2 (1,1)	5 (2,8)	7 (1,9)
fehlend	0 (0,0)	1 (0,6)	1 (0,3)
Risiko gemäß IPSS-R zu Baseline [n (%)]			
sehr niedrig	16 (8,8)	17 (9,4)	33 (9,1)
niedrig	130 (71,4)	133 (73,5)	263 (72,5)
intermediär	34 (18,7)	29 (16,0)	63 (17,4)
hoch	1 (0,5)	0 (0,0)	1 (0,3)
fehlend	1 (0,5)	2 (1,1)	3 (0,8)
SF3B1-Mutationsstatus zu Baseline [n (%)]			
mutiert	114 (62,6)	101 (55,8)	215 (59,2)
nicht mutiert	65 (35,7)	72 (39,8)	137 (37,7)
fehlend	3 (1,6)	8 (4,4)	11 (3,0)

Studie COMMANDS	Luspatercept + BSC (N = 182)	Epoetin alfa + BSC (N = 181)	Gesamt (N = 363)
Transfusionslast zu Baseline ^b (Stratifizierungsfaktor der Analyse)			
Mittelwert (SD)	3,1 (1,47)	3,3 (1,74)	3,2 (1,61)
Median (Min; Max)	3,0 (1; 10)	3,0 (0; 14)	3,0 (0; 14)
[n (%)]			
< 4 Einheiten	118 (64,8)	111 (61,3)	229 (63,1)
≥ 4 Einheiten	64 (35,2)	70 (38,7)	134 (36,9)
ECOG-Performance-Status zu Baseline [n (%)]			
0	74 (40,7)	69 (38,1)	143 (39,4)
1	104 (57,1)	94 (51,9)	198 (54,5)
2	4 (2,2)	18 (9,9)	22 (6,1)
Laborparameter			
Hb [g/dl] zu Baseline ^c			
Mittelwert (SD)	7,62 (0,872)	7,63 (0,932)	7,62 (0,901)
Median (Min; Max)	7,80 (4,7; 9,2)	7,80 (4,5; 10,2)	7,8 (4,5; 10,2)
[n (%)]			
< 8 g/dl	110 (60,4)	108 (59,7)	218 (60,1)
≥ 8 g/dl	72 (39,6)	73 (40,3)	145 (39,9)
sFerritin-Spiegel [µg/l] zu Baseline			
Mittelwert (SD)	755,29 (535,849)	815,35 (726,112)	785,24 (637,679)
Median (Min; Max)	623,00 (12,4; 3170,0)	650,00 (39,4; 6.960,5)	634,50 (12,4; 6960,5)
[n (%)]			
< 1000 µg/l	140 (76,9)	134 (74,0)	274 (75,5)
≥ 1000 µg/l	42 (23,1)	47 (26,0)	89 (24,5)
sEPO-Spiegel [U/l] zu Baseline (gemäß CRF; Stratifizierungsfaktor der Analyse)			
Mittelwert (SD)	125,774 (114,2391)	123,851 (110,3695)	124,815 (112,1752)
Median (Min; Max)	77,245 (7,8; 495,77)	85,370 (4,61; 462,53)	83,980 (4,61; 495,77)
[n (%)]			
≤ 200 U/l	145 (79,7)	144 (79,6)	289 (79,6)
> 200 U/l	37 (20,3)	37 (20,4)	74 (20,4)

Studie COMMANDS	Luspatercept + BSC (N = 182)	Epoetin alfa + BSC (N = 181)	Gesamt (N = 363)
eGFR [ml/min/1,73 m ²] zu Baseline			
Mittelwert (SD)	76,43 (21,649)	77,18 (24,490)	76,81 (23,080)
Median (Min; Max)	72,75 (29,5; 142,0)	72,30 (28,8; 164,4)	72,40 (28,8; 164,4)
[n (%)]			
< 60 ml/min/1,73 m ²	48 (26,4)	49 (27,1)	97 (26,7)
60-90 ml/min/1,73 m ²	84 (46,4)	78 (43,1)	162 (44,6)
> 90 ml/min/1,73 m ²	50 (27,5)	54 (29,8)	104 (28,7)
Thrombozytenzahl [10 ⁹ /l] zu Baseline ^d			
Mittelwert (SD)	237,9 (123,64)	250,5 (135,94)	244,2 (129,91)
Median (Min; Max)	230,0 (38; 770)	236,0 (47; 715)	233,5 (38; 770)
[n (%)]			
< 100 × 10 ⁹ /l	26 (14,3)	20 (11,0)	46 (12,7)
100-450 × 10 ⁹ /l	149 (81,9)	148 (81,8)	297 (81,8)
> 450 × 10 ⁹ /l	6 (3,3)	13 (7,2)	19 (5,2)
fehlend	1 (0,5)	0 (0,0)	1 (0,3)
ANC [10 ⁹ /l] zu Baseline			
Mittelwert (SD)	2,782 (1,6328)	2,817 (1,9176)	2,800 (1,7781)
Median (Min; Max)	2,410 (0,39; 9,14)	2,300 (0,50; 13,25)	2,340 (0,39; 13,25)
[n (%)]			
< 0,5 × 10 ⁹ /l	1 (0,5)	0 (0,0)	1 (0,3)
0,5-< 1,0 × 10 ⁹ /l	14 (7,7)	16 (8,8)	30 (8,3)
≥ 1,0 × 10 ⁹ /l	167 (91,8)	165 (91,2)	332 (91,5)
<p>Datenschnitt der primären Analyse vom 31. März 2023; Population: ITT-Population</p> <p>a: <u>Europa</u>: Belgien, Deutschland, Frankreich, Griechenland, Italien, Litauen, Niederlande, Österreich, Polen, Portugal, Schweden, Schweiz, Spanien, Tschechien, Ukraine, Ungarn, Vereinigtes Königreich; <u>Nordamerika</u>: Kanada, Vereinigte Staaten; <u>Asien</u>: Japan, Südkorea, Taiwan; <u>Rest der Welt</u>: Australien, Israel, Russland, Türkei</p> <p>b: Den Einschlusskriterien der Studie entsprechend mussten alle Patient:innen bei der Randomisierung eine Transfusionslast von 2-6 EK-Einheiten bezogen auf die letzten 8 Wochen aufweisen. Die Transfusionslast zu Baseline ist definiert als Anzahl der transfundierten EK-Einheiten in den letzten 8 Wochen vor der ersten Dosis der Studienmedikation (bzw. vor der Randomisierung, bei Patient:innen, die – infolge des möglichen 3-Tage-Fensters zwischen Randomisierung und erster Dosis – in den letzten 8 Wochen vor der ersten Dosis keine EK-Transfusionen mehr aufwiesen, sowie bei Patient:innen, die trotz Randomisierung keine Dosis der Studienmedikation erhielten).</p> <p>c: Hb-Messungen, die innerhalb von 14 Tagen nach einer Transfusion erfolgten, mit Ausnahme solcher Messungen, auf die innerhalb von 3 Tagen eine weitere Transfusion folgte, wurden nicht berücksichtigt (14/3-Regel). Nach Anwendung der 14/3-Regel entspricht der Baseline-Hb-Wert dem niedrigsten vorhandenen Hb-Wert innerhalb von 35 Tagen vor der ersten Dosis der Studienmedikation unter Berücksichtigung aller Messungen aus dem Zentral- und Lokallabor sowie aller dokumentierten Prätransfusions-Hb-Werte.</p> <p>d: Thrombozytenzahl zu Baseline war definiert als der kleinste Wert innerhalb von 35 Tagen der ersten Dosis der Studienmedikation.</p> <p>ANC: Absolute Neutrophil Count (absolute Neutrophilenzahl); BMI: Body Mass Index; BSC: Best Supportive Care; CRF: Case Report Form; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; eGFR: geschätzte glomeruläre Filtrationsrate; EK: Erythrozytenkonzentrat; Hb: Hämoglobin; IPSS-R: International Prognostic Scoring System-revised; ITT: Intention to Treat; Max: Maximum; MDS: Myelodysplastische Syndrome, seit 2022: Myelodysplastische Neoplasien (gemäß WHO-Kriterien); MDS-MLD: MDS With Multilineage Dysplasia (MDS mit Mehrlinien-Dysplasie); MDS/MPN-RS-T: Myelodysplastische/Myeloproliferative Neoplasie mit Ringsideroblasten und Thrombozytose; MDS-SLD: MDS With Single Line Dysplasia (MDS mit Einlinien-Dysplasie); Min: Minimum; RS: Ringsideroblasten; SD: Standard Deviation</p>			

Studie COMMANDS	Luspatercept + BSC (N = 182)	Epoetin alfa + BSC (N = 181)	Gesamt (N = 363)
(Standardabweichung); sEPO: Serum-Erythropoetin; SF3B1: <i>Splicing Factor 3B Subunit 1</i> ; sFerritin: Serum-Ferritin; WHO: World Health Organization			

Beschreiben Sie die Studien zusammenfassend. In der Beschreibung der Studien sollten Informationen zur Behandlungsdauer sowie zu geplanter und tatsächlicher Beobachtungsdauer enthalten sein. Sofern sich die Beobachtungsdauer zwischen den relevanten Endpunkten unterscheidet, sind diese unterschiedlichen Beobachtungsdauern endpunktbezogen anzugeben. Beschreiben Sie zudem, ob und aus welchem Anlass verschiedene Datenschnitte durchgeführt wurden oder noch geplant sind. Geben Sie dabei auch an, ob diese Datenschnitte jeweils vorab (d. h. im statistischen Analyseplan) geplant waren. In der Regel ist nur die Darstellung von a priori geplanten oder von Zulassungsbehörden geforderten Datenschnitten erforderlich. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

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

Studie COMMANDS

Die Studie COMMANDS ist eine offene, randomisierte, kontrollierte Phase-III-Studie zur Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von Luspatercept im Vergleich zu Epoetin alfa, jeweils ergänzt durch eine bestmöglich unterstützende Therapie (BSC), bei erwachsenen Patient:innen mit transfusionsabhängiger Anämie aufgrund von MDS mit sehr niedrigem, niedrigem oder intermediärem Risiko, die keine vorausgegangene EPO-basierte Therapie erhalten haben.

Das primäre Ziel der Studie war der Vergleich der Wirksamkeit von Luspatercept und Epoetin alfa hinsichtlich des Erreichens einer Transfusionsfreiheit von 12 Wochen mit einem gleichzeitigen mittleren Anstieg der Hämoglobin (Hb)-Werte um $\geq 1,5$ g/dl, bewertet im Zeitraum von Woche 1-24.

Zum Zeitpunkt der Dossiereinreichung werden weiterhin Patient:innen in der Studie COMMANDS behandelt und nachbeobachtet. Bis zu den hier betrachteten Datenschnitten waren jedoch alle Patient:innen mindestens 24 Wochen lang (Datenschnitt der primären Analyse) bzw. mindesten 48 Wochen lang (Follow-up Datenschnitt) mit der Studientherapie behandelt worden, sofern sie diese nicht vorzeitig abgebrochen hatten.

Patientenpopulation

Die einzuschließende Studienpopulation der COMMANDS umfasste erwachsene Patient:innen mit einer MDS-Diagnose gemäß der WHO-Klassifikation 2016, weniger als 5 % Blasten im Knochenmark und einem sehr niedrigen, niedrigen oder intermediären Risikoprofil gemäß IPSS-R-Klassifikation. Weitere Voraussetzungen für die Studienteilnahme waren das Vor-

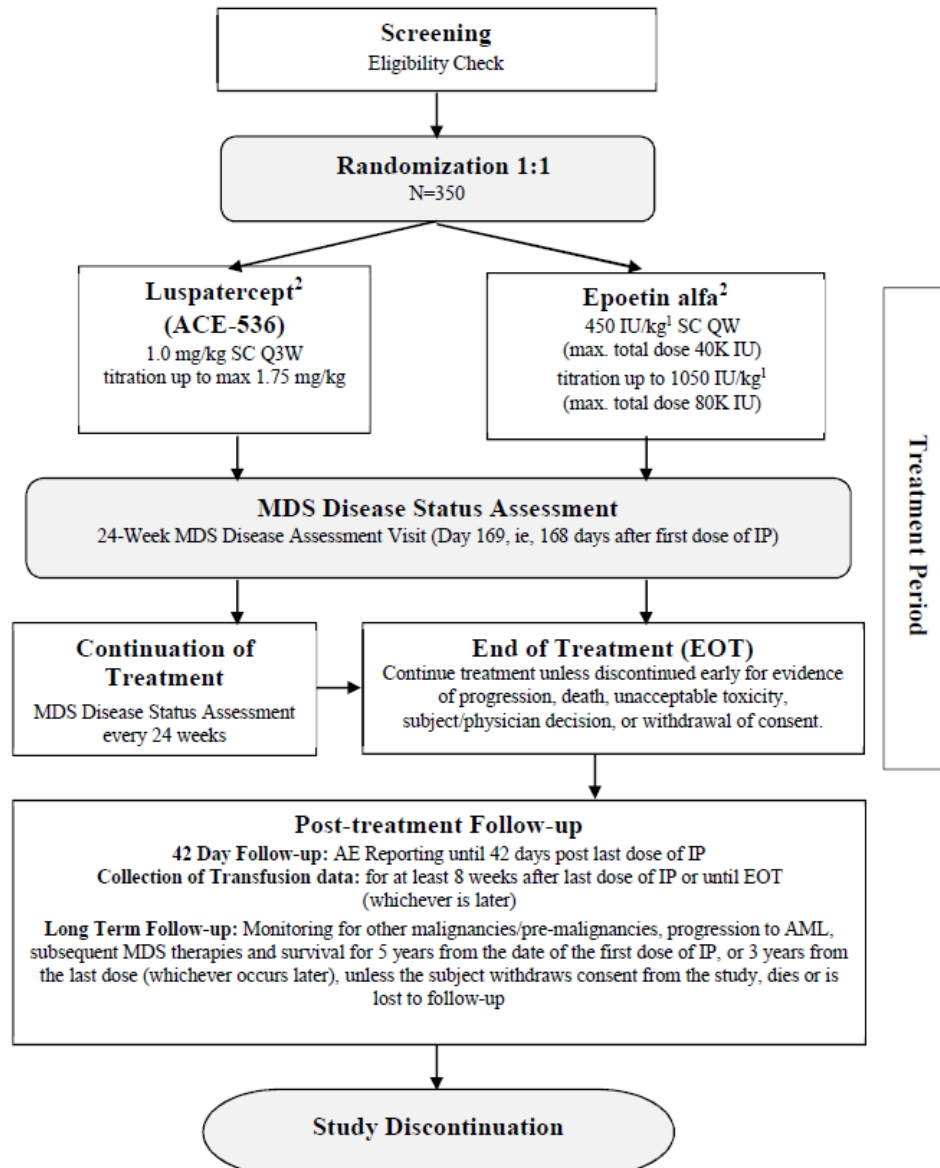
liegen einer Transfusionsabhängigkeit (definiert als ein Bedarf von 2-6 EK-Einheiten in den letzten 8 Wochen vor der Randomisierung) und ein sEPO-Spiegel < 500 U/l.

Nicht eingeschlossen werden durften Patient:innen mit einer vorausgegangenen EPO-basierten Therapie. Zulässig war nach Ermessen der Prüferärztin bzw. des Prüferarztes jedoch der Einschluss von Patient:innen mit maximal 2 Dosen Epoetin alfa, sofern diese bei Randomisierung schon mindestens 8 Wochen zurücklagen.

Von der Studie ausgeschlossen waren zudem Patient:innen mit MDS mit einer isolierten Deletion am langen Arm von Chromosom 5 (MDS del[5q]) und unklassifizierbarer MDS (MDS-U). Es handelt sich hierbei gemäß der WHO-Klassifikation um separate Krankheitsentitäten, die vom Anwendungsgebiet von Luspatercept abzugrenzen sind (siehe Modul 3 D) [7].

Studiendesign

Die Studie COMMANDS unterteilt sich in eine Screeningphase mit anschließender Randomisierung der geeigneten Patient:innen, eine offene Behandlungsphase und eine Post-Treatment-Follow-up-Phase (siehe Abbildung 4-2).



AE: Adverse Event (Unerwünschtes Ereignis); IP: Investigational Product (Prüfpräparat); Q3W: alle 3 Wochen; QW: wöchentlich; SC: subcutaneous (subkutan)

Abbildung 4-2: Übersicht des Studiendesigns der Studie COMMANDS

Im Anschluss an die ersten 24 Wochen der Behandlung (primäre Behandlungsphase) erfolgte eine Bewertung der MDS-Erkrankung durch den Prüfarzt bzw. die Prüfarztin. Voraussetzung für die Weiterbehandlung nach der primären Behandlungsphase war der Nachweis eines klinischen Nutzens sowie das Nichtvorliegen einer Progression im Rahmen dieser Bewertung. Im weiteren Verlauf der Behandlung musste die Bewertung alle 24 Wochen wiederholt und bestätigt werden. Patient:innen, die die Kriterien für die Weiterbehandlung nicht erfüllten oder die Therapie aus anderen Gründen abbrachen, gingen zur Nachbeobachtung in die Post-Treatment-Follow-up-Phase über.

Die Details des Studienablaufs sind im Folgenden beschrieben.

Screening-Phase und Randomisierung

Während der initialen Screening-Phase, die innerhalb von 35 Tagen vor der Randomisierung der Patient:innen stattfinden musste, wurde die Eignung der Patient:innen für die Studienteilnahme geprüft. Zusätzlich zu den notwendigen Untersuchungen während der Screening-Phase musste von allen Patient:innen die Transfusionshistorie über mindestens 16 Wochen vor der Randomisierung verfügbar sein.

Patient:innen, die die Einschlusskriterien der Studie erfüllten, wurden im Verhältnis 1:1 in den Luspatercept-Arm oder Epoetin-Arm randomisiert, wobei eine Stratifizierung nach der Transfusionslast in den letzten 8 Wochen vor Randomisierung (≥ 4 EK-Einheiten/8 Wochen vs. < 4 EK-Einheiten/8 Wochen), dem RS-Status zu Baseline (RS+ vs. RS-) und dem sEPO-Spiegel zu Baseline (≤ 200 U/l vs. > 200 U/l) erfolgte.

Primäre Behandlungsphase (Woche 1-24)

Die erste Dosis der Studienmedikation musste innerhalb von 3 Tagen nach Randomisierung verabreicht werden. Im Luspatercept-Arm wurde Luspatercept zu einer anfänglichen Dosierung von 1,0 mg/kg Körpergewicht alle 3 Wochen als subkutane Injektion verabreicht, welche gemäß Studienprotokoll schrittweise bis maximal 1,75 mg/kg Körpergewicht auftitriert werden durfte. Patient:innen im Epoetin-Arm erhielten eine anfängliche Dosis Epoetin alfa von 450 IU/kg Körpergewicht als wöchentliche, subkutane Injektion, die schrittweise auf maximal 1.050 IU/kg Körpergewicht erhöht werden durfte.

In beiden Behandlungsarmen war darüber hinaus im Rahmen der Begleittherapie eine Behandlung mit BSC nach ärztlichem Ermessen erlaubt. BSC beinhaltete dabei EK-Transfusionen ggf. in Kombination mit Eisenchelatoren, Antibiotika, Virostatika und/oder Antimykotika, sowie Nahrungsergänzungsmittel, falls notwendig. G-CSF war während der Studie zur Behandlung eines neutropenischen Fiebers erlaubt. Insgesamt war dadurch eine geeignete, bedarfsgerechte Begleittherapie, die dem Behandlungsstandard in der vorliegenden Indikation entspricht, gewährleistet.

Die Gabe der Studienmedikation sollte mindestens bis zur Bewertung der MDS-Erkrankung nach 24 Wochen, jedoch maximal bis zum Auftreten nicht akzeptabler Toxizitäten oder dem Entzug der Einwilligungserklärung erfolgen.

Weiterbehandlung (nach Woche 1-24)

Im Anschluss an die primäre Behandlungsphase musste bei allen Patient:innen eine Bewertung der MDS-Erkrankung durch den Prüfarzt oder die Prüfer:in vorgenommen werden, um zu verifizieren, dass die Patient:innen von der Studientherapie profitierten. Die entsprechende Bewertung erfolgte 24 Wochen nach der ersten Dosis (Tag 169 ± 14 Tage) unabhängig von möglichen Dosisverzögerungen im Rahmen einer gesonderten Visite (Visite zur 24-Wochen-MDS-Bewertung), wenngleich diese Visite auch mit einer regulären Dosisvisite (etwa der Dosisvisite zu Woche 25) zusammenfallen konnte. Im Hinblick auf die zur Bewertung notwendigen Laborergebnisse war für die Visite ein 14-Tage-Fenster zulässig (um dem Zeitraum

von der Probenentnahme bis zum Erhalt der Ergebnisse Rechnung zu tragen); die klinische Bewertung der Ergebnisse durch den Prüfarzt oder die Prüfarztin durfte jedoch nicht vor Tag 169 erfolgen (sodass der Transfusionsbedarf bis zu diesem Zeitpunkt vollständig bewertet werden konnte).

Um die Behandlung mit der Studienmedikation nach den ersten 24 Wochen fortführen zu dürfen, mussten die Patient:innen folgende Kriterien erfüllen:

- Nachweis eines klinischen Nutzens, definiert als eine Reduktion der Transfusionen um ≥ 2 EK-Einheiten/8 Wochen im Vergleich zur Transfusionslast zu Baseline (bezogen auf ein beliebiges 8-Wochen-Intervall innerhalb der 12 Wochen unmittelbar vor Tag 169).
- Keine Progression der MDS-Erkrankung gemäß den IWG-Kriterien für die Änderung des natürlichen Krankheitsverlaufs von MDS auf der Grundlage der zentralen morphologischen Beurteilung des Knochenmarks, des peripheren Bluts und der zytogenetischen Ergebnisse.

Patient:innen, die diese Kriterien nicht erfüllten, mussten die Therapie beenden. Die übrigen Patient:innen konnten die Therapie bis zum Auftreten nicht akzeptabler Toxizitäten oder dem Entzug der Einwilligungserklärung fortsetzen. Andauernde Voraussetzung für die weitere Behandlung der Patient:innen im Rahmen der Studie war bzw. ist darüber hinaus, dass die Bewertung der MDS-Erkrankung im folgenden Verlauf alle 24 Wochen (d. h. an Tag 337, Tag 550, usw.) wiederholt und im Ergebnis bestätigt wird.

Post-Treatment-Follow-up-Phase

Patient:innen, die die Behandlung mit der Studienmedikation abbrechen, werden anschließend im Rahmen des Post-Treatment-Follow-ups bis insgesamt 3 Jahre nach der letzten Dosis der Studienmedikation bzw. 5 Jahre nach der ersten Dosis der Studienmedikation (je nachdem, welcher Zeitpunkt später ist) bzw. bis zum Entzug der Einwilligungserklärung, Studienabbruch, Tod oder Loss-to-follow-up nachbeobachtet.

Datenschnitte

Die Studie begann am 02.01.2019 mit der ersten Visite des ersten Patienten bzw. der ersten Patientin. Wie im Protokoll definiert, wurden nach Vollendung oder Abbruch der primären Behandlungsphase durch ca. 105 Patient:innen eine Futility-Interimsanalyse (Datenschnitt: 16.09.2020) und nach Vollendung oder Abbruch der primären Behandlungsphase durch ca. 300 Patient:innen eine Superiority-Interimsanalyse (Datenschnitt: 31.08.2022) durchgeführt. Die primäre Analyse der Studie erfolgte wie geplant, nachdem alle Patient:innen die primäre Behandlungsphase von 24 Wochen vollendet oder zuvor abgebrochen hatten. Der Datenschnitt der primären Analyse wurde am 31.03.2023 vorgenommen. Darüber hinaus wurde am 22.09.2023 ein weiterer Datenschnitt vorgenommen, nachdem alle Patient:innen eine Behandlungsdauer von 48 Wochen vollendet oder die Behandlung zuvor abgebrochen hatten. Bei diesem *ad-hoc* Follow-up Datenschnitt handelt es sich zum Zeitpunkt der Dossiereinreichung um den neuesten verfügbaren Datenschnitt.

Da durch die oben beschriebenen Kriterien zur Weiterbehandlung im Zeitraum nach Woche 1-24 bei Endpunkten, für die nach Therapieende keine langfristige Nachbeobachtung erfolgte, teils eine verkürzte Beobachtungsdauer besteht, werden im vorliegenden Dossier für die Bewertung des Zusatznutzens in erster Linie Auswertungen auf Basis von Woche 1-24 herangezogen. Hierzu wurde die Datenbasis – unabhängig vom zugrunde gelegten Datenschnitt – auf die ersten 24 Wochen der Studie eingeschränkt. Um nach Möglichkeit auch die langfristigen Therapieeffekte von Luspatercept abbilden zu können, werden darüber hinaus zahlreiche Zusatzanalysen unter Berücksichtigung aller verfügbaren Daten aus dem gesamten Studienzeitraum dargestellt. Für die Zusatzanalysen auf Basis des gesamten Studienzeitraums wurde im Dossier demensprechend der neueste verfügbare Follow-up Datenschnitt genutzt. Für die Auswertungen, die ausschließlich auf Woche 1-24 basieren, war dagegen keine Aktualisierung der Daten notwendig, sodass die entsprechenden Ergebnisse im vorliegenden Dossier teilweise auf dem älteren Datenschnitt der primären Analyse beruhen.

Ergebnisse

Analysepopulationen

Insgesamt wurden 182 Patient:innen in den Luspatercept-Arm und 181 Patient:innen in den Epoetin-Arm randomisiert (ITT-Population). Im Epoetin-Arm zogen 2 randomisierte Patient:innen noch vor der ersten Dosis der Studienmedikation ihre Einwilligungserklärung zurück, sodass die Safety-Population des Epoetin-Arms lediglich 179 Patient:innen umfasst. Tabelle 4-14 zeigt zudem für beide im Dossier betrachteten Patientenfragebögen (EORTC QLQ-C30 und FACT-An) die Anzahl der Patient:innen in der jeweiligen HRQoL-Evaluable-Population, d. h. die Anzahl der randomisierten Patient:innen, die den entsprechenden Fragebogen zu Baseline und zu mindestens einem Zeitpunkt nach Therapiebeginn ausgefüllt haben.

Tabelle 4-14: Analysepopulationen auf Studienebene in der Studie COMMANDS

Studie COMMANDS	Luspatercept + BSC ^a n (%) ^b	Epoetin alfa + BSC ^a n (%) ^b
ITT-Population ^c	182 (100)	181 (100)
Safety-Population ^d	182 (100)	179 (98,9)
HRQoL-Evaluable-Population ^e – EORTC QLQ-C30	166 (91,2)	159 (87,8)
HRQoL-Evaluable-Population ^e – FACT-An	170 (93,4)	169 (93,4)

Datenschnitt der primären Analyse vom 31. März 2023.

a: BSC umfasste insbesondere die regelmäßige, bedarfsgerechte Transfusionstherapie mit Erythrozytenkonzentraten ggf. in Kombination mit einer Eisenchelattherapie.

b: Prozentualer Anteil bezogen auf alle randomisierten Patient:innen des Behandlungsarms.

c: Die ITT-Population umfasst alle randomisierten Patient:innen entsprechend ihrer Gruppenzuteilung, unabhängig davon, welche Studienmedikation die Patient:innen tatsächlich erhalten haben.

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

e: Die HRQoL-Evaluable-Population umfasst alle randomisierten Patient:innen, für die zu Baseline und zu mindestens einem Zeitpunkt nach Therapiebeginn eine Bewertung der Lebensqualität bzw. Symptomatik vorliegt.

BSC: Best Supportive Care; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core Module; FACT-An: Functional Assessment of Cancer Therapy-Anemia; HRQoL: Health Related Quality of Life (gesundheitsbezogene Lebensqualität); ITT: Intention to Treat

Baseline-Charakteristika

Die Baseline-Charakteristika der Patient:innen in den beiden Behandlungsarmen sind insgesamt vergleichbar (siehe Tabelle 4-13).

Die Patient:innen waren mehrheitlich männlich (55,4 %) und wiesen im Median ein Alter von 74 Jahren auf. Ein Großteil der Patient:innen war weiß (79,6 %); die verbliebenen Patient:innen waren überwiegend asiatisch (12,1 %) oder wiesen keine Angaben zu ihrer Abstammung auf (7,7 %). Insgesamt wurden 60,3 % der Patient:innen in Europa eingeschlossen, 7,7 % in Nordamerika und 10,7 % in Asien. Die übrigen Patient:innen (21,2 %) wurden in Ländern eingeschlossen, die zu keiner der vorgenannten Regionen zählten (Australien, Israel, Russland, Türkei).

Bei der Mehrheit der Patient:innen betrug die Zeit seit erstmaliger MDS-Diagnose ≤ 1 Jahr (62,3 %). Gemäß IPSS-R Klassifikation wiesen 9,1 % der Patient:innen ein sehr niedriges, 72,5 % ein niedriges und 17,4 % ein intermediäres Risiko auf. Ein Patient bzw. eine Patientin (0,3 %) wies entgegen den Einschlusskriterien ein hohes Risiko auf. Bei den übrigen Patient:innen (0,8 %) lag keine Angabe zum IPSS-R vor. Entsprechend der WHO-Klassifikation 2016 wiesen 67,5 % der Patient:innen die Diagnose MDS-RS-MLD und 26,7 % die Diagnose MDS-MLD auf. Die übrigen Patienten hatten die Diagnosen MDS-RS-SLD (2,2 %), MDS-SLD (1,4 %) und MDS/MPN-RS-T (1,9 %) oder wiesen eine fehlende Angabe zur Diagnose auf (0,3 %). Bei 72,5 % der Patient:innen lag ein positiver RS-Status vor (bei 1 Patient:in [0,3 %] fehlte die Angabe zum RS-Status gemäß CRF) und ein Anteil von 59,2 % wies eine *SF3BI*-Mutation auf (bei 3,0 % der Patient:innen fehlte die Angabe zum *SF3BI*-Mutationsstatus). Die mediane Transfusionslast zu Baseline lag bei 3,0 EK-Einheiten in den letzten 8 Wochen und der mediane Hb-Wert zu Baseline betrug in beiden Behandlungsarmen 7,8 g/dl. Der sFerritin-Wert der Patient:innen lag zu Baseline im Median bei 634,50 µg/l. Die Mehrheit der Patient:innen (79,6 %) wies zu Baseline einen sEPO-Spiegel ≤ 200 U/l auf.

Therapie- und Studienabbrüche

In der Studie COMMANDS brachen 4,9 % der Patient:innen im Luspatercept-Arm und 7,7 % der Patient:innen im Epoetin-Arm ihre Studienteilnahme innerhalb der ersten 24 Wochen ab. Insgesamt brachen bis zum Follow-up Datenschnitt 43,4 % der Patient:innen im Luspatercept-Arm und 48,6 % der Patient:innen im Epoetin-Arm ihre Studienteilnahme ab. Die übrigen Patient:innen nahmen zum Zeitpunkt des Datenschnitts noch an der Studie teil. Insgesamt betrug die mediane Beobachtungsdauer der Patient:innen beim Follow-up Datenschnitt 93,1 Wochen im Luspatercept-Arm und 88,4 Wochen im Epoetin-Arm.

Ein Therapieabbruch innerhalb der ersten 24 Wochen wurde bei 11,0 % der Patient:innen im Luspatercept-Arm und 20,1 % der Patient:innen im Epoetin-Arm verzeichnet. Insgesamt brachen bis zum Follow-up Datenschnitt 65,4 % der Patient:innen im Luspatercept-Arm und 82,7 % der Patient:innen im Epoetin-Arm die Studientherapie ab. Die übrigen Patient:innen waren zum Zeitpunkt des Datenschnitts noch unter Behandlung. Insgesamt betrug die mediane Behandlungsdauer der Patient:innen beim Follow-up Datenschnitt 61,9 Wochen im Luspatercept-Arm und 44,7 Wochen im Epoetin-Arm.

Die Gründe der Studien- und Therapieabbrüche in Woche 1-24 sind in Tabelle 4-15 dargestellt.

Tabelle 4-15: Studien- und Therapieabbrüche bis zum Follow-up Datenschnitt

Studie COMMANDS	Luspatercept + BSC n (%)	Epoetin alfa + BSC n (%)	Gesamt n (%)
Randomisiert (ITT-Population)	182	181	363
Studienabbruch in Woche 1-24	9 (4,9)	14 (7,7)	23 (6,3)
Tod	4 (2,2)	7 (3,9)	11 (3,0)
Unerwünschtes Ereignis	0	1 (0,6)	1 (0,3)
Rückzug der Einwilligungserklärung	5 (2,7)	4 (2,2)	9 (2,5)
Studienabbruch durch den Sponsor	0	1 (0,6)	1 (0,3)
Wechsel zu kommerziell erhältlicher Behandlung	0	1 (0,6)	1 (0,3)
Studienabbruch insgesamt ^a	79 (43,4)	88 (48,6)	167 (46,0)
Studienteilnahme andauernd	103 (56,6)	93 (51,4)	196 (54,0)
Beobachtungsdauer (Wochen) ^b			
Mittelwert (SD)	100,3 (53,21)	94,8 (52,71)	97,6 (52,96)
Median (Min; Max)	93,1 (5; 220)	88,4 (0; 226)	89,3 (0; 226)
Behandelt (Safety-Population)	182	179	361
Therapieabbruch in Woche 1-24	20 (11,0)	36 (20,1)	56 (15,5)
Tod	3 (1,6)	6 (3,4)	9 (2,5)
Unerwünschtes Ereignis	2 (1,1)	4 (2,2)	6 (1,7)
Krankheitsprogression	3 (1,6)	3 (1,7)	6 (1,7)
Unzureichende Wirksamkeit	3 (1,6)	8 (4,5)	11 (3,0)
Rückzug der Einwilligungserklärung	8 (4,4)	6 (3,4)	14 (3,9)
Entscheidung des Arztes/der Ärztin	1 (0,5)	3 (1,7)	4 (1,1)
Andere Gründe	0	6 (3,4)	6 (1,7)
Therapieabbruch insgesamt ^a	119 (65,4)	148 (82,7)	267 (74,0)
Therapie andauernd	63 (34,6)	31 (17,3)	94 (26,0)
Behandlungsdauer (Wochen) ^c			
Mittelwert (SD)	75,4 (51,50)	57,4 (48,82)	66,5 (50,93)
Median (Min; Max)	61,9 (3; 221)	44,7 (1; 227)	51,6 (1; 227)
Follow-up Datenschnitt: 22.09.2023			
a: Die Gründe für alle Studien- und Therapieabbrüche bis zum vorliegenden Datenschnitt sind in Anhang 4-E dargestellt.			
b: Zeit von der Randomisierung bis zum Tod oder letztem Patientenkontakt			
c: Zeit von der ersten Dosis bis zum Behandlungsende, definiert als frühester der folgenden Zeitpunkte: letzte Dosis + 20 Tage (Luspatercept) bzw. letzte Dosis + 6 Tage (Epoetin alfa), Studienabbruch, Tod oder Datum des Datenschnitts.			
BSC: Best Supportive Care; ITT: Intention to Treat; Max: Maximum; Min: Minimum; SD: Standardabweichung			

Umsetzung der zVT in der Studie COMMANDS

Die von BMS zugrunde gelegte zVT für Luspatercept zur Behandlung von erwachsenen Patient:innen mit transfusionsabhängiger Anämie aufgrund von MDS mit sehr niedrigem, niedrigem oder intermediärem Risiko, die keine vorausgegangene EPO-basierte Therapie erhalten haben und dafür geeignet sind, lautet (siehe Modul 3 D):

- Epoetin alfa bzw. Epoetin zeta mit einer bedarfsgerechten Transfusionstherapie mit EK in Kombination mit einer Chelattherapie.

Diese zVT ist im Epoetin-Arm der Studie COMMANDS umgesetzt. Dies ist insbesondere durch folgende Gegebenheiten begründet.

- Alle Patient:innen im Kontrollarm wurden mit Epoetin alfa behandelt.
- Alle Patient:innen konnten zudem im Rahmen von BSC eine geeignete, bedarfsgerechte Begleittherapie erhalten, die dem Behandlungsstandard in der vorliegenden Indikation entspricht. BSC beinhaltete in der Studie insbesondere die bedarfsgerechte Behandlung mit EK-Transfusionen ggf. in Kombination mit Eisenchelatoren, Antibiotika, Virostatika und/oder Antimykotika, sowie Nahrungsergänzungsmittel falls notwendig.

Abseits hiervon wird die Behandlung mit Epoetin alfa + BSC unter Berücksichtigung der individuellen Krankheitscharakteristika der Patient:innen in der Studie COMMANDS zumindest in der Teilpopulation der Patient:innen mit einem sEPO-Spiegel < 200 U/l auch als adäquate Umsetzung der vom G-BA bestimmten zVT betrachtet (vgl. Modul 3 D). Vor diesem Hintergrund wurden alle Auswertungen im Dossier zusätzlich für die Teilpopulation der Patient:innen mit einem sEPO-Spiegel < 200 U/l vorgenommen und dem Anhang 4-G beigefügt.

Zusammenfassend wurde die von BMS zugrunde gelegte zVT für das gesamte vorliegende AWG D im Epoetin-Arm der Studie COMMANDS aufgrund der Kombination mit BSC, die insbesondere den Einsatz von EK-Transfusionen und einer Chelattherapie beinhaltet, adäquat umgesetzt.

Übertragbarkeit der Ergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

Insgesamt ist von einer guten Übertragbarkeit der Studienergebnisse der Studie COMMANDS auf den deutschen Versorgungskontext auszugehen. So stammen insgesamt 60,3 % der eingeschlossenen Patient:innen aus Europa, weshalb von einem hinreichend ähnlichen Versorgungsstandard auszugehen ist. Des Weiteren sind die Baseline-Charakteristika der eingeschlossenen Patient:innen in der Studie COMMANDS hinreichend vergleichbar mit den Charakteristika der Patient:innen im deutschen MDS-Register. So lag z. B. das mediane Alter der Studienteilnehmer:innen zu Baseline bei 74 Jahren und es wurden etwas mehr Männer (55,4 %) als Frauen (44,6 %) in die Studie eingeschlossen. Das mediane Alter der Patient:innen im MDS-Register lag bei Erstdiagnose bei 68 Jahren und Männer waren ebenfalls etwas häufiger von MDS betroffen als Frauen (58 % vs. 42 %) [69].

Zusammenfassend wird somit von einer hinreichenden Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ausgegangen.

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			
COMMANDS	ja	ja	nein	nein	ja	ja	hoch

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Zuteilung der Patient:innen zu den Behandlungsarmen erfolgte in der Studie COMMANDS randomisiert über ein IRT-System, welches die adäquate Erzeugung und Verdeckung der Randomisierungssequenz gewährleistete. Da Luspatercept alle 3 Wochen und Epoetin alfa wöchentlich verabreicht wurde und zudem die Dosismodifikationen bzw. Dosisunterbrechungen zu unterschiedlichen Zeitpunkten stattfanden, wurden weder die Patient:innen noch die Prüffärzt:innen verblindet. Durch dieses Studiendesign wurde eine erhöhte Belastung der Patient:innen durch ein mögliches Double-Dummy-Verfahren, welches die Anzahl der Injektionen deutlich erhöht hätte, vermieden.

Es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung und es sind keine sonstigen verzerrenden Aspekte bekannt. Angaben zum Verzerrungspotential auf Endpunktebene finden sich in den nachfolgenden Abschnitten des Ergebnisteils (Abschnitt 4.3.1.3.1.1 bis 4.3.1.3.1.6) sowie in Anhang 4-F.

Insgesamt wird das Verzerrungspotential auf Studienebene aufgrund des offenen Studiendesigns als hoch eingestuft. Die Studie ist dennoch geeignet, um Ergebnisse mit hinreichender Aussagesicherheit für die Nutzenbewertung von Luspatercept 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
		Transfusionsfreiheit	Symptomatik gemäß EORTC QLQ-C30	Lebensqualität gemäß EORTC QLQ-C30	Lebensqualität gemäß FACT-An	
COMMANDS	ja	ja	ja	ja	ja	ja

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
COMMANDS	<p>Dargestellte Ergebnisse</p> <ul style="list-style-type: none"> • <u>Hauptanalyse</u>: Anteil der Todesfälle in Woche 1-24 • <u>Zusatzanalysen</u>: <ul style="list-style-type: none"> ○ Gesamtüberleben <p>Für die Analyse des Anteils der Todesfälle in Woche 1-24 wurde der Datenschnitt der primären Analyse herangezogen; für die Analyse des Gesamtüberlebens wurde der neueste verfügbare Datenschnitt (Follow-up Datenschnitt vom 22. September 2023) zugrunde gelegt.</p> <p>Operationalisierung und Auswertung</p> <p>Die Mortalität wird anhand der in der Studie aufgetretenen Todesfälle operationalisiert. Es wurden alle Todesfälle unabhängig von der Todesursache berücksichtigt.</p> <p><u>HAUPTANALYSE</u>:</p> <p>Die Hauptanalyse umfasst den Anteil der Todesfälle pro Behandlungsarm im Zeitraum von Woche 1-24. Als Behandlungseffekt wird das unter Berücksichtigung der Stratifizierungsfaktoren mittels Mantel-Haenszel-Methode geschätzte relative Risiko betrachtet. Das zugehörige Konfidenzintervall und der p-Wert wurden mittels Normalapproximation berechnet.</p> <p><u>ZUSATZANALYSEN</u>:</p> <ul style="list-style-type: none"> • <u>Gesamtüberleben</u>: Ergänzend wird das Gesamtüberleben, operationalisiert als Zeit zwischen dem Datum der Randomisierung und dem Datum des Todes (unabhängig von der Todesursache), dargestellt. Bei Patient:innen ohne dokumentierten Tod wurde das Gesamtüberleben zum Zeitpunkt des letzten Kontakts zensiert. Die Auswertung erfolgte anhand einer Ereigniszeitanalyse. Zur Quantifizierung des Behandlungseffekts wurden das HR mit einem stratifizierten Cox-Regressionsmodell sowie ein stratifizierter Log-Rank-Test berechnet. <p>Alle Analysen zum vorliegenden Endpunkt basieren auf der ITT-Population.</p>
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 COMMANDS

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

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

In der Studie COMMANDS waren weder die Patient:innen noch die Prüffärzt:innen verblindet, sodass auf Studienebene ein hohes Verzerrungspotenzial vorliegt. Ungeachtet dessen kann der Endpunkt Mortalität jedoch eindeutig und frei von subjektiver Beeinflussung bewertet werden, da der Eintritt des Todes ein objektives Kriterium darstellt. Bei der Auswertung des vorliegenden Endpunkts wurden alle randomisierten Patient:innen berücksichtigt. Es liegen keine Anhaltspunkte für eine ergebnisabhängige Berichterstattung oder sonstige Aspekte, die zu einer Verzerrung führen könnten, vor.

Somit ergibt sich für den vorliegenden Endpunkt insgesamt ein niedriges Verzerrungspotenzial.

Insgesamt wurden die Patient:innen in der COMMANDS-Studie bis zum Follow-up Datenschnitt im Median 93,1 Wochen im Luspatercept-Arm und 88,4 Wochen im Epoetin-Arm beobachtet (siehe Tabelle 4-20).

Tabelle 4-20: Beobachtungsdauer für den Endpunkt „Mortalität“ in der Studie COMMANDS

Studie COMMANDS	Luspatercept + BSC (N = 182)	Epoetin alfa + BSC (N = 181)	Gesamt (N = 363)
Beobachtungsdauer in Woche 1-24			
Beobachtungsdauer (Wochen) ^a			
Mittelwert (SD)	23,5 (2,89)	23,2 (3,75)	23,4 (3,35)
Median (Min; Max)	24,1 (5; 24)	24,1 (0; 24)	24,1 (0; 24)
Beobachtungsdauer bis zum Follow-up Datenschnitt			
Beobachtungsdauer (Wochen) ^a			
Mittelwert (SD)	100,3 (53,21)	94,8 (52,71)	97,6 (52,96)
Median (Min; Max)	93,1 (5; 220)	88,4 (0; 226)	89,3 (0; 226)
Datenschnitt der primären Analyse vom 31. März 2023 bzw. Follow-up Datenschnitt vom 22. September 2023; ITT-Population.			
a: Zeit von der Randomisierung bis zum Tod oder dem letzten Patientenkontakt			
BSC: Best Supportive Care; ITT: Intention to Treat; Max: Maximum; Min: Minimum; SD: Standardabweichung			

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.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Hauptanalyse: Anteil der Todesfälle in Woche 1-24

Tabelle 4-21: Ergebnisse für den Endpunkt „Mortalität“ – Anteil der Todesfälle in Woche 1-24 aus der Studie COMMANDS (Hauptanalyse)

Studie COMMANDS	Luspatercept + BSC (N = 182)		Epoetin alfa + BSC (N = 181)		Luspatercept + BSC vs. Epoetin alfa + BSC		
	N	Patient:innen mit Ereignis n (%)	N	Patient:innen mit Ereignis n (%)	RD [95 %-KI] ^a	OR [95 %-KI] ^a	RR [95 %-KI]; p-Wert ^a
Anteil der Todesfälle in Woche 1-24							
Todesfälle in Woche 1-24	182	4 (2,2)	181	7 (3,9)	-1,78 [-5,33; 1,77]	0,54 [0,15; 1,89]	0,54 [0,15; 1,90]; 0,3385
Datenschnitt der primären Analyse vom 31. März 2023; ITT-Population. a: RD, OR und RR berechnet mittels Mantel-Haenszel-Methode unter Berücksichtigung der Stratifizierungsfaktoren Transfusionslast zu Baseline (< 4; ≥ 4 EK-Einheiten), RS-Status zu Baseline (RS+; RS-) und sEPO-Spiegel zu Baseline (≤ 200; > 200 U/l). Die Berechnung der stratifizierten Effektschätzer erfolgte unter Ausschluss eines Patienten bzw. einer Patientin aufgrund eines fehlenden RS-Status. Die KIs und der p-Wert wurden mittels Normalapproximation berechnet. BSC: Best Supportive Care; EK: Erythrozytenkonzentrat; KI: Konfidenzintervall; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; RS: Ringsideroblasten; sEPO: Serum-Erythropoetin							

Während der primären Behandlungsphase in Woche 1-24 verstarben 4 Patient:innen (2,2 %) im Luspatercept-Arm und 7 Patient:innen (3,9 %) im Epoetin-Arm (siehe Tabelle 4-21). In Bezug auf den Anteil der Todesfälle in Woche 1-24 liegt somit kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen vor (RR [95 %-KI] = 0,54 [0,15; 1,90]; p = 0,3385).

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

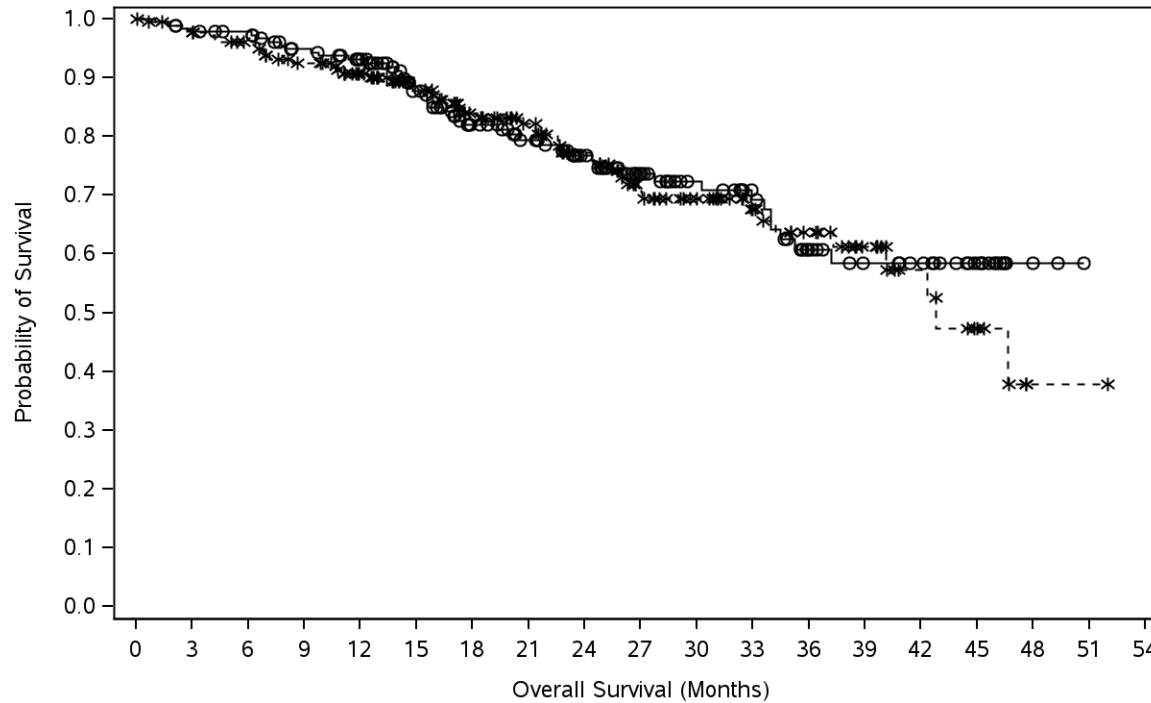
Zusatzanalyse

Gesamtüberleben

Tabelle 4-22: Ergebnisse für den Endpunkt „Mortalität“ – Gesamtüberleben aus der Studie COMMANDS (Zusatzanalyse)

Studie COMMANDS	Luspatercept + BSC (N = 182)			Epoetin alfa + BSC (N = 181)			Luspatercept + BSC vs. Epoetin alfa + BSC	
	N	Patient:innen mit Ereignis n (%)	Median in Monaten [95 %-KI] ^a	N	Patient:innen mit Ereignis n (%)	Median in Monaten [95 %-KI] ^a	Hazard Ratio [95 %-KI] ^b	p-Wert ^c
Gesamtüberleben								
Gesamtüberleben bis zum betrachteten Datenschnitt	182	46 (25,3)	N. A. [35,25; N. A.]	181	47 (26,0)	42,81 [37,29; N. A.]	1,014 [0,666; 1,543]	0,9485
Follow-up Datenschnitt vom 22. September 2023; ITT-Population. a: Mediane Zeit nach Kaplan-Meier. Das zweiseitige 95 %-KI wurde über eine Log-Log-Transformation nach Brookmeyer und Crowley berechnet. b: Cox-Regressionsmodell stratifiziert nach Transfusionslast zu Baseline (< 4; ≥ 4 EK-Einheiten), RS-Status zu Baseline (RS+; RS-) und sEPO-Spiegel zu Baseline (≤ 200; > 200 U/l). Die Berechnung der stratifizierten Effektschätzer erfolgte unter Ausschluss eines Patienten bzw. einer Patientin aufgrund eines fehlenden RS-Status. c: Log-Rank-Test stratifiziert nach Transfusionslast zu Baseline, (< 4; ≥ 4 EK-Einheiten); RS-Status zu Baseline (RS+; RS-) und sEPO-Spiegel zu Baseline (≤ 200; > 200 U/l). Die Berechnung erfolgte unter Ausschluss eines Patienten bzw. einer Patientin aufgrund eines fehlenden RS-Status. BSC: Best Supportive Care; EK: Erythrozytenkonzentrat; ITT: Intention to Treat; KI: Konfidenzintervall; N.A.: nicht angegeben, nicht erreicht oder nicht berechnet; RS: Ring-sideroblasten; sEPO: Serum-Erythropoetin								

Auch hinsichtlich des Gesamtüberlebens liegt basierend auf dem Follow-up Datenschnitt kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen vor (HR [95 %-KI] = 1,014 [0,666; 1,543]; p = 0,9485) (siehe Tabelle 4-22 und Abbildung 4-3). Bis zum Datenschnitt verstarben insgesamt 46 Patient:innen (25,3 %) im Luspatercept-Arm und 47 Patient:innen (26,0 %) im Epoetin-Arm.



Number of Subjects at Risk

Luspatercept

182 176 173 161 152 125 104 92 77 61 50 42 30 24 21 13 3 0 0

Epoetin Alfa

181 174 166 154 139 118 100 88 73 58 47 36 29 20 12 7 1 1 0

—○— Luspatercept (events: 46/182), median and 95% CI: N.A. (35.25, N.A.)

--*-- Epoetin Alfa (events: 47/181), median and 95% CI: 42.81 (37.29, N.A.)

Luspatercept vs. Epoetin Alfa - hazard ratio and 95% CI: 1.014 (0.666, 1.543); pvalue: 0.9485

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

Zusammenfassung der Ergebnisse zum Endpunkt Mortalität

Bei der Mortalität zeigen sich keine Unterschiede zwischen den Studienarmen, weder bei der Auswertung des Anteils der Todesfälle in Woche 1-24 noch in der Auswertung des Gesamtüberlebens über den gesamten Studienverlauf.

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-Analyse durchgeführt wurde.

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

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

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

4.3.1.3.1.2 Morbidität – Transfusionsfreiheit

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

Tabelle 4-23: Operationalisierung des Endpunkts „Morbidität – Transfusionsfreiheit“

Studie	Operationalisierung
COMMANDS	<p>Dargestellte Ergebnisse</p> <ul style="list-style-type: none"> • <u>Hauptanalyse</u>: Anteil der Patient:innen mit einer Transfusionsfreiheit von 24 Wochen in Woche 1-24 • <u>Zusatzanalysen</u>: <ul style="list-style-type: none"> ○ Sensitivitätsanalyse zum Anteil der Patient:innen mit einer Transfusionsfreiheit von 24 Wochen in Woche 1-24 ○ Anteil der Patient:innen mit einer Transfusionsfreiheit von ≥ 24 Wochen in Woche 1-36, Woche 1-48 und Woche 1-EOT sowie mit einer Transfusionsfreiheit von ≥ 48 Wochen in Woche 1-48 und Woche 1-EOT ○ Längste Dauer einer Transfusionsfreiheit von ≥ 24 Wochen in Woche 1-EOT ○ Mittlere Änderung der Hb-Werte in Woche 1-24 und Woche 1-EOT im Vergleich zu Baseline ○ Line-Plot zum mittleren Verlauf der Hb-Werte ○ Anteil der Patient:innen mit einer Transfusionsfreiheit von 12 Wochen mit gleichzeitigem mittleren Anstieg der Hb-Werte um $\geq 1,5$ g/dl in Woche 1-24 und in Woche 1-EOT <p>Alle im Rahmen des vorliegenden Endpunkts dargestellten Analysen basieren auf dem neuesten verfügbaren Datenschnitt (Follow-up Datenschnitt).</p> <p>Operationalisierung und Auswertung</p> <p>Transfusionen wurden ab der Screening-Phase (35 Tage vor Randomisierung) durchgängig bis 8 Wochen nach der letzten Dosis bzw. bis zur EOT-Visite erfasst. Darüber hinaus wurde die Transfusionshistorie inkl. der Prätransfusions-Hb-Werte für mindestens 16 Wochen vor Randomisierung retrospektiv erhoben.</p> <p>Zusätzlich wurden während der Studie regelmäßig Hb-Werte durch ein Zentrallabor bestimmt. Die Erhebung der Proben erfolgte im Rahmen des Screenings (in den 35 Tagen vor Randomisierung), am Tag der ersten Dosis (Woche 1), in Woche 2 und Woche 3 (entsprechend der zweiten und dritten Dosisvisite im Epoetin-Arm) und im Weiteren bei den 3-wöchentlichen Dosisvisiten (Woche 4, Woche 7, Woche 10, usw., d. h. bei jeder Luspatercept-Dosisvisite und bei jeder dritten Epoetin-Dosisvisite, wobei sich die Erhebungen bei den Dosisvisiten im Falle von Dosisverzögerungen ebenfalls entsprechend verschoben), bei der Visite zur 24-Wochen-MDS-Bewertung (Tag 169) sowie den übrigen Visiten zur MDS-Bewertung (Tag 337, Tag 505, usw.) und bei der EOT-Visite. Die Probenentnahmen bei den Dosisvisiten erfolgten vor der Gabe der Studienmedikation. Um die Ergebnisse zeitnah zu erhalten (z. B. zur Entscheidung über Dosisanpassungen oder EK-Transfusionen), wurden zusätzlich zu den Messungen durch das Zentrallabor bei Bedarf jederzeit auch Messungen durch lokale Labore vorgenommen.</p> <p>Basierend auf der Transfusionshistorie wurde für jede Patientin und jeden Patienten jeweils eine individuelle Prätransfusions-Hb-Schwelle bestimmt (Mittelwert der Prätransfusions-Hb-Werte in den 8 Wochen vor der ersten Dosis der Studienmedikation), also der Hb-Wert, bei dem die Patientin oder der Patient üblicherweise eine EK-Transfusion benötigte. Sofern Patient:innen während der Behandlungsphase der Studie zum Zeitpunkt ihrer nächsten erwarteten EK-Transfusion im Vergleich zu ihrer Prätransfusions-Hb-Schwelle einen um</p>

Studie	Operationalisierung
	<p>≥ 1 g/dl erhöhten Prätransfusions-Hb-Wert aufwiesen, sollte die EK-Transfusion um mindestens 7 Tage verschoben werden. Ungeachtet dessen konnten alle Patient:innen bei Anämiesymptomen oder sonstigem Bedarf (z. B. wegen Infektionen) Transfusionen nach Ermessen ihrer Prüfärzt:innen erhalten.</p> <p>HAUPTANALYSE:</p> <p>Im Rahmen der Hauptanalyse wird der Anteil der Patient:innen betrachtet, die während der primären Behandlungsphase (Woche 1-24) eine Transfusionsfreiheit von 24 Wochen erreichten, d. h. der Anteil der Patient:innen, die über eine Dauer von 24 Wochen keine Transfusionen erhalten haben. Der zugrunde gelegte Beobachtungszeitraum umfasst den Behandlungszeitraum ab dem Tag nach der ersten Dosis bis einschließlich Tag 169 bzw. bis zur EOT-Visite (Visite infolge der Entscheidung, die Behandlung zu beenden), dem Beginn einer MDS-Folgetherapie oder dem Studienabbruch/Tod, je nachdem welches Ereignis zuerst eintrat. Um als Responder zu zählen, mussten Patient:innen in diesem Beobachtungszeitraum ein transfusionsfreies Intervall von 168 Tagen aufweisen.</p> <p>Als Behandlungseffekt wird das unter Berücksichtigung der Stratifizierungsfaktoren mittels Mantel-Haenszel-Methode geschätzte relative Risiko betrachtet. Das zugehörige Konfidenzintervall und der p-Wert wurden mittels Normalapproximation berechnet.</p> <p>ZUSATZANALYSEN:</p> <ul style="list-style-type: none"> • <u>Sensitivitätsanalyse zum Anteil der Patient:innen mit einer Transfusionsfreiheit von 24 Wochen in Woche 1-24</u> Um den Einfluss des Umgangs mit vorzeitigen Therapieabbrüchen (EOT-Visite, Beginn einer MDS-Folgetherapie oder Studienabbruch/Tod vor Tag 169) zu untersuchen, wurde eine Sensitivitätsanalyse durchgeführt, bei der Patient:innen, die bis einschließlich Tag 169 keine dokumentierten Transfusionen aufwiesen, stets als Responder gewertet wurden, selbst wenn ihr entsprechender Beobachtungszeitraum eigentlich keine 168 Tage umfasste. Patient:innen mit einer dokumentierten Transfusion bis einschließlich Tag 169 wurden dagegen unabhängig von der Dauer ihres Beobachtungszeitraums weiterhin als Non-Responder gezählt. • <u>Anteil der Patient:innen mit einer Transfusionsfreiheit von ≥ 24 Wochen in Woche 1-36, Woche 1-48 und Woche 1-EOT sowie mit einer Transfusionsfreiheit von ≥ 48 Wochen in Woche 1-48 und Woche 1-EOT:</u> Ergänzend zur Auswertung der Transfusionsfreiheit von 24 Wochen auf Basis von Woche 1-24 wurden Zusatzanalysen zur Transfusionsfreiheit von ≥ 24 Wochen basierend auf Woche 1-36, Woche 1-48 und Woche 1-EOT sowie zur Transfusionsfreiheit von ≥ 48 Wochen basierend auf Woche 1-48 und Woche 1-EOT vorgenommen. Der zugrunde gelegte Beobachtungszeitraum umfasste hierbei den Behandlungszeitraum ab dem Tag nach der ersten Dosis bis zum betrachteten Datenschnitt bzw. bis zur EOT-Visite, dem Beginn einer MDS-Folgetherapie oder dem Studienabbruch/Tod, je nachdem welches Ereignis zuerst eintrat. Bei der Analyse zu Woche 1-36 und Woche 1-48 wurde zudem ausschließlich der Zeitraum bis Tag 252 bzw. Tag 336 berücksichtigt. Um als Responder zu zählen, mussten Patient:innen im jeweiligen Beobachtungszeitraum ein transfusionsfreies Intervall von 168 Tagen (24 Wochen) bzw. 336 Tagen (48 Wochen) aufweisen. • <u>Längste Dauer einer Transfusionsfreiheit von ≥ 24 Wochen in Woche 1-EOT:</u> Bei allen Patient:innen, die in Woche 1-24 eine Transfusionsfreiheit von 24 Wochen erreichten, wurde die Dauer des längsten transfusionsfreien Intervalls in Woche 1-EOT bestimmt. Der zugrunde gelegte Beobachtungszeitraum umfasste den Behandlungszeitraum ab dem Tag nach der ersten Dosis bis zum betrachteten Datenschnitt bzw. bis zur EOT-Visite, dem Beginn einer MDS-Folgetherapie oder dem Studienabbruch/Tod, je nachdem welches Ereignis zuerst eintrat. Die Auswertung erfolgte anhand einer Ereigniszeitanalyse. Patient:innen, deren längstes transfusionsfreies Intervall am Ende des Beobachtungszeitraums noch andauerte, wurden zensiert.

Studie	Operationalisierung
	<p>Zur Quantifizierung des Behandlungseffekts wurden das HR mit einem stratifizierten Cox-Regressionsmodell sowie ein stratifizierter Log-Rank-Test berechnet.</p> <ul style="list-style-type: none"> • <u>Mittlere Änderung der Hb-Werte in Woche 1-24 bzw. Woche 1-EOT im Vergleich zu Baseline:</u> Die Änderung der Hb-Werte einer Patientin bzw. eines Patienten wurde operationalisiert als mittlere Änderung im betrachteten Beobachtungszeitraum im Vergleich zum Baseline-Wert. Alle Hb-Messungen, die innerhalb von 14 Tagen nach einer Transfusion erfolgten, wurden mit Ausnahme solcher Messungen, auf die innerhalb von 3 Tagen eine weitere Transfusion folgte, von der Auswertung ausgeschlossen (14/3-Regel). Als Baseline-Hb-Wert wurde nach Anwendung der beschriebenen 14/3-Regel der niedrigste vorhandene Hb-Wert innerhalb der 35 Tage vor der ersten Dosis der Studienmedikation (bzw. vor dem Randomisierungsdatum, bei Patient:innen, die randomisiert aber nicht behandelt wurden) unter Berücksichtigung aller Messungen aus dem Zentral- und Lokallabor sowie aller dokumentierten Prätransfusions-Hb-Werte verwendet. Bei fehlenden Hb-Werten nach der 14/3-Regel, wurde eine 7/3-Tage-Regel angewendet. Bei der Berechnung der mittleren Post-Baseline-Werte wurden ausschließlich Hb-Werte aus dem Zentrallabor berücksichtigt. Für Hb-Werte in Woche 1-24 wurde als Beobachtungszeitraum der Behandlungszeitraum ab dem Tag nach der ersten Dosis bis Tag 169 bzw. bis zur EOT-Visite, dem Beginn einer MDS-Folgetherapie oder dem Studienabbruch/Tod, je nachdem welches Ereignis zuerst eintrat, zugrunde gelegt. Für Hb-Werte in Woche 1-EOT wurde als Beobachtungszeitraum der Behandlungszeitraum ab dem Tag nach der ersten Dosis bis zum betrachteten Datenschnitt bzw. bis zur EOT-Visite, dem Beginn einer MDS-Folgetherapie oder dem Studienabbruch/Tod, je nachdem welches Ereignis zuerst eintrat, zugrunde gelegt. <p>Die Auswertung der mittleren Änderung der Hb-Werte erfolgte mittels ANCOVA (Analysis of Covariance), wobei eine Adjustierung für den Baseline-Wert sowie die Stratifizierungsfaktoren vorgenommen wurde. Zur Quantifizierung des Gruppenunterschieds wird die adjustierte Mittelwertdifferenz sowie der entsprechende Schätzer von Hedges' g betrachtet.</p> • <u>Line-Plot zum mittleren Verlauf der Hb-Werte:</u> Neben der Auswertung mittels ANCOVA wurden die Hb-Werte auch graphisch in einem Verlaufsdiagramm anhand der arithmetischen Mittelwerte pro Visite über alle Visiten im Behandlungszeitraum zusammengefasst. Bei den Post-Baseline-Visiten wurden dabei nur Hb-Werte aus dem Zentrallabor berücksichtigt. • <u>Anteil der Patient:innen mit einer Transfusionsfreiheit von 12 Wochen mit gleichzeitigem mittleren Anstieg der Hb-Werte um $\geq 1,5$ g/dl in Woche 1-24 und in Woche 1-EOT:</u> Der Anteil der Patient:innen mit einer Transfusionsfreiheit von 12 Wochen mit gleichzeitigem durchschnittlichen Anstieg der Hb-Werte um $\geq 1,5$ g/dl in Woche 1-24 ist der primäre Endpunkt der Studie COMMANDS. Der zugrunde gelegte Beobachtungszeitraum für diesen Endpunkt umfasst den Behandlungszeitraum ab dem Tag nach der ersten Dosis bis einschließlich Tag 169 bzw. bis zur EOT-Visite, dem Beginn einer MDS-Folgetherapie oder dem Studienabbruch/Tod, je nachdem welches Ereignis zuerst eintrat. Um als Responder zu zählen, mussten Patient:innen in diesem Beobachtungszeitraum mindestens ein transfusionsfreies Intervall von 84 Tagen aufweisen, in dem der Durchschnittswert der vorliegenden Hb-Werte im Vergleich zum Baseline-Werte um $\geq 1,5$ g/dl erhöht war. Zusätzlich zum Anteil der Responder in Woche 1-24 wird der Endpunkt auch auf Basis von Woche 1-EOT betrachtet. Die statistische Auswertung erfolgte analog zur Transfusionsfreiheit. <p>Alle Analysen zum vorliegenden Endpunkt basieren auf der ITT-Population.</p>

Studie	Operationalisierung
	ANCOVA: Analysis of Covariance; EK: Erythrozytenkonzentrat; EOT: End of Treatment; Hb: Hämoglobin; HR: Hazard Ratio; ITT: Intention to Treat; MDS: Myelodysplastische Syndrome, seit 2022: Myelodysplastische Neoplasien (gemäß WHO-Kriterien)

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 4-24: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Morbidity – Transfusionsfreiheit“ in der Studie COMMANDS

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
COMMANDS	hoch	nein	ja	ja	ja	hoch

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

In der Studie COMMANDS waren weder die Patient:innen noch die Prüfärzt:innen verblindet, sodass bereits auf Studienebene ein hohes Verzerrungspotenzial vorliegt. Bei der Auswertung der Transfusionsfreiheit von 24 Wochen in Woche 1-24 wurden alle randomisierten Patient:innen berücksichtigt. Patient:innen mit einem vorzeitigen Therapieabbruch (EOT-Visite, Beginn einer MDS-Folgetherapie oder Studienabbruch/Tod vor Tag 169) wurden dabei als Non-Responder gezählt. Aus einer Sensitivitätsanalyse, bei der Patient:innen mit einem Therapieabbruch vor Tag 169, die bis zu diesem Zeitpunkt keine dokumentierten Transfusionen erhalten haben, als Responder gezählt wurden, geht jedoch hervor, dass der Umgang mit den Therapieabbrüchen keine entscheidenden Auswirkungen auf die Ergebnisse hat. Es liegen darüber hinaus keine Anhaltspunkte für eine ergebnisabhängige Berichterstattung oder sonstige Aspekte, die zu einer Verzerrung führen könnten, vor.

Insgesamt ergibt sich für den vorliegenden Endpunkt aufgrund der Tatsache, dass weder die Patient:innen noch die Prüfärzt:innen verblindet waren, ein hohes Verzerrungspotenzial. Ungeachtet dessen bieten die Ergebnisse eine hinreichende Aussagesicherheit für die Bewertung des Zusatznutzens von Luspatercept.

In Woche 1-24 betrug die mediane Beobachtungsdauer für EK-Transfusionen und Hb-Werte sowohl im Luspatercept-Arm als auch im Epoetin-Arm 24,1 Wochen. Darüber hinaus ergab

sich bis zum vorliegenden Follow-up Datenschnitt für EK-Transfusionen und Hb-Werte insgesamt eine mediane Beobachtungsdauer von 62,8 Wochen im Luspatercept-Arm und 46,0 Wochen im Epoetin-Arm (siehe Tabelle 4-25).

Tabelle 4-25: Beobachtungsdauer für den Endpunkt „Transfusionsfreiheit“ in der Studie COMMANDS

Studie COMMANDS	Luspatercept + BSC (N = 182)	Epoetin alfa + BSC (N = 181)	Gesamt (N = 363)
Beobachtungsdauer in Woche 1-24			
Beobachtungsdauer (Wochen) ^a			
Mittelwert (SD)	23,2 (3,28)	21,7 (5,76)	22,5 (4,74)
Median (Min; Max)	24,1 (4; 24)	24,1 (0; 24)	24,1 (0; 24)
Beobachtungsdauer bis zum Follow-up Datenschnitt			
Beobachtungsdauer (Wochen) ^a			
Mittelwert (SD)	74,8 (47,70)	57,5 (47,38)	66,2 (48,27)
Median (Min; Max)	62,8 (4; 201)	46,0 (0; 227)	53,6 (0; 227)
Follow-up Datenschnitt: 22. September 2023; ITT-Population			
a: Zeit ab dem Tag nach der ersten Dosis Studienmedikation bis zur EOT-Visite, dem Beginn einer MDS-Folgetherapie oder dem Studienabbruch/Tod, je nachdem welches Ereignis zuerst eintrat			
BSC: Best Supportive Care; ITT: Intention to Treat; Max: Maximum; Min: Minimum; SD: Standardabweichung			

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.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Hauptanalyse (inkl. zugehöriger Sensitivitätsanalyse): Transfusionsfreiheit von 24 Wochen in Woche 1-24

Tabelle 4-26: Ergebnisse für den Endpunkt „Morbidity – Transfusionsfreiheit“ – Anteil der Patient:innen mit einer Transfusionsfreiheit von 24 Wochen in Woche 1-24 aus der Studie COMMANDS (Hauptanalyse, inkl. zugehöriger Sensitivitätsanalyse)

Studie COMMANDS	Luspatercept + BSC (N = 182)		Epoetin alfa + BSC (N = 181)		Luspatercept + BSC vs. Epoetin alfa + BSC		
	N	Patient:innen mit Ansprechenn (%)	N	Patient:innen mit Ansprechenn (%)	RD [95 %-KI] ^a	OR [95 %-KI] ^a	RR [95 %-KI] ^a p-Wert
Transfusionsfreiheit von 24 Wochen in Woche 1-24							
Hauptanalyse	182	87 (47,8)	181	56 (30,9)	16,12 [6,97; 25,26]	2,26 [1,41; 3,63]	1,52 [1,18; 1,95] 0,0010
Sensitivitätsanalyse ^b	182	90 (49,5)	181	64 (35,4)	13,41 [4,06; 22,75]	1,92 [1,21; 3,04]	1,38 [1,09; 1,73] 0,0066
Follow-up Datenschnitt vom 22. September 2023; ITT-Population. a: RD, OR und RR berechnet mittels Mantel-Haenszel-Methode unter Berücksichtigung der Stratifizierungsfaktoren Transfusionslast zu Baseline (< 4; ≥ 4 EK-Einheiten), RS-Status zu Baseline (RS+; RS-) und sEPO-Spiegel zu Baseline (≤ 200; > 200 U/l). Die Berechnung der stratifizierten Effektschätzer erfolgte unter Ausschluss eines Patienten bzw. einer Patientin aufgrund eines fehlenden RS-Status. Die KIs und der p-Wert wurden mittels Normalapproximation berechnet. b: Bei der Sensitivitätsanalyse wurden Patient:innen, die in Woche 1-24 (bis einschließlich Tag 169) keine dokumentierten Transfusionen aufwiesen, stets als Responder gewertet, selbst wenn ihr entsprechender Beobachtungszeitraum aufgrund eines vorzeitigen Therapieabbruchs (EOT-Visite, Beginn einer MDS-Folgetherapie oder Studienabbruch/Tod vor Tag 169) weniger als 24 Wochen umfasste. BSC: Best Supportive Care; EK: Erythrozytenkonzentrat; EOT: End of Treatment; KI: Konfidenzintervall; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; RS: Ringsideroblasten; sEPO: Serum-Erythropoetin							

Der Anteil der Patient:innen, die eine Transfusionsfreiheit von 24 Wochen in Woche 1-24 erreichten, war mit 47,8 % gegenüber 30,9 % im Luspatercept-Arm statistisch signifikant höher als im Epoetin-Arm (RR [95 %-KI] = 1,52 [1,18; 1,95]; p = 0,0010). Somit konnten unter Luspatercept etwa die Hälfte der Patient:innen bereits ab der ersten Dosis von einer vollständigen Vermeidung von Transfusionen für mindestens 24 Wochen profitieren (siehe Tabelle 4-26).

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Die Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse, bei der auch Patient:innen mit einem Therapieabbruch vor Tag 169, die bis zu diesem Zeitpunkt keine dokumentierten Transfusionen hatten, als Responder gezählt wurden, sind mit der Hauptanalyse konsistent (RR [95 %-KI = 1,38 [1,09; 1,73]; p = 0,0066]).

Darüber hinaus spiegeln sich die Vorteile von Luspatercept auch in den Auswertungen unter Berücksichtigung von Daten aus der Behandlungsphase nach Woche 1-24 sowie in einer Steigerung der mittleren Hb-Werte wider (siehe nachfolgende Zusatzanalysen).

Zusatzanalysen

Transfusionsfreiheit von ≥ 24 Wochen in Woche 1-36, Woche 1-48 und Woche 1-EOT sowie mit einer Transfusionsfreiheit von ≥ 48 Wochen in Woche 1-48 und Woche 1-EOT

Tabelle 4-27: Ergebnisse für den Endpunkt „Morbidität – Transfusionsfreiheit“ – Anteil der Patient:innen mit einer Transfusionsfreiheit von ≥ 24 Wochen in Woche 1-36, Woche 1-48 und Woche 1-EOT sowie einer Transfusionsfreiheit von ≥ 48 Wochen in Woche 1-48 und Woche 1-EOT aus der Studie COMMANDS (Zusatzanalyse)

Studie COMMANDS	Luspatercept + BSC (N = 182)		Epoetin alfa + BSC (N = 181)		Luspatercept + BSC vs. Epoetin alfa + BSC		
	N	Patient:innen mit Ansprechen n (%)	N	Patient:innen mit Ansprechen n (%)	RD [95 %-KI] ^a	OR [95 %-KI] ^a	RR [95 %-KI] ^a p-Wert
Transfusionsfreiheit von ≥ 24 Wochen							
Ergebnisse in Woche 1-36	182	103 (56,6)	181	70 (38,7)	17,00 [7,65; 26,35]	2,27 [1,43; 3,61]	1,43 [1,17; 1,76] 0,0006
Ergebnisse in Woche 1-48	182	116 (63,7)	181	76 (42,0)	20,86 [11,56; 30,17]	2,75 [1,72; 4,39]	1,49 [1,23; 1,80] < 0,0001
Ergebnisse in Woche 1-EOT	182	120 (65,9)	181	82 (45,3)	19,90 [10,50; 29,29]	2,57 [1,61; 4,10]	1,44 [1,20; 1,72] < 0,0001
Transfusionsfreiheit von ≥ 48 Wochen							
Ergebnisse in Woche 1-48	182	63 (34,6)	181	36 (19,9)	14,31 [5,68; 22,94]	2,27 [1,36; 3,76]	1,72 [1,22; 2,42] 0,0020

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Studie COMMANDS	Luspatercept + BSC (N = 182)		Epoetin alfa + BSC (N = 181)		Luspatercept + BSC vs. Epoetin alfa + BSC		
	N	Patient:innen mit Ansprechen n (%)	N	Patient:innen mit Ansprechen n (%)	RD [95 %-KI] ^a	OR [95 %-KI] ^a	RR [95 %-KI] ^a p-Wert
Ergebnisse in Woche 1-EOT	182	85 (46,7)	181	52 (28,7)	17,56 [8,08; 27,04]	2,27 [1,44; 3,59]	1,61 [1,23; 2,11] 0,0006
Follow-up Datenschnitt vom 22. September 2023; ITT-Population. a: RD, OR und RR berechnet mittels Mantel-Haenszel-Methode unter Berücksichtigung der Stratifizierungsfaktoren Transfusionslast zu Baseline (< 4; ≥ 4 EK-Einheiten), RS-Status zu Baseline (RS+; RS-) und sEPO-Spiegel zu Baseline (≤ 200; > 200 U/l). Die Berechnung der stratifizierten Effektschätzer erfolgte unter Ausschluss eines Patienten bzw. einer Patientin aufgrund eines fehlenden RS-Status. Die KIs und der p-Wert wurden mittels Normalapproximation berechnet. BSC: Best Supportive Care; EK: Erythrozytenkonzentrat; EOT: End of Treatment; KI: Konfidenzintervall; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; RS: Ringsideroblasten; sEPO: Serum-Erythropoetin							

Im Luspatercept-Arm stieg der Anteil der Patient:innen mit einer Transfusionsfreiheit von ≥ 24 Wochen im Beobachtungszeitraum bis Woche 36 auf 56,6 %, bis Woche 48 auf 63,7 % und bis EOT auf 65,9 %. Im Epoetin-Arm stieg der Anteil der Patient:innen mit einer Transfusionsfreiheit von ≥ 24 Wochen im Beobachtungszeitraum bis Woche 36 auf 38,7 %, bis Woche 48 auf 42,0 % und bis EOT auf 45,3 %.

Eine Transfusionsfreiheit von 48 Wochen in Woche 1-48 erreichten 34,6 % der Patient:innen im Luspatercept-Arm gegenüber 19,9 % der Patient:innen im Epoetin-Arm. Im Beobachtungszeitraum bis EOT stieg der Anteil der Patient:innen mit einer Transfusionsfreiheit von ≥ 48 Wochen im Luspatercept-Arm auf 46,7 % und im Epoetin-Arm auf 28,7 %.

Der statistisch signifikante Effekt zugunsten von Luspatercept blieb somit über verschiedene längerfristige Zeiträume konsistent bestehen (siehe Tabelle 4-27).

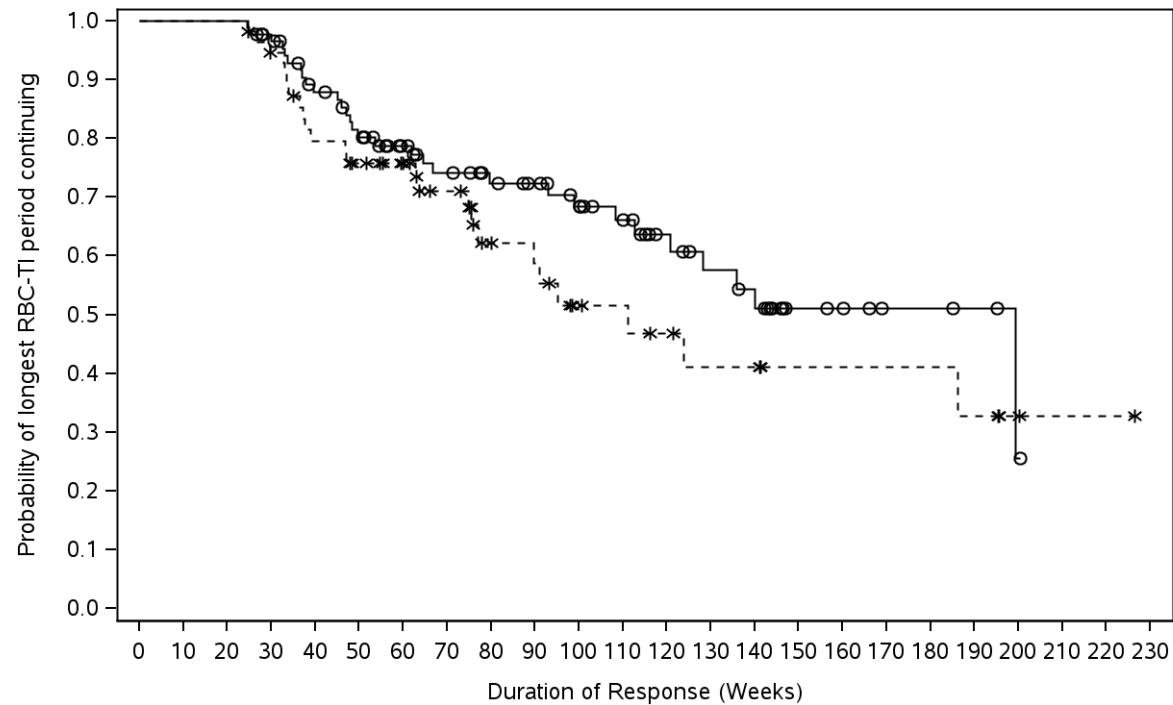
Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Längste Dauer einer Transfusionsfreiheit von ≥ 24 Wochen

Tabelle 4-28: Ergebnisse für den Endpunkt „Morbidity – Transfusionsfreiheit“ – Längste Dauer einer Transfusionsfreiheit von ≥ 24 Wochen in Woche 1-EOT aus der Studie COMMANDS (Zusatzanalyse)

Studie COMMANDS	Luspatercept + BSC (N = 182)			Epoetin alfa + BSC (N = 181)			Luspatercept + BSC vs. Epoetin alfa + BSC	
	N ^a	Patient:innen mit Ereignis ^b n (%)	Median in Wochen [95 %-KI] ^c	N ^a	Patient:innen mit Ereignis ^b n (%)	Median in Wochen [95 %-KI] ^c	Hazard Ratio [95 %-KI] ^d	p-Wert ^e
Längste Dauer einer Transfusionsfreiheit von ≥ 24 Wochen in Woche 1-EOT								
Längste Dauer einer Transfusionsfreiheit	87	30 (34,5)	199,3 [120,9; N. A.]	56	24 (42,9)	111,1 [75,6; N.A.]	0,47 [0,25; 0,88]	0,0159
Follow-up Datenschnitt vom 22. September 2023; ITT-Population. a: Patient:innen mit einer Transfusionsfreiheit von 24 Wochen in Woche 1-24 b: Als Patient:innen mit Ereignis wurden Patient:innen mit einer Transfusion am Ende ihres längsten transfusionsfreien Intervalls gezählt. Patient:innen deren längstes transfusionsfreies Intervall am Ende des Beobachtungszeitraums noch andauerte, wurden zensiert. c: Mediane Zeit nach Kaplan-Meier. Das zweiseitige 95 %-KI wurde über eine Log-Log-Transformation nach Brookmeyer und Crowley berechnet. d: Cox-Regressionsmodell stratifiziert nach Transfusionslast zu Baseline (< 4; ≥ 4 EK-Einheiten), RS-Status zu Baseline (RS+; RS-) und sEPO-Spiegel zu Baseline (≤ 200; > 200 U/l). Die Berechnung des stratifizierten Effektschätzers erfolgte unter Ausschluss eines Patienten bzw. einer Patientin aufgrund eines fehlenden RS-Status. e: Log-Rank-Test stratifiziert nach Transfusionslast zu Baseline, (< 4; ≥ 4 EK-Einheiten); RS-Status zu Baseline (RS+; RS-) und sEPO-Spiegel zu Baseline (≤ 200; > 200 U/l). Die Berechnung erfolgte unter Ausschluss eines Patienten bzw. einer Patientin aufgrund eines fehlenden RS-Status. BSC: Best Supportive Care; EK: Erythrozytenkonzentrat; EOT: End of Treatment; ITT: Intention to Treat; KI: Konfidenzintervall; N.A.: nicht angegeben, nicht erreicht oder nicht berechnet; RS: Ringsideroblasten; sEPO: Serum-Erythropoetin								

Patient:innen, die in Woche 1-24 eine Transfusionsfreiheit von 24 Wochen erreichten, konnten unter Luspatercept auch in Bezug auf die Dauer ihres längsten transfusionsfreien Intervalls im gesamten Beobachtungszeitraum bis EOT von einem statistisch signifikanten Vorteil gegenüber Epoetin alfa profitieren (HR [95 %-KI] = 0,47 [0,25; 0,88]; p = 0,0159) (siehe Tabelle 4-28 und Abbildung 4-4). Die mediane Dauer des längsten transfusionsfreien Intervalls betrug im Luspatercept-Arm 199,3 Wochen und im Epoetin-Arm 111,1 Wochen.



Number of Subjects at Risk

Luspatercept	87	87	87	82	70	62	53	47	42	39	34	29	22	18	16	8	7	4	4	3	1	0	0	0	
Epoetin Alfa	56	56	56	51	42	38	34	27	19	17	12	11	9	7	7	5	5	5	5	5	4	2	1	1	0

—○— Luspatercept (events: 30/87), median and 95% CI: 199.3 (120.9, N.A.)
 -*- Epoetin Alfa (events: 24/56), median and 95% CI: 111.1 (75.6, N.A.)
 Luspatercept vs. Epoetin Alfa - hazard ratio and 95% CI: 0.47 (0.25, 0.88); pvalue: 0.0159

CI: Konfidenzintervall; N.A.: nicht angegeben, nicht erreicht oder nicht berechnet

Abbildung 4-4: Kaplan-Meier-Kurven zur längsten Dauer einer Transfusionsfreiheit von ≥ 24 Wochen

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Mittlere Änderung der Hb-Werte und Verlaufsdarstellung der Hb-Werte

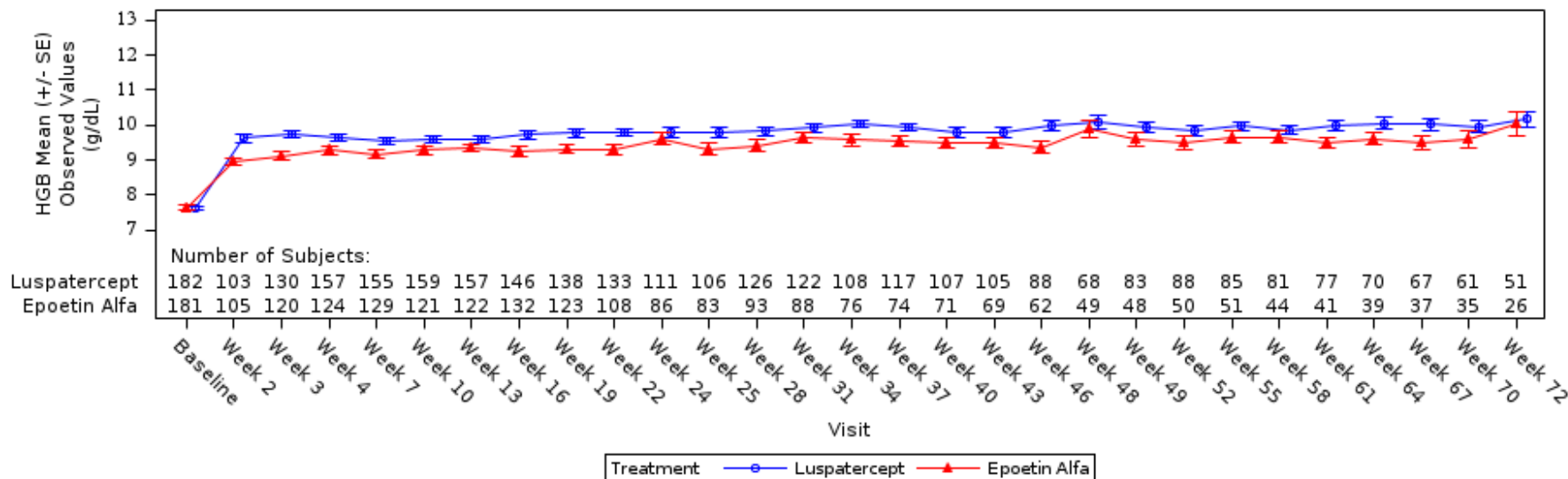
Tabelle 4-29: Ergebnisse für den Endpunkt „Morbidity – Transfusionsfreiheit“ – Änderung der Hb-Werte gegenüber Baseline in Woche 1-24 und in Woche 1-EOT aus der Studie COMMANDS (Zusatzanalyse)

Studie COMMANDS	Luspatercept + BSC (N = 182)			Epoetin alfa + BSC (N = 181)			Luspatercept + BSC vs. Epoetin alfa + BSC	
	N ^a	Baseline Mittel (SD) ^b	Änderung Mittel (SE) ^{c, d}	N ^a	Baseline Mittel (SD) ^b	Änderung Mittel (SE) ^{c, d}	Mittlere Differenz [95%-KI]; p-Wert ^d	Hedges' g [95%-KI] ^e
Mittlere Änderung der Hb-Werte gegenüber Baseline								
Hb-Werte (g/dl) in Woche 1-24	182	7,6 (0,87)	1,82 (0,09)	181	7,6 (0,93)	1,35 (0,09)	0,47 [0,25; 0,69]; < 0,0001	0,45 [0,24; 0,66]
Hb-Werte (g/dl) in Woche 1-EOT	182	7,6 (0,87)	1,80 (0,09)	181	7,6 (0,93)	1,33 (0,09)	0,47 [0,26; 0,69]; < 0,0001	0,45 [0,24; 0,66]
Follow-up Datenschnitt vom 22. September 2023; ITT-Population. a: Patient:innen, mit einer Messung zu Baseline und mindestens einer Messung nach Therapiebeginn. b: Der Baseline-Hb-Wert ist definiert als niedrigster Hb-Wert innerhalb der 56 Tage vor der ersten Dosis der Studienmedikation unter Berücksichtigung aller Messungen aus dem Zentral- und Lokallabor sowie aller dokumentierten Prätransfusions-Hb-Werte. c: Der Hb-Wert nach Therapiebeginn basiert auf dem Durchschnittswert aus Woche 1-24 bzw. Woche 1-EOT. d: ANCOVA basierend auf der Änderung gegenüber Baseline, adjustiert für den Baseline-Hb-Wert, die Transfusionslast zu Baseline (< 4; ≥ 4 EK-Einheiten), den RS-Status zu Baseline (RS+; RS-) und sEPO-Spiegel zu Baseline (≤ 200; > 200 U/l). Die Berechnung des der Modellschätzer erfolgte unter Ausschluss eines Patienten bzw. einer Patientin aufgrund eines fehlenden RS-Status. e: Hedges' g abgeleitet aus dem Modellschätzer der mittleren Differenz. ANCOVA: Analysis of Covariance; BSC: Best Supportive Care; EK: Erythrozytenkonzentrat; EOT: End of Treatment; Hb: Hämoglobin; ITT: Intention to Treat; KI: Konfidenzintervall; RS: Ringsideroblasten; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; sEPO: Serum-Erythropoetin								

In beiden Studienarmen zeigte sich nach Therapiebeginn ein mittlerer Anstieg der Hb-Werte im Vergleich zu Baseline: Im Luspatercept-Arm betrug der mittlere Anstieg 1,82 g/dl in Woche 1-24 bzw. 1,80 g/dl in Woche 1-EOT. Im Epoetin-Arm betrug der mittlere Anstieg 1,35 g/dl in Woche 1-24 bzw. 1,33 g/dl in Woche 1-EOT. Somit ergab sich im Vergleich der Studienarme sowohl in Bezug auf Woche 1-24 (mittlere Differenz [95 %-KI] = 0,47 [0,25; 0,69]; p < 0,0001) als auch in Bezug auf Woche 1-EOT (mittlere Differenz [95 %-KI] = 0,47 [0,26; 0,69]; p < 0,0001) ein statistisch signifikanter Effekt zugunsten von Luspatercept (siehe Tabelle 4-29).

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

In der Verlaufsdarstellung der Hb-Werte wird ersichtlich, dass der mittlere Anstieg der Hb-Werte jeweils in beiden Behandlungsarmen bereits in der ersten Woche nach Therapiebeginn auftrat und im langfristigen Behandlungsverlauf stabil aufrechterhalten wurde (siehe Abbildung 4-5).



HGB: Hämoglobin; SE: Standardfehler; Hinweis: Woche 24, 48, 72 bezeichnen die Visiten zur MDS-Bewertung; bei allen übrigen Wochen handelt es sich um Dosisvisiten. Der weitere Verlauf nach Woche 72 ist in Anhang 4-G dargestellt.

Abbildung 4-5: Line-Plot des mittleren Verlaufs der Hb-Werte

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Transfusionsfreiheit von 12 Wochen mit gleichzeitigem mittleren Anstieg der Hb-Werte um $\geq 1,5$ g/dl

Tabelle 4-30: Ergebnisse für den Endpunkt „Morbidität – Transfusionsfreiheit“ – Anteil der Patient:innen mit einer Transfusionsfreiheit von 12 Wochen mit gleichzeitigem mittleren Anstieg der Hb-Werte um $\geq 1,5$ g/dl in Woche 1-24 und in Woche 1-EOT aus der Studie COMMANDS (Zusatzanalyse)

Studie COMMANDS	Luspatercept + BSC (N = 182)		Epoetin alfa + BSC (N = 181)		Luspatercept + BSC vs. Epoetin alfa + BSC		
	N	Patient:innen mit Ansprechen n (%)	N	Patient:innen mit Ansprechen n (%)	RD [95 %-KI] ^a	OR [95 %-KI] ^a	RR [95 %-KI] p-Wert ^a
Transfusionsfreiheit von 12 Wochen mit gleichzeitigem mittleren Anstieg der Hb-Werte um $\geq 1,5$ g/dl							
Ergebnisse in Woche 1-24	182	110 (60,4)	181	63 (34,8)	25,30 [15,64; 34,96]	3,04 [1,94; 4,77]	1,72 [1,37; 2,16] < 0,0001
Ergebnisse in Woche 1-EOT	182	130 (71,4)	181	79 (43,6)	27,43 [17,88; 36,99]	3,40 [2,15; 5,38]	1,63 [1,35; 1,96] < 0,0001
Follow-up Datenschnitt vom 22. September 2023; ITT-Population. a: RD, OR und RR berechnet mittels Mantel-Haenszel-Methode unter Berücksichtigung der Stratifizierungsfaktoren Transfusionslast zu Baseline (< 4 ; ≥ 4 EK-Einheiten), RS-Status zu Baseline (RS+; RS-) und sEPO-Spiegel zu Baseline (≤ 200 ; > 200 U/l). Die Berechnung der stratifizierten Effektschätzer erfolgte unter Ausschluss eines Patienten bzw. einer Patientin aufgrund eines fehlenden RS-Status. Die KIs und der p-Wert wurden mittels Normalapproximation berechnet. BSC: Best Supportive Care; EK: Erythrozytenkonzentrat; EOT: End of Treatment; Hb: Hämoglobin; ITT: Intention to Treat; KI: Konfidenzintervall; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; RS: Ringsideroblasten; sEPO: Serum-Erythropoetin							

Beim primären Endpunkt der Studie, dem Anteil der Patient:innen, die in Woche 1-24 über 12 Wochen keine EK-Transfusionen benötigten und gleichzeitig einen mittleren Anstieg ihrer Hb-Werte um $\geq 1,5$ g/dl erreichten, ergab sich mit 60,4 % gegenüber 34,8 % ein statistisch signifikanter Vorteil für Luspatercept gegenüber Epoetin alfa (RR [95 %-KI] = 1,72 [1,37; 2,16]; $p < 0,0001$). Und auch in Woche 1-EOT war der Anteil der Patient:innen, die über 12 Wochen keine EK-Transfusionen benötigten und gleichzeitig einen mittleren Anstieg der Hb-Werte um $\geq 1,5$ g/dl erreichten, im Luspatercept-Arm (71,4 %) statistisch signifikant höher als im Epoetin-Arm (43,6 %) (RR [95 %-KI] = 1,63 [1,35; 1,96]; $p < 0,0001$) (siehe Tabelle 4-30).

Zusammenfassung der Ergebnisse zum Endpunkt „Transfusionsfreiheit“

Vor dem Hintergrund einer chronischen Erkrankung, die durch eine Transfusionsabhängigkeit der Patient:innen charakterisiert ist, stellt die Vermeidung von Transfusionen eines der primären, patientenrelevanten Therapieziele im vorliegenden AWG dar.

Insgesamt ergaben sich beim vorliegenden Endpunkt über alle Auswertungen hinweg statistisch signifikante Vorteile von Luspatercept gegenüber Epoetin alfa:

- Patient:innen im Luspatercept-Arm profitierten gegenüber dem Epoetin-Arm über alle betrachteten Zeiträume hinweg signifikant häufiger von einer langfristigen Transfusionsvermeidung, sowohl im Sinne einer Transfusionsfreiheit von ≥ 24 Wochen als auch einer Transfusionsfreiheit von ≥ 48 Wochen. Zudem zeigte sich auch in Bezug auf die Dauer des längsten transfusionsfreien Intervalls ein statistisch signifikanter Effekt zugunsten von Luspatercept.
- Weiterhin führte Luspatercept gegenüber Epoetin alfa zu einer deutlicheren Verbesserung der Erythropoese. So zeigte sich neben einer stabilen Steigerung der Hb-Werte gegenüber Baseline, auch ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen zugunsten von Luspatercept.
- Bestätigt wird die höhere Wirksamkeit von Luspatercept darüber hinaus auch durch die Ergebnisse zum primären Studienendpunkt, wonach Patient:innen im Luspatercept-Arm statistisch signifikant häufiger eine Transfusionsfreiheit von 12 Wochen bei gleichzeitiger Steigerung ihrer mittleren Hb-Werte um $\geq 1,5$ g/dl erreichten als Patient:innen im Epoetin-Arm.

Es ist zu berücksichtigen, dass sich die Effekte zum vorliegenden Endpunkt statistisch signifikant zwischen Patient:innen mit und ohne RS unterscheiden (siehe Subgruppenanalysen in Abschnitt 4.3.1.3.2). Der RS-Status der Patient:innen wird in Hinblick auf die Wirksamkeitsergebnisse in der Studie COMMANDS als relevanter Effektmodifikator betrachtet und entsprechend bei der Bewertung des Zusatznutzens berücksichtigt. Vor diesem Hintergrund wird auf eine nach RS-Status unterteilte Darstellung der Auswertungen zur Transfusionsfreiheit in Abschnitt 4.3.1.3.2.1 hingewiesen.

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-Analyse durchgeführt wurde.

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

4.3.1.3.1.3 Morbidität – Symptomatik gemäß EORTC QLQ-C30

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

Tabelle 4-31: Operationalisierung des Endpunkts „Morbidität – Symptomatik gemäß EORTC QLQ-C30“

Studie	Operationalisierung
COMMANDS	<p>Dargestellte Ergebnisse</p> <ul style="list-style-type: none"> • <u>Hauptanalyse:</u> Mittlere Änderung der Symptomatik gemäß EORTC QLQ-C30 in Woche 1-24 (MMRM-Analyse) • <u>Zusatzanalysen:</u> <ul style="list-style-type: none"> ○ Line-Plots zum mittleren Verlauf der Symptomatik gemäß EORTC QLQ-C30 <p>Für die Auswertungen zum vorliegenden Endpunkt wurde der Datenschnitt der primären Analyse zugrunde gelegt. In Anbetracht der Rücklaufquoten, die bereits in Woche 1-24 unter die Marke von 70 % sanken, wurde auf Zusatzanalysen unter Berücksichtigung eines längeren Beobachtungszeitraums verzichtet.</p> <p>Operationalisierung und Auswertung</p> <p>Die Erhebung des EORTC QLQ-C30-Fragebogens (Version 3.0) erfolgte in der Screening-Phase (in den 35 Tagen vor Randomisierung), am Tag der ersten Dosis der Studienmedikation (Woche 1) sowie danach alle 6 Wochen im Rahmen der Dosisvisiten (Woche 7, Woche 13, Woche 19, usw., d. h. bei jeder zweiten Luspatercept-Dosisvisite und bei jeder sechsten Epoetin-Dosisvisite, wobei sich die Erhebungen bei den Dosisvisiten im Falle von Dosisverzögerungen ebenfalls entsprechend verschoben), bei der Visite zur 24-Wochen-MDS-Bewertung (Tag 169), bei der Visite zur 48-Wochen-MDS-Bewertung (Tag 337) und bei der EOT-Visite. Die Erhebungen bei den Dosisvisiten wurden jeweils vor der Gabe der Studienmedikation vorgenommen.</p> <p>Die folgenden Skalen des EORTC QLQ-C30 werden als Symptomskalen betrachtet:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Fatigue (3 Fragen à 4 Antwortmöglichkeiten) • Übelkeit und Erbrechen (2 Fragen à 4 Antwortmöglichkeiten) • Schmerz (2 Fragen à 4 Antwortmöglichkeiten) • Dyspnoe (1 Frage à 4 Antwortmöglichkeiten) • Schlaflosigkeit (1 Frage à 4 Antwortmöglichkeiten) • Appetitminderung (1 Frage à 4 Antwortmöglichkeiten) • Obstipation (1 Frage à 4 Antwortmöglichkeiten) • Durchfall (1 Frage à 4 Antwortmöglichkeiten) • Finanzielle Schwierigkeiten (1 Frage à 4 Antwortmöglichkeiten) <p>Höhere Werte entsprechen einer stärkeren Symptomatik. Alle EORTC QLQ-C30 Skalen wurden transformiert, sodass die möglichen Werte von 0-100 Punkte reichen.</p> <p>HAUPTANALYSE:</p> <p>Die Auswertung erfolgte anhand eines MMRM basierend auf der mittleren Änderung in Woche 1-24 gegenüber dem Ausgangswert. Berücksichtigt wurden hierbei alle Erhebungen aus den Dosisvisiten bis einschließlich Woche 25 (d. h. alle Erhebungen aus den Dosisvisiten zu Woche 7, 13, 19 und 25), sofern diese innerhalb des Zeitraums bis einschließlich Tag 171 erfolgten (also bis zum Ende des planmäßigen Visitenfensters für die Dosisvisite zu Woche 25).</p> <p>Als unabhängige Variablen („fixed effects“) wurden der Baseline-Score, der Behandlungsarm, die Visite, die Interaktion Baseline-Score*Visite, die Interaktion Behandlungsarm*Visite, und die Stratifizierungsfaktoren einbezogen. Die Visite wurde als wiederholte Messung („repeated effect“) definiert. Zur Quantifizierung des Behandlungseffektes werden der adjustierte Modell-</p>

Studie	Operationalisierung
	<p>schätzer der Mittelwertdifferenz sowie die hieraus abgeleitete standardisierte Mittelwertdifferenz (SMD) in Form von Hedges' g darstellt.</p> <p><u>ZUSATZANALYSEN:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • <u>Line-Plots zum mittleren Verlauf der Symptomatik gemäß EORTC QLQ-C30</u> Um die mittleren Scores im zeitlichen Verlauf abzubilden, werden zusätzlich die arithmetischen Mittelwerte pro Behandlungsarm und Visite graphisch dargestellt. <p>Die Analysen zum vorliegenden Endpunkt basieren auf der HRQoL-Evaluable-Population, d. h. auf allen randomisierten Patient:innen, die zu Baseline und zu mindestens einem Zeitpunkt nach Therapiebeginn den EORTC QLQ-C30-Fragebogen ausgefüllt haben. Der EORTC QLQ-C30 wurde als ausgefüllt betrachtet, wenn mindestens die Hälfte aller Fragen (15 Fragen) beantwortet worden war. Skalen, für die weniger als die Hälfte der Items beantwortet worden waren, wurden entsprechend den Vorgaben des EORTC QLQ-C30-Handbuchs als fehlende Antworten gezählt.</p>
<p>EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality-of-Life Questionnaire Core Module; EOT: End of Treatment; HRQoL: Health-Related Quality of Life (gesundheitsbezogene Lebensqualität); KI: Konfidenzintervall; MMRM: Mixed Model for Repeated Measures (gemischtes Modell für wiederholte Messungen); SMD: Standardisierte Mittelwertdifferenz</p>	

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 4-32: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Morbidity – Symptomatik gemäß EORTC QLQ-C30“ in der Studie COMMANDS

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
COMMANDS	hoch	nein	ja	ja	ja	hoch

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

In der Studie COMMANDS waren weder die Patient:innen noch die Prüfer:innen verblindet, sodass bereits auf Studienebene ein hohes Verzerrungspotenzial vorliegt. Bei der Auswertung der mittleren Änderung der Symptomatik gemäß EORTC QLQ-C30 in Woche 1-24 wurden alle randomisierten Patient:innen berücksichtigt, für die zu Baseline und zu mindestens einem Zeitpunkt nach Therapiebeginn eine Bewertung der Symptomatik vorliegt (HRQoL-Evaluable-Population). Aufgrund absinkender Rücklaufquoten in den ersten 24 Wochen nach Behand-

lungsbeginn wird die Aussagekraft der Ergebnisse zum EORTC QLQ-C30 insgesamt als zu niedrig für die Nutzenbewertung betrachtet (siehe Tabelle 4-33).

Tabelle 4-33: Rücklaufquoten für den Fragebogen EORTC QLQ-C30 in der Studie COMMANDS

Studie COMMANDS	Luspatercept + BSC (N = 182)	Epoetin alfa + BSC (N = 181)	Gesamt (N = 363)
Rücklaufquoten bei den Dosisvisiten bis Woche 25, bei denen der EORTC QLQ-C30 erhoben wurde^a			
Studienbeginn			
Baseline	174 (95,6)	172 (95,0)	346 (95,3)
Behandlungsverlauf			
Woche 7	139 (76,4)	129 (71,3)	268 (73,8)
Woche 13	132 (72,5)	124 (68,5)	256 (70,5)
Woche 19	126 (69,2)	118 (65,2)	244 (67,2)
Woche 25	124 (68,1)	96 (53,0)	220 (60,6)
Datenschnitt der primären Analyse: 31.03.2023; ITT-Population			
a: Die Rücklaufquote pro Visite wurde jeweils definiert als Anteil der Patient:innen mit einem berechenbaren Score in mindestens einer Skala des EORTC QLQ-C30. Eine vollständige Darstellung der Rücklaufquoten einschließlich aller weiteren Visiten findet sich in Anhang 4-G.			
BSC: Best Supportive Care; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality-of-Life Questionnaire Core Module			

Im Epoetin-Arm ergab sich nach Behandlungsbeginn lediglich zu Woche 7 eine hinreichend hohe Rücklaufquote, während zu Woche 13, 19 und 25 jeweils eine Rücklaufquote unter 70 % verzeichnet wurde. Und auch im Luspatercept-Arm lag die Rücklaufquote nach Behandlungsbeginn lediglich bis Woche 13 über 70 %. Die Ergebnisse zur Symptomatik gemäß EORTC QLQ-C30 werden im vorliegenden Abschnitt ungeachtet dessen dargestellt, wengleich sie nicht bei der Bewertung des Zusatznutzens berücksichtigt werden.

Insgesamt ergibt sich für den vorliegenden Endpunkt aufgrund der Tatsache, dass weder die Patient:innen noch die Prüfarzt:innen verblindet waren, sowie der zu niedrigen Rücklaufquoten ein hohes 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.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Hauptanalyse: Mittlere Änderung der Symptomatik gemäß EORTC QLQ-C30 in Woche 1-24

Tabelle 4-34: Ergebnisse für den Endpunkt „Morbidity – Symptomatik gemäß EORTC QLQ-C30“ – Mittlere Änderung der Symptomatik in Woche 1-24 aus der Studie COMMANDS (Hauptanalyse)

Studie COMMANDS	Luspatercept + BSC (N = 166)			Epoetin alfa + BSC (N = 159)			Luspatercept + BSC vs. Epoetin alfa + BSC	
	N ^a	Baseline Mittel (SD)	Änderung Mittel (SE) ^b	N ^a	Baseline Mittel (SD)	Änderung Mittel (SE) ^b	Mittlere Differenz [95 %-KI]; p-Wert ^b	Hedges' g [95 %-KI] ^c
Mittlere Änderung der Symptomatik in Woche 1-24								
Fatigue	161	38,6 (23,11)	-4,1 (1,63)	142	46,7 (25,61)	-7,6 (1,71)	3,50 [-0,35; 7,36] 0,0748	0,20 [-0,02; 0,43]
Übelkeit und Erbrechen	161	3,6 (9,45)	0,2 (0,81)	142	5,4 (13,69)	-1,6 (0,86)	1,81 [-0,12; 3,73] 0,0653	0,21 [-0,01; 0,44]
Schmerz	161	19,2 (23,21)	-1,9 (1,50)	142	19,8 (23,23)	-4,1 (1,59)	2,22 [-1,29; 5,72] 0,2143	0,14 [-0,08; 0,37]
Dyspnoe	161	25,9 (27,63)	-2,6 (1,84)	142	32,6 (28,20)	-6,5 (1,95)	3,89 [-0,47; 8,25] 0,0804	0,20 [-0,02; 0,43]
Schlaflosigkeit	161	26,7 (28,34)	-4,0 (1,96)	142	28,9 (29,77)	-6,0 (2,06)	2,02 [-2,59; 6,62] 0,3899	0,10 [-0,13; 0,32]
Appetitminderung	161	15,9 (25,02)	-5,0 (1,59)	142	19,5 (25,50)	-2,6 (1,68)	-2,40 [-6,12; 1,31] 0,2042	-0,15 [-0,37; 0,08]
Obstipation	161	13,0 (23,03)	-3,4 (1,41)	142	15,5 (23,71)	-2,4 (1,49)	-1,00 [-4,26; 2,27] 0,5484	-0,07 [-0,29; 0,16]
Durchfall	161	5,8 (15,17)	1,4 (1,18)	142	5,6 (13,74)	-0,7 (1,25)	2,08 [-0,71; 4,88] 0,1438	0,17 [-0,06; 0,39]
Finanzielle Schwierigkeiten	161	8,9 (18,91)	-1,0 (1,16)	142	11,5 (21,02)	0,7 (1,23)	-1,71 [-4,43; 1,01] 0,2177	-0,14 [-0,37; 0,08]
Datenschnitt der primären Analyse vom 31. März 2023; HRQoL-Evaluable-Population.								
a: Anzahl der Patient:innen, die in die Berechnung des MMRM eingegangen sind.								
b: Basierend auf einer MMRM-Analyse mit den unabhängigen Variablen („fixed effects“) Baseline-Score, Behandlungsarm, Visite, Interaktion Baseline-Score*Visite, Interaktion								

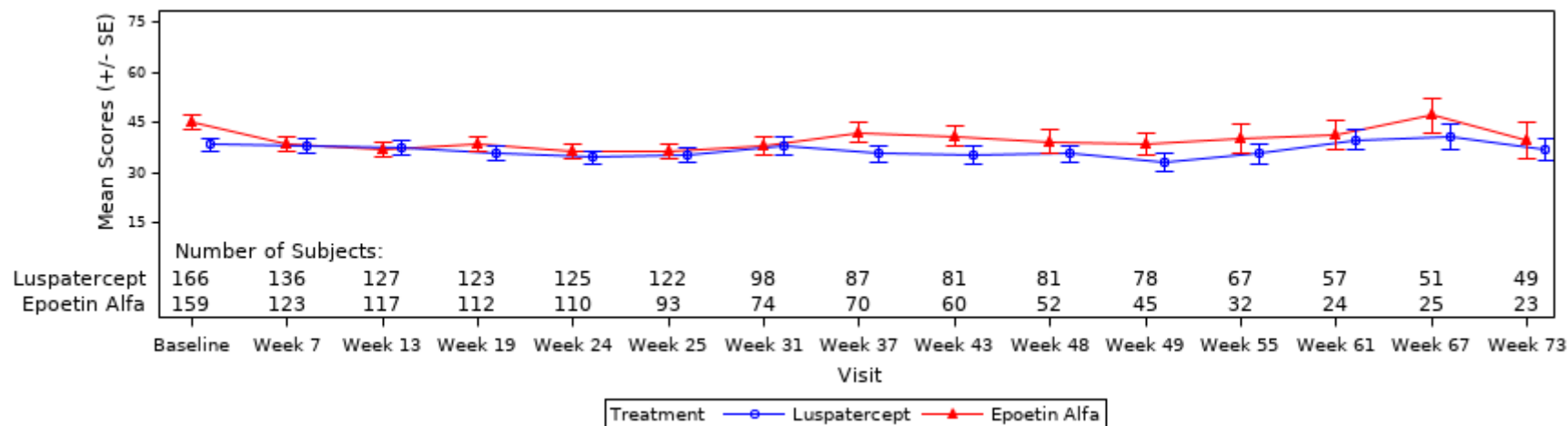
Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Studie COMMANDS	Luspatercept + BSC (N = 166)			Epoetin alfa + BSC (N = 159)			Luspatercept + BSC vs. Epoetin alfa + BSC	
	N ^a	Baseline Mittel (SD)	Änderung Mittel (SE) ^b	N ^a	Baseline Mittel (SD)	Änderung Mittel (SE) ^b	Mittlere Differenz [95 %-KI]; p-Wert ^b	Hedges' g [95 %-KI] ^c
Behandlungsarm*Visite, Transfusionslast zu Baseline (< 4; ≥ 4 EK-Einheiten), RS-Status zu Baseline (RS+; RS-) und sEPO-Spiegel zu Baseline (≤ 200; > 200 U/l). Die Berechnung erfolgte unter Ausschluss eines Patienten bzw. einer Patientin aufgrund eines fehlenden RS-Status. Visite wurde als wiederholte Messung („repeated effect“) definiert. c: Hedges' g abgeleitet aus dem Modellschätzer der mittleren Differenz. BSC: Best Supportive Care; EK: Erythrozytenkonzentrat; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality-of-Life Questionnaire Core Module; HRQoL: Health Related Quality of Life (gesundheitsbezogene Lebensqualität); KI: Konfidenzintervall; MMRM: Mixed Model for Repeated Measures (gemischtes Modell für wiederholte Messungen); RS: Ringsideroblasten; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; sEPO: Serum-Erythropoetin								

Es zeigte sich bei keiner der neun Symptomskalen des EORTC QLQ-C30 ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen (siehe Tabelle 4-34).

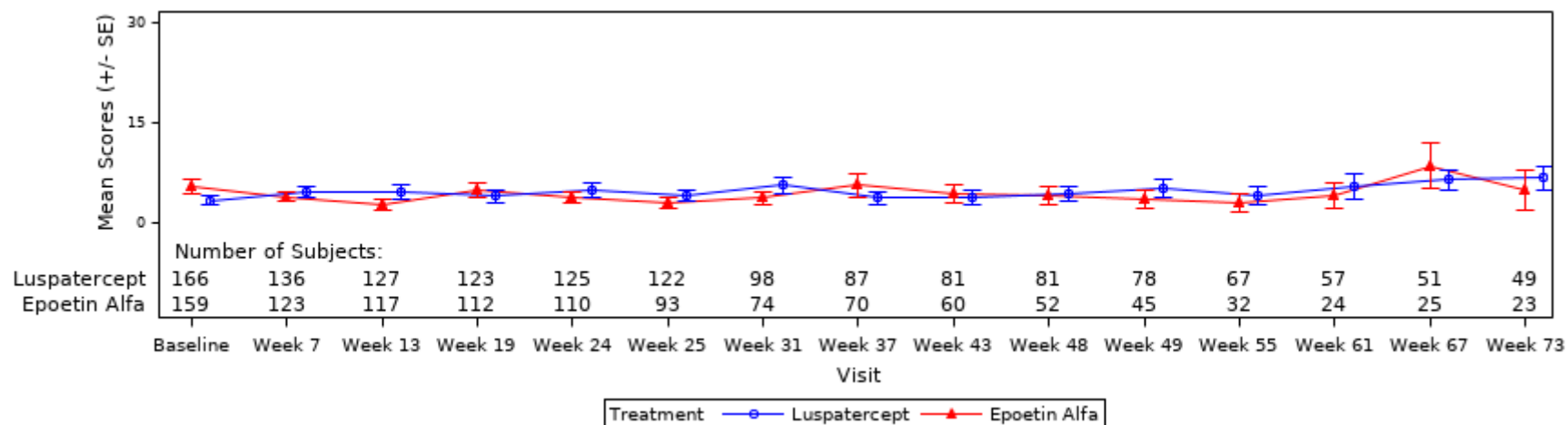
Zusatzanalysen

Line-Plots zum mittleren Verlauf der Symptomatik gemäß EORTC QLQ-C30



SE: Standardfehler; Hinweis: Woche 24 bzw. Woche 48 bezeichnen die Visiten zur MDS-Bewertung; bei allen übrigen Wochen handelt es sich um Dosisvisiten. Der weitere Verlauf nach Woche 73 ist in Anhang 4-G dargestellt.

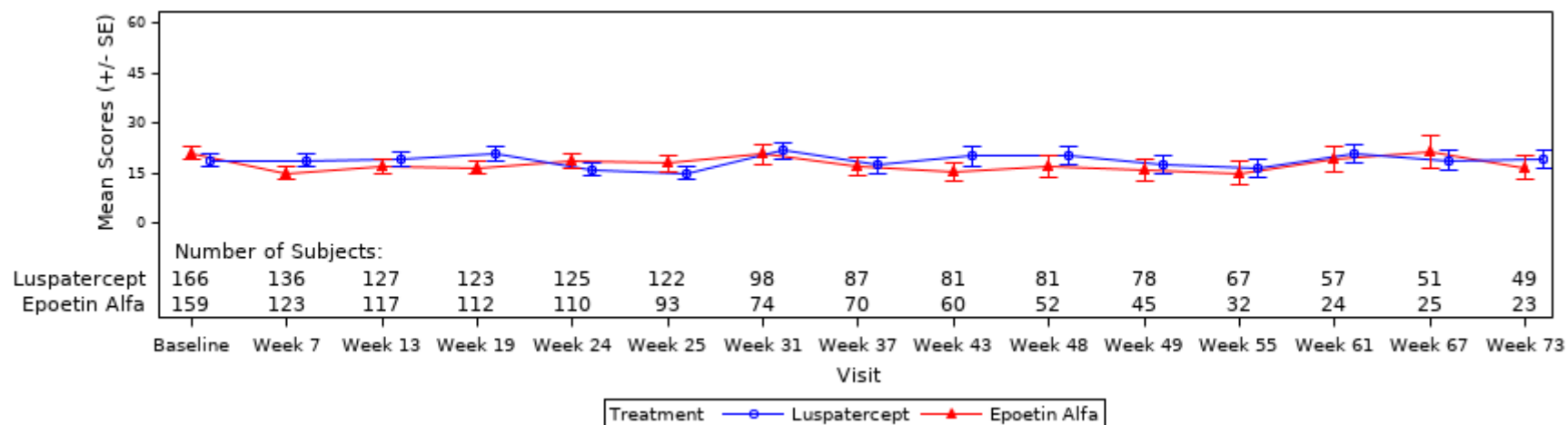
Abbildung 4-6: Line-Plot zum mittleren Verlauf der Symptomatik gemäß EORTC QLQ-C30 – Fatigue



SE: Standardfehler; Hinweis: Woche 24 bzw. Woche 48 bezeichnen die Visiten zur MDS-Bewertung; bei allen übrigen Wochen handelt es sich um Dosisvisiten. Der weitere Verlauf nach Woche 73 ist in Anhang 4-G dargestellt.

Abbildung 4-7: Line-Plot zum mittleren Verlauf der Symptomatik gemäß EORTC QLQ-C30 – Übelkeit und Erbrechen

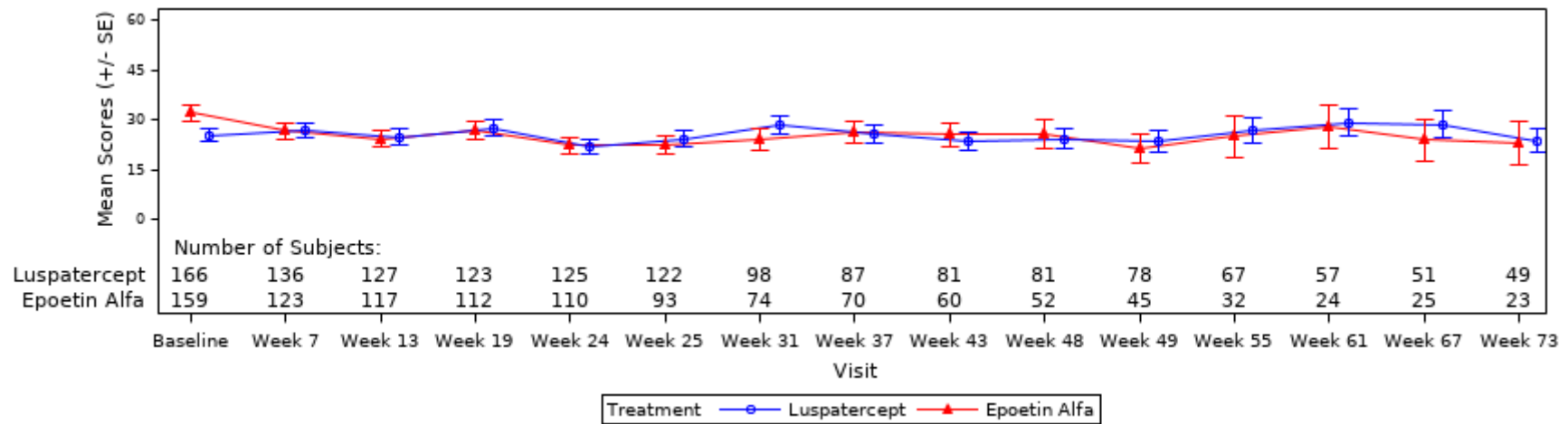
Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen



SE: Standardfehler; Hinweis: Woche 24 bzw. Woche 48 bezeichnen die Visiten zur MDS-Bewertung; bei allen übrigen Wochen handelt es sich um Dosisvisiten. Der weitere Verlauf nach Woche 73 ist in Anhang 4-G dargestellt.

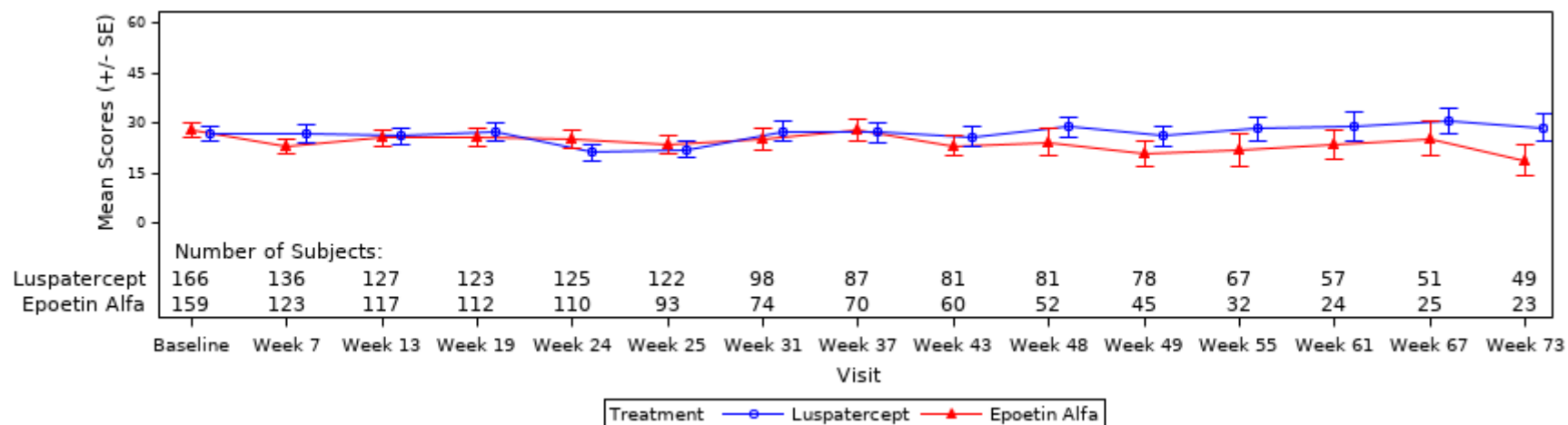
Abbildung 4-8: Line-Plot zum mittleren Verlauf der Symptomatik gemäß EORTC QLQ-C30 – Schmerz

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen



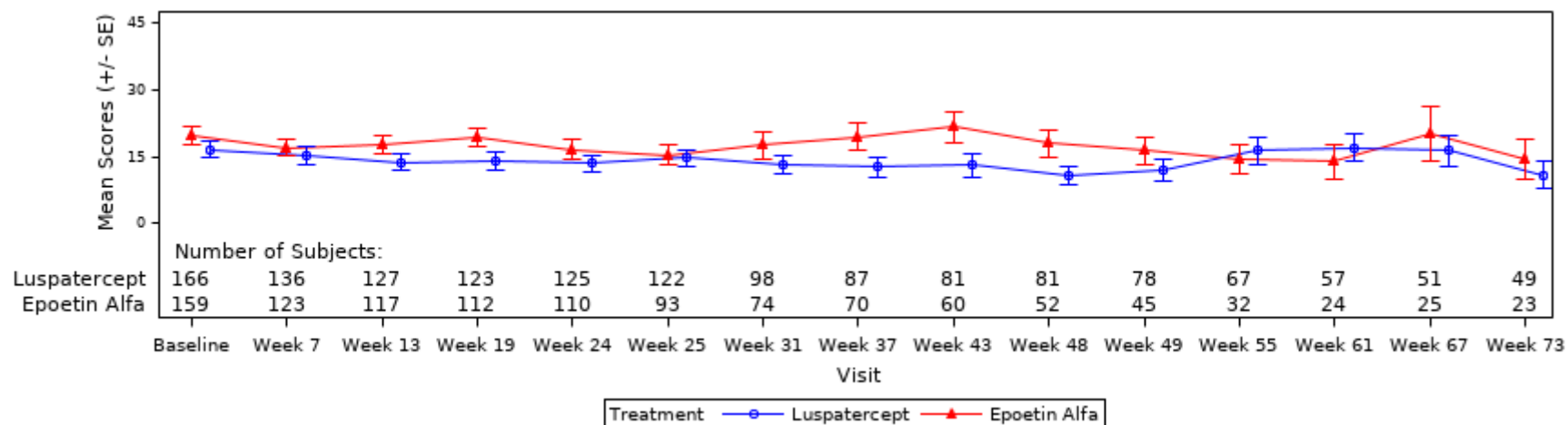
SE: Standardfehler; Hinweis: Woche 24 bzw. Woche 48 bezeichnen die Visiten zur MDS-Bewertung; bei allen übrigen Wochen handelt es sich um Dosisvisiten. Der weitere Verlauf nach Woche 73 ist in Anhang 4-G dargestellt.

Abbildung 4-9: Line-Plot zum mittleren Verlauf der Symptomatik gemäß EORTC QLQ-C30 – Dyspnoe



SE: Standardfehler; Hinweis: Woche 24 bzw. Woche 48 bezeichnen die Visiten zur MDS-Bewertung; bei allen übrigen Wochen handelt es sich um Dosisvisiten. Der weitere Verlauf nach Woche 73 ist in Anhang 4-G dargestellt.

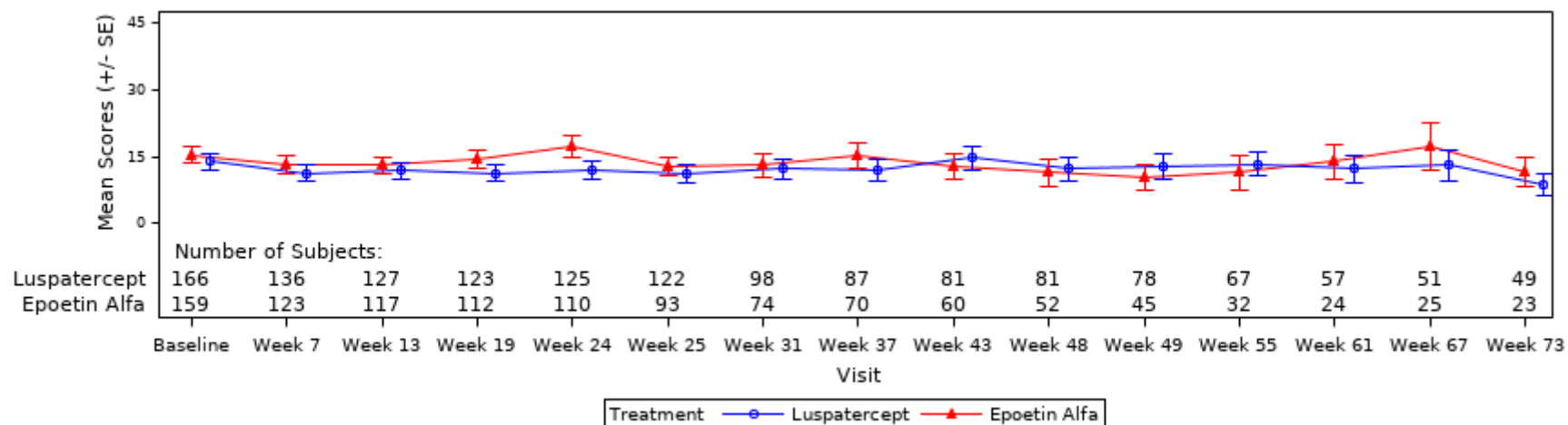
Abbildung 4-10: Line-Plot zum mittleren Verlauf der Symptomatik gemäß EORTC QLQ-C30 – Schlaflosigkeit



SE: Standardfehler; Hinweis: Woche 24 bzw. Woche 48 bezeichnen die Visiten zur MDS-Bewertung; bei allen übrigen Wochen handelt es sich um Dosisvisiten. Der weitere Verlauf nach Woche 73 ist in Anhang 4-G dargestellt.

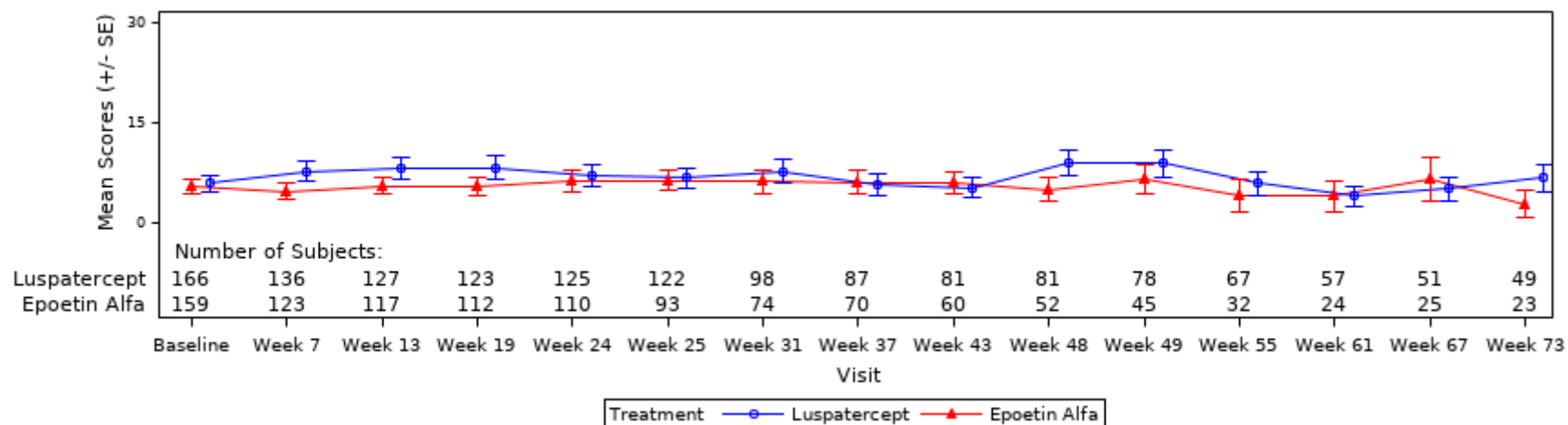
Abbildung 4-11: Line-Plot zum mittleren Verlauf der Symptomatik gemäß EORTC QLQ-C30 – Appetitminderung

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen



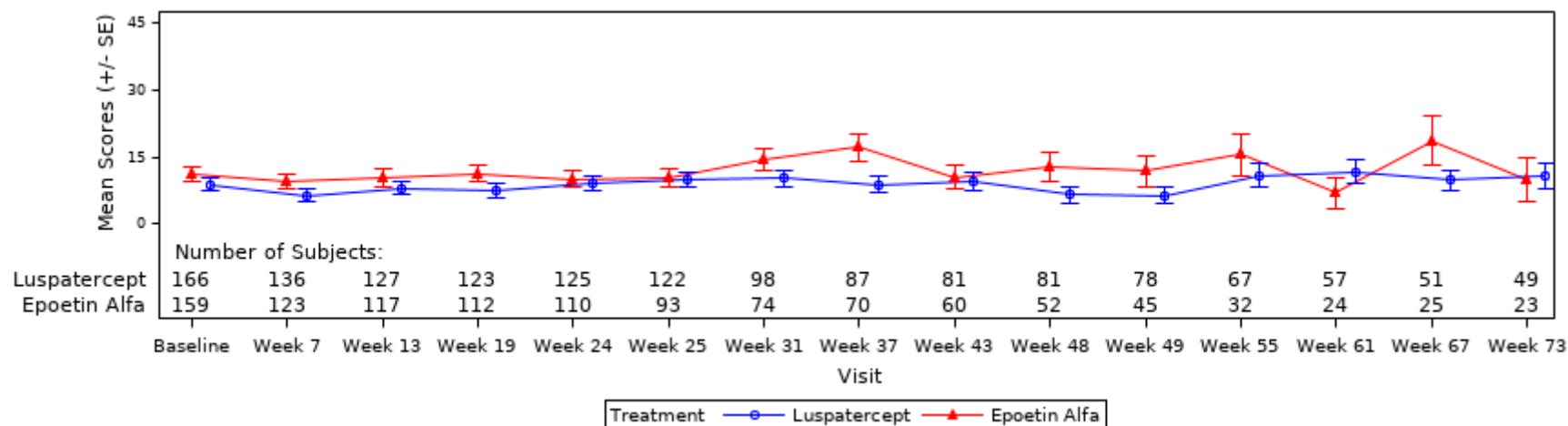
SE: Standardfehler; Hinweis: Woche 24 bzw. Woche 48 bezeichnen die Visiten zur MDS-Bewertung; bei allen übrigen Wochen handelt es sich um Dosisvisiten. Der weitere Verlauf nach Woche 73 ist in Anhang 4-G dargestellt.

Abbildung 4-12: Line-Plot zum mittleren Verlauf der Symptomatik gemäß EORTC QLQ-C30 – Obstipation



SE: Standardfehler; Hinweis: Woche 24 bzw. Woche 48 bezeichnen die Visiten zur MDS-Bewertung; bei allen übrigen Wochen handelt es sich um Dosisvisiten. Der weitere Verlauf nach Woche 73 ist in Anhang 4-G dargestellt.

Abbildung 4-13: Line-Plot zum mittleren Verlauf der Symptomatik gemäß EORTC QLQ-C30 – Durchfall



SE: Standardfehler; Hinweis: Woche 24 bzw. Woche 48 bezeichnen die Visiten zur MDS-Bewertung; bei allen übrigen Wochen handelt es sich um Dosisvisiten. Der weitere Verlauf nach Woche 73 ist in Anhang 4-G dargestellt.

Abbildung 4-14: Line-Plot zum mittleren Verlauf der Symptomatik gemäß EORTC QLQ-C30 – Finanzielle Schwierigkeiten

In den Verlaufskurven zeigten sich bei allen neun Symptomskalen des EORTC QLQ-C30 in keinem der beiden Studienarmen größere Veränderungen in den mittleren Scores (siehe Abbildung 4-6 bis Abbildung 4-14).

Zusammenfassung der Ergebnisse zum Endpunkt Symptomatik gemäß EORTC QLQ-C30

Hinsichtlich der mittleren Änderung der Symptomatik zeigte sich bei keiner der Symptomskalen des EORTC QLQ-C30 ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsrmen. Die Verlaufskurven zeigen in beiden Studienarmen keine größeren Veränderungen der mittleren Scores.

Vor dem Hintergrund der niedrigen Rücklaufquoten und des hohen Verzerrungspotenzials ist die Aussagekraft des EORTC QLQ-C30 Fragebogens zudem zu niedrig, um Aussagen für die Nutzenbewertung treffen zu können.

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-Analyse durchgeführt wurde.

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

4.3.1.3.1.4 Lebensqualität gemäß EORTC QLQ-C30

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

Tabelle 4-35: Operationalisierung des Endpunkts „Lebensqualität gemäß EORTC QLQ-C30“

Studie	Operationalisierung
COMMANDS	<p>Dargestellte Ergebnisse</p> <ul style="list-style-type: none"> • <u>Hauptanalyse:</u> Mittlere Änderung der Lebensqualität gemäß EORTC QLQ-C30 in Woche 1-24 (MMRM-Analyse) • <u>Zusatzanalysen:</u> <ul style="list-style-type: none"> ○ Line-Plots zum mittleren Verlauf der Lebensqualität gemäß EORTC QLQ-C30 <p>Für die Auswertungen zum vorliegenden Endpunkt wurde der Datenschnitt der primären Analyse zugrunde gelegt. In Anbetracht der Rücklaufquoten, die bereits in Woche 1-24 unter die Marke von 70 % sanken, wurde auf Zusatzanalysen unter Berücksichtigung eines längeren Beobachtungszeitraums verzichtet.</p> <p>Operationalisierung und Auswertung</p> <p>Die Erhebung des EORTC QLQ-C30-Fragebogens (Version 3.0) erfolgte in der Screening-Phase (in den 35 Tagen vor Randomisierung), am Tag der ersten Dosis der Studienmedikation (Woche 1) sowie danach alle 6 Wochen im Rahmen der Dosisvisiten (Woche 7, Woche 13, Woche 19, usw., d. h. bei jeder zweiten Luspatercept-Dosisvisite und bei jeder sechsten Epoetin-Dosisvisite, wobei sich die Erhebungen bei den Dosisvisiten im Falle von Dosisverzögerungen ebenfalls entsprechend verschoben), bei der Visite zur 24-Wochen-MDS-Bewertung (Tag 169), bei der Visite zur 48-Wochen-MDS-Bewertung (Tag 337) und bei der EOT-Visite. Die Erhebungen bei den Dosisvisiten wurden jeweils vor der Gabe der Studienmedikation vorgenommen.</p> <p>Die folgenden Skalen des EORTC QLQ-C30 werden zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität gezählt (Funktionsskalen):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Körperliche Funktion (5 Fragen à 4 Antwortmöglichkeiten) • Rollenfunktion (2 Fragen à 4 Antwortmöglichkeiten) • Emotionale Funktion (4 Fragen à 4 Antwortmöglichkeiten) • Kognitive Funktion (2 Fragen à 4 Antwortmöglichkeiten) • Soziale Funktion (2 Fragen à 4 Antwortmöglichkeiten) • Globaler Gesundheitsstatus (2 Fragen à 7 Antwortmöglichkeiten) <p>Höhere Antwortwerte der Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30 entsprechen einer höheren Lebensqualität. Alle EORTC QLQ-C30 Skalen wurden transformiert, sodass die möglichen Werte von 0-100 Punkte reichen.</p> <p>HAUPTANALYSE:</p> <p>Die Auswertung erfolgte anhand eines MMRM basierend auf der mittleren Änderung in Woche 1-24 gegenüber dem Ausgangswert. Berücksichtigt wurden hierbei alle Erhebungen aus den Dosisvisiten bis einschließlich Woche 25 (d. h. alle Erhebungen aus den Dosisvisiten zu Woche 7, 13, 19 und 25), sofern diese innerhalb des Zeitraums bis einschließlich Tag 171 erfolgten (also bis zum Ende des planmäßigen Visitenfensters für die Dosisvisite zu Woche 25).</p> <p>Als unabhängige Variablen („fixed effects“) wurden der Baseline-Score, der Behandlungsarm, die Visite, die Interaktion Baseline-Score*Visite, die Interaktion Behandlungsarm*Visite, und die Stratifizierungsfaktoren einbezogen. Die Visite wurde als wiederholte Messung („repeated effect“) definiert. Zur Quantifizierung des Behandlungseffektes werden der adjustierte Modell-</p>

Studie	Operationalisierung
	<p>schätzer der Mittelwertdifferenz sowie die hieraus abgeleitete standardisierte Mittelwertdifferenz (SMD) in Form von Hedges' g darstellt.</p> <p><u>ZUSATZANALYSEN:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • <u>Line-Plots zum mittleren Verlauf der Lebensqualität gemäß EORTC QLQ-C30</u> Um die mittleren Scores im zeitlichen Verlauf abzubilden, werden zusätzlich die arithmetischen Mittelwerte pro Behandlungsarm und Visite graphisch dargestellt. <p>Die Analysen zum vorliegenden Endpunkt basieren auf der HRQoL-Evaluable-Population, d. h. auf allen randomisierten Patient:innen, die zu Baseline und zu mindestens einem Zeitpunkt nach Therapiebeginn den EORTC QLQ-C30-Fragebogen ausgefüllt haben. Der EORTC QLQ-C30 wurde als ausgefüllt betrachtet, wenn mindestens die Hälfte aller Fragen (15 Fragen) beantwortet worden war. Skalen, für die weniger als die Hälfte der Items beantwortet worden waren, wurden entsprechend den Vorgaben des EORTC QLQ-C30-Handbuchs als fehlende Antworten gezählt.</p>
<p>EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality-of-Life Questionnaire Core Module; EOT: End of Treatment; HRQoL: Health Related Quality of Life (gesundheitsbezogene Lebensqualität); KI: Konfidenzintervall; MMRM: Mixed Model for Repeated Measures (gemischtes Modell für wiederholte Messungen); SMD: standardisierte Mittelwertdifferenz</p>	

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 EORTC QLQ-C30“ in der Studie COMMANDS

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
COMMANDS	hoch	nein	ja	ja	ja	hoch

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

In der Studie COMMANDS waren weder die Patient:innen noch die Prüfarzt:innen verblindet, sodass bereits auf Studienebene ein hohes Verzerrungspotenzial vorliegt. Bei der Auswertung der mittleren Änderung der Lebensqualität gemäß EORTC QLQ-C30 in Woche 1-24 wurden alle randomisierten Patient:innen berücksichtigt, für die zu Baseline und zu mindestens einem Zeitpunkt nach Therapiebeginn eine Bewertung der Lebensqualität vorliegt (HRQoL-Evaluable-Population). Aufgrund absinkender Rücklaufquoten in den ersten 24 Wochen nach

Behandlungsbeginn wird die Aussagekraft der Ergebnisse zum EORTC QLQ-C30 insgesamt als zu niedrig für die Nutzenbewertung betrachtet (vgl. Abschnitt 4.3.1.3.1.3, Tabelle 4-33).

Im Epoetin-Arm ergab sich nach Behandlungsbeginn lediglich zu Woche 7 eine hinreichend hohe Rücklaufquote, während zu Woche 13, 19 und 25 jeweils eine Rücklaufquote unter 70 % verzeichnet wurde. Und auch im Luspatercept-Arm lag die Rücklaufquote nach Behandlungsbeginn lediglich bis Woche 13 über 70 %. Die Ergebnisse zur Lebensqualität gemäß EORTC QLQ-C30 werden im vorliegenden Abschnitt ungeachtet dessen dargestellt, wenngleich sie nicht bei der Bewertung des Zusatznutzens berücksichtigt werden.

Insgesamt ergibt sich für den vorliegenden Endpunkt aufgrund der Tatsache, dass weder die Patient:innen noch die Prüfer:innen verblindet waren, sowie der zu niedrigen Rücklaufquoten ein hohes 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.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Hauptanalyse: Mittlere Änderung der Lebensqualität gemäß EORTC QLQ-C30 in Woche 1-24

Tabelle 4-37: Ergebnisse für den Endpunkt „Lebensqualität gemäß EORTC QLQ-C30“ – Mittlere Änderung der Lebensqualität in Woche 1-24 aus der Studie COMMANDS (Hauptanalyse)

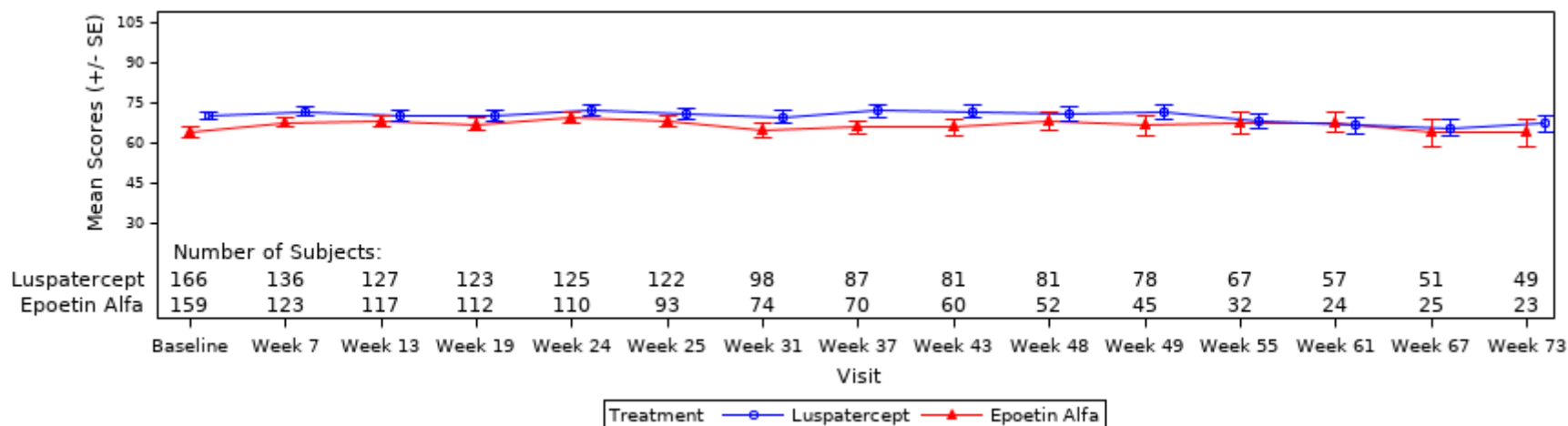
Studie COMMANDS	Luspatercept + BSC (N = 166)			Epoetin alfa + BSC (N = 159)			Luspatercept + BSC vs. Epoetin alfa + BSC	
	N ^a	Baseline Mittel (SD)	Änderung Mittel (SE) ^b	N ^a	Baseline Mittel (SD)	Änderung Mittel (SE) ^b	Mittlere Differenz [95 %-KI]; p-Wert ^b	Hedges' g [95 %-KI] ^c
Mittlere Änderung der Lebensqualität in Woche 1-24								
Körperliche Funktion	161	70,4 (20,04)	1,6 (1,36)	142	62,9 (21,38)	3,6 (1,44)	-1,96 [-5,24; 1,32] 0,2402	-0,13 [-0,36; 0,09]
Rollenfunktion	161	74,2 (25,14)	1,4 (1,76)	142	72,3 (25,87)	1,0 (1,86)	0,38 [-3,75; 4,50] 0,8577	0,02 [-0,20; 0,25]
Emotionale Funktion	161	78,9 (18,80)	3,4 (1,30)	142	73,1 (20,83)	3,9 (1,36)	-0,50 [-3,57; 2,57] 0,7472	-0,04 [-0,26; 0,19]
Kognitive Funktion	161	81,5 (21,33)	4,2 (1,30)	142	79,0 (22,95)	2,7 (1,37)	1,45 [-1,63; 4,53] 0,3543	0,11 [-0,12; 0,33]
Soziale Funktion	161	82,9 (21,08)	-0,4 (1,59)	142	78,3 (22,98)	0,6 (1,69)	-1,00 [-4,74; 2,75] 0,5997	-0,06 [-0,29; 0,17]
Globaler Gesundheitsstatus	161	61,8 (18,41)	2,7 (1,32)	142	58,1 (20,53)	2,7 (1,40)	-0,01 [-3,10; 3,08] 0,9949	-0,00 [-0,23; 0,22]
Datenschnitt der primären Analyse vom 31. März 2023; HRQoL-Evaluable-Population. a: Anzahl der Patient:innen, die in die Berechnung des MMRM eingegangen sind. b: Basierend auf einer MMRM-Analyse mit den unabhängigen Variablen („fixed effects“) Baseline-Score, Behandlungsarm, Visite, Interaktion Baseline-Score*Visite, Interaktion Behandlungsarm*Visite, Transfusionslast zu Baseline (< 4; ≥ 4 EK-Einheiten), RS-Status zu Baseline (RS+; RS-) und sEPO-Spiegel zu Baseline (≤ 200; > 200 U/l). Die Berechnung erfolgte unter Ausschluss eines Patienten bzw. einer Patientin aufgrund eines fehlenden RS-Status. Visite wurde als wiederholte Messung („repeated effect“) definiert. c: Hedges' g abgeleitet aus dem Modellschätzer der mittleren Differenz. BSC: Best Supportive Care; EK: Erythrozytenkonzentrat; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality-of-Life Questionnaire Core Module; EOT: End of Treatment; HRQoL: Health Related Quality of Life (gesundheitsbezogene Lebensqualität); KI: Konfidenzintervall; MMRM: Mixed Model for Repeated Measures (gemischtes Modell für wiederholte Messungen); RS: Ringsideroblasten; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; sEPO: Serum-Erythropoetin								

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Es zeigte sich bei keiner der sechs Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30 ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen (siehe Tabelle 4-37).

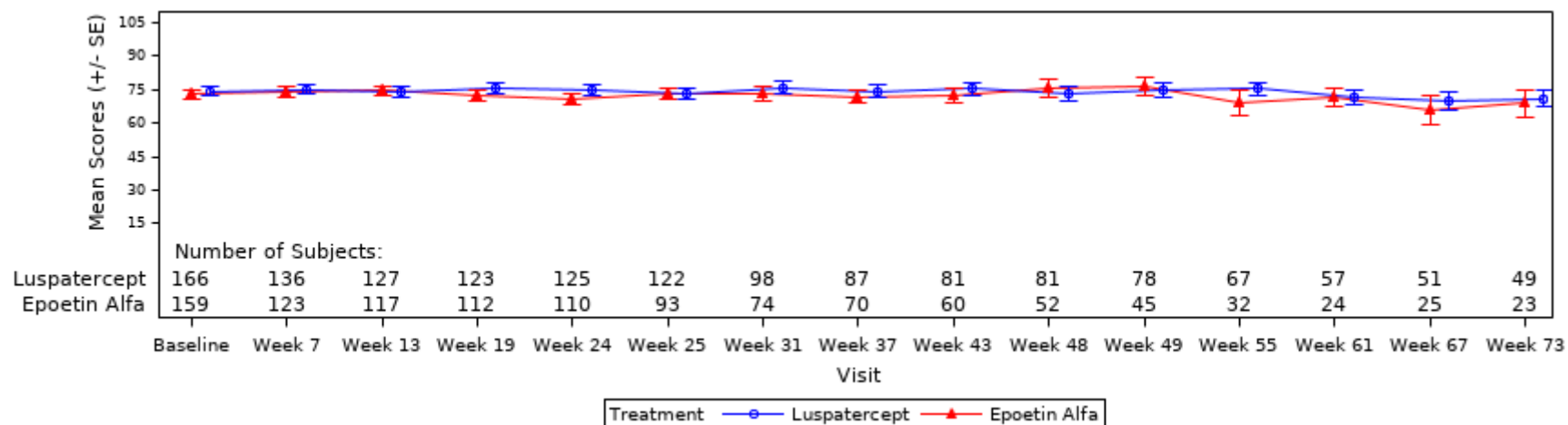
Zusatzanalysen

Line-Plots zum mittleren Verlauf der Lebensqualität gemäß EORTC QLQ-C30



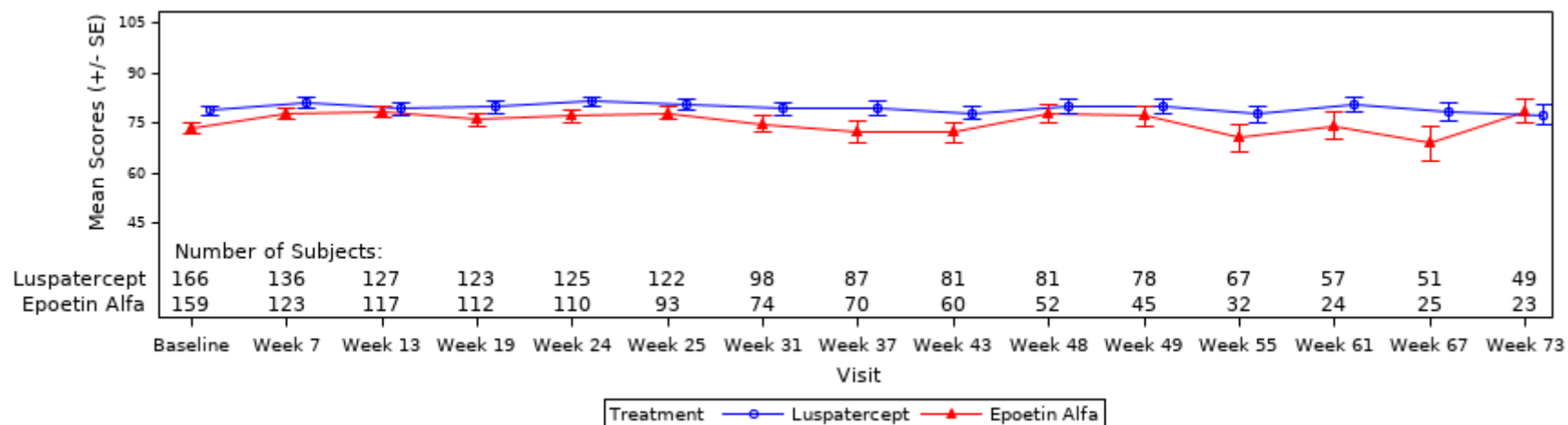
SE: Standardfehler; Hinweis: Woche 24 bzw. Woche 48 bezeichnen die Visiten zur MDS-Bewertung; bei allen übrigen Wochen handelt es sich um Dosisvisiten. Der weitere Verlauf nach Woche 73 ist in Anhang 4-G dargestellt.

Abbildung 4-15: Line-Plot zum mittleren Verlauf der Lebensqualität gemäß EORTC QLQ-C30 – Körperliche Funktion



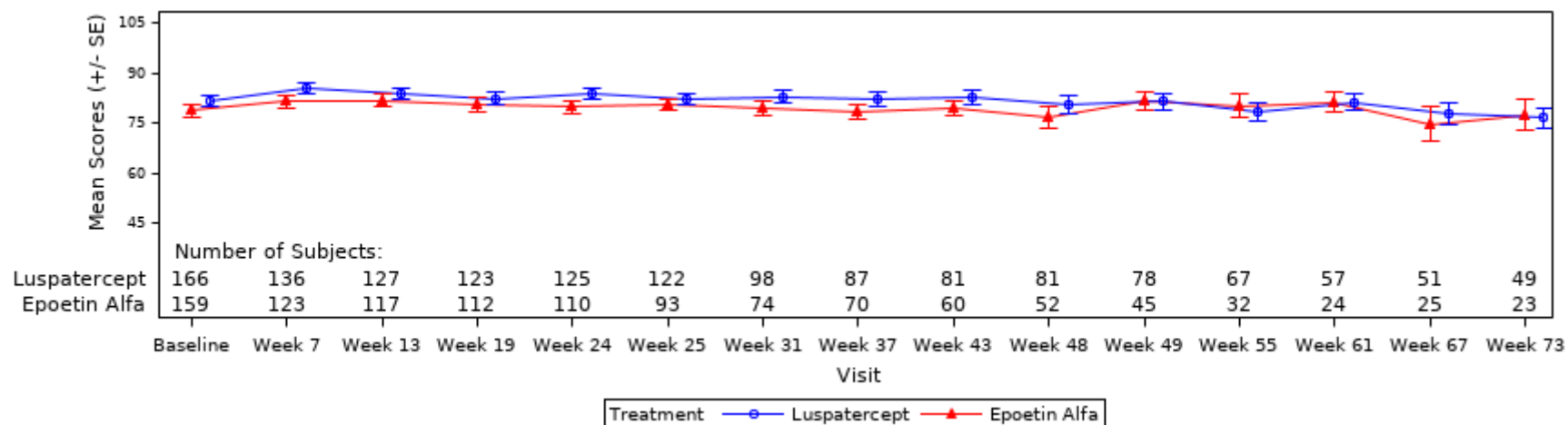
SE: SE: Standardfehler; Hinweis: Woche 24 bzw. Woche 48 bezeichnen die Visiten zur MDS-Bewertung; bei allen übrigen Wochen handelt es sich um Dosisvisiten. Der weitere Verlauf nach Woche 73 ist in Anhang 4-G dargestellt.

Abbildung 4-16: Line-Plot zum mittleren Verlauf der Lebensqualität gemäß EORTC QLQ-C30 – Rollenfunktion



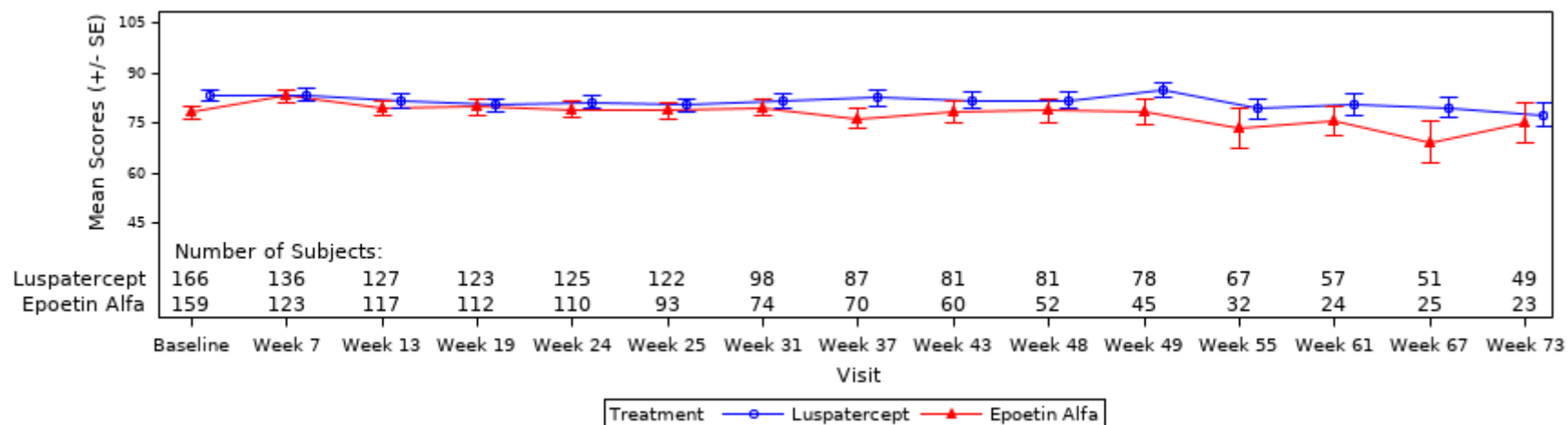
SE: Standardfehler; Hinweis: Woche 24 bzw. Woche 48 bezeichnen die Visiten zur MDS-Bewertung; bei allen übrigen Wochen handelt es sich um Dosisvisiten. Der weitere Verlauf nach Woche 73 ist in Anhang 4-G dargestellt.

Abbildung 4-17: Line-Plot zum mittleren Verlauf der Lebensqualität gemäß EORTC QLQ-C30 – Emotionale Funktion



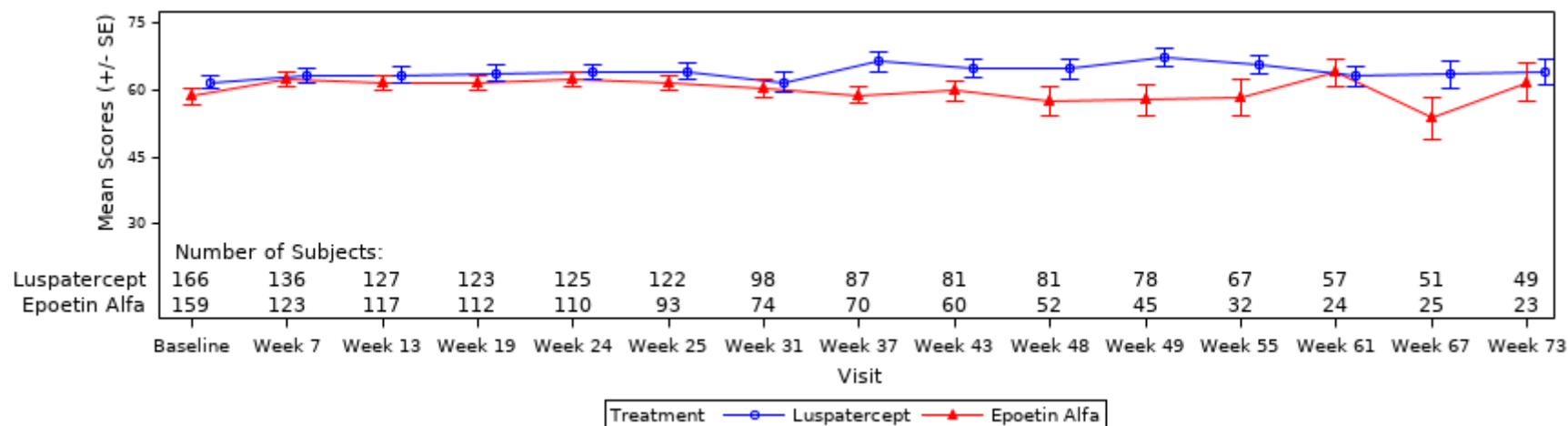
SE: Standardfehler; Hinweis: Woche 24 bzw. Woche 48 bezeichnen die Visiten zur MDS-Bewertung; bei allen übrigen Wochen handelt es sich um Dosisvisiten. Der weitere Verlauf nach Woche 73 ist in Anhang 4-G dargestellt.

Abbildung 4-18: Line-Plot zum mittleren Verlauf der Lebensqualität gemäß EORTC QLQ-C30 – Kognitive Funktion



SE: Standardfehler; Hinweis: Woche 24 bzw. Woche 48 bezeichnen die Visiten zur MDS-Bewertung; bei allen übrigen Wochen handelt es sich um Dosisvisiten. Der weitere Verlauf nach Woche 73 ist in Anhang 4-G dargestellt.

Abbildung 4-19: Line-Plot zum mittleren Verlauf der Lebensqualität gemäß EORTC QLQ-C30 – Soziale Funktion



SE: Standardfehler; Hinweis: Woche 24 bzw. Woche 48 bezeichnen die Visiten zur MDS-Bewertung; bei allen übrigen Wochen handelt es sich um Dosisvisiten. Der weitere Verlauf nach Woche 73 ist in Anhang 4-G dargestellt.

Abbildung 4-20: Line-Plot zum mittleren Verlauf der Lebensqualität gemäß EORTC QLQ-C30 – Globaler Gesundheitsstatus

In den Verlaufskurven zeigten sich bei allen sechs Funktionskalen des EORTC QLQ-C30 in keinem der beiden Studienarmen größere Veränderungen in den mittleren Scores. Dementsprechend wurde die mittlere Lebensqualität im Behandlungsverlauf in beiden Behandlungsarmen aufrechterhalten (siehe Abbildung 4-15 bis Abbildung 4-20).

Zusammenfassung der Ergebnisse zum Endpunkt Lebensqualität gemäß EORTC QLQ-C30

Hinsichtlich der mittleren Änderung der Lebensqualität zeigte sich bei keiner der Funktionskalen des EORTC QLQ-C30 ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Die Verlaufskurven deuten auf eine Aufrechterhaltung der Lebensqualität in beiden Studienarmen hin.

Vor dem Hintergrund der niedrigen Rücklaufquoten und des hohen Verzerrungspotenzials ist die Aussagekraft des EORTC QLQ-C30 Fragebogens jedoch zu niedrig, um Aussagen für die Nutzenbewertung treffen zu können.

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-Analyse durchgeführt wurde.

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

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

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

4.3.1.3.1.5 Lebensqualität gemäß FACT-An

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 „Lebensqualität gemäß FACT-An“

Studie	Operationalisierung
COMMANDS	<p>Dargestellte Ergebnisse</p> <ul style="list-style-type: none"> • <u>Hauptanalyse:</u> Mittlere Änderung der Lebensqualität gemäß FACT-An in Woche 1-24 (MMRM-Analyse) • <u>Zusatzanalyse:</u> <ul style="list-style-type: none"> ○ Line-Plots zum mittleren Verlauf der Lebensqualität gemäß FACT-An <p>Für die Auswertungen zum vorliegenden Endpunkt wurde der Datenschnitt der primären Analyse zugrunde gelegt. In Anbetracht der Rücklaufquoten, die bereits in Woche 1-24 unter die Marke von 70 % sanken, wurde auf Zusatzanalysen unter Berücksichtigung eines längeren Beobachtungszeitraums verzichtet.</p> <p>Operationalisierung und Auswertung</p> <p>Die Erhebung des FACT-An Fragebogens erfolgte in der Screening-Phase (in den 35 Tagen vor Randomisierung), am Tag der ersten Dosis der Studienmedikation (Woche 1), in Woche 2 und Woche 3 (entsprechend der zweiten und dritten Dosisvisite im Epoetin-Arm) und im Weiteren bei den 3-wöchentlichen Dosisvisiten (Woche 4, Woche 7, Woche 10, usw., d. h. bei jeder Luspatercept-Dosisvisite und bei jeder dritten Epoetin-Dosisvisite, wobei sich die Erhebungen bei den Dosisvisiten im Falle von Dosisverzögerungen ebenfalls entsprechend verschoben), bei der Visite zur 24-Wochen-MDS-Bewertung (Tag 169), bei der Visite zur 48-Wochen-MDS-Bewertung (Tag 337) und bei der EOT-Visite. Die Erhebungen bei den Dosisvisiten wurden jeweils vor der Gabe der Studienmedikation vorgenommen.</p> <p>Der FACT-An Fragebogen umfasst insgesamt 47 Items, die durch die Patient:innen jeweils auf einer 5-Punkte-Likert-Skala von 0 („überhaupt nicht“) bis 4 („sehr“) bewertet werden. Der Fragebogen ist modular aufgebaut und gliedert sich in einen 27 Fragen umfassenden generischen Kern (FACT-G), bestehend aus den Subskalen physisches Wohlbefinden (PWB), soziales/familiäres Wohlbefinden (SWB), emotionales Wohlbefinden (EWB) und funktionelles Wohlbefinden (FWB), und einer 20 Fragen umfassenden Anämie-Subskala, die aus den 13 Fragen der Fatigue-spezifischen Subskala und weiteren 7 nicht Fatigue-spezifischen Fragen besteht. Die Gesamtscores des FACT-An und des FACT-G werden jeweils als Summenschore aus den zugehörigen Subskalen berechnet. Ein höherer Wert entspricht sowohl bei den Subskalen als auch bei den Summenschoren einer besseren Lebensqualität.</p> <p>Die zwei Gesamtscores und sechs Subskalen-Scores wurden jeweils getrennt ausgewertet.</p> <p><u>HAUPTANALYSE:</u></p> <p>Die Auswertung erfolgte anhand eines MMRM basierend auf der mittleren Änderung in Woche 1-24 gegenüber dem Ausgangswert. Berücksichtigt wurden hierbei alle Erhebungen aus den Dosisvisiten bis einschließlich Woche 25 (d. h. alle Erhebungen aus den Dosisvisiten zu Woche 2, 3, 4, 7, 10, 13, 16, 19, 22 und 25), sofern diese innerhalb des Zeitraums bis einschließlich Tag 171 erfolgten (also bis zum Ende des planmäßigen Visitenfensters für die Dosisvisite zu Woche 25). Als unabhängige Variablen („fixed effects“) wurden der Baseline-Score, der Behandlungsarm, die Visite, die Interaktion Baseline-Score*Visite, die Interaktion Behandlungsarm*Visite und die Stratifizierungsfaktoren einbezogen. Die Visite wurde als wiederholte Messung („repeated effect“) definiert. Zur Quantifizierung des Behandlungseffektes werden der adjustierte Modellschätzer der Mittelwertdifferenz sowie die hieraus abgeleitete standardisierte Mittelwertdifferenz (SMD) in Form von Hedges' g dargestellt.</p>

Studie	Operationalisierung
	<p><u>ZUSATZANALYSEN:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • <u>Line-Plots zum mittleren Verlauf der Lebensqualität gemäß FACT-An:</u> Um die mittleren Scores im zeitlichen Verlauf abzubilden, werden zusätzlich die arithmetischen Mittelwerte pro Behandlungsarm und Visite graphisch dargestellt. <p>Die Analysen zum vorliegenden Endpunkt basieren auf der HRQoL-Evaluable-Population, d. h. auf allen randomisierten Patient:innen, die zu Baseline und zu mindestens einem Zeitpunkt nach Therapiebeginn den FACT-An Fragebogen ausgefüllt haben. Der FACT-An wurde als ausgefüllt betrachtet, sofern der Score für mindestens eine Subskala berechnet werden konnte. Für die Subskalen wurde jeweils nur dann ein Score berechnet, sofern mindestens die Hälfte der zugehörigen Items beantwortet worden war (die Scores der nicht beantworteten Items wurden dabei durch den Durchschnittsscore der beantworteten Items derselben Subskala ersetzt).</p>
<p>EOT: End of Treatment; EWB: emotionales Wohlbefinden; FACT-An: Functional Assessment of Cancer Therapy-Anemia; FWB: funktionelles Wohlbefinden; HRQoL: Health-Related Quality of Life (gesundheitsbezogene Lebensqualität); KI: Konfidenzintervall; MMRM: Mixed Model for Repeated Measures (gemischtes Modell für wiederholte Messungen); PWB: physisches Wohlbefinden; SMD: standardisierte Mittelwertdifferenz; SWB: soziales/familiäres Wohlbefinden</p>	

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 „Lebensqualität gemäß FACT-An“ in der Studie COMMANDS

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
COMMANDS	hoch	nein	ja	ja	ja	hoch

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

In der Studie COMMANDS waren weder die Patient:innen noch die Prüfärzt:innen verblindet, sodass bereits auf Studienebene ein hohes Verzerrungspotenzial vorliegt. Bei der Auswertung der mittleren Änderung der Lebensqualität gemäß FACT-An in Woche 1-24 wurden alle randomisierten Patient:innen berücksichtigt, für die zu Baseline und zu mindestens einem Zeitpunkt nach Therapiebeginn eine Bewertung der Lebensqualität vorliegt (HRQoL-Evaluable-Population). Beim FACT-An wird aufgrund der Rücklaufquoten von einem hohen Verzerrungspotenzial ausgegangen. Insgesamt wird die Aussagekraft der Ergebnisse jedoch als

hinreichend für die Nutzenbewertung eingeschätzt, da die Rücklaufquoten erst zum Ende der ersten 24 Wochen unter 70 % sanken (siehe Tabelle 4-40).

Tabelle 4-40: Rücklaufquoten für den Fragebogen FACT-An in der Studie COMMANDS

Studie COMMANDS	Luspatercept + BSC (N = 182)	Epoetin alfa + BSC (N = 181)	Gesamt (N = 363)
Rücklaufquoten bei den Dosisvisiten bis Woche 25, bei denen der FACT-An erhoben wurde^a			
Studienbeginn			
Baseline	173 (95,1)	173 (95,6)	346 (95,3)
Behandlungsverlauf			
Woche 2	121 (66,5)	140 (77,3)	261 (71,9)
Woche 3	125 (68,7)	136 (75,1)	261 (71,9)
Woche 4	165 (90,7)	137 (75,7)	302 (83,2)
Woche 7	148 (81,3)	139 (76,8)	287 (79,1)
Woche 10	142 (78,0)	132 (72,9)	274 (75,5)
Woche 13	143 (78,6)	127 (70,2)	270 (74,4)
Woche 16	137 (75,3)	135 (74,6)	272 (74,9)
Woche 19	134 (73,6)	123 (68,0)	257 (70,8)
Woche 22	129 (70,9)	114 (63,0)	243 (66,9)
Woche 25	127 (69,8)	104 (57,5)	231 (63,6)
Datenschnitt der primären Analyse: 31.03.2023; ITT-Population			
a: Die Rücklaufquote pro Visite wurde jeweils definiert als Anteil der Patient:innen mit mindestens einem berechenbaren Gesamtscore oder Subskalen-Score des FACT-An. Eine vollständige Darstellung der Rücklaufquoten einschließlich aller weiteren Visiten findet sich in Anhang 4-G.			
BSC: Best Supportive Care; FACT-An: Functional Assessment of Cancer Therapy-Anemia; ITT: Intention to Treat			

Im Epoetin-Arm wurden bis Woche 16 hinreichende Rücklaufquoten erreicht, im Luspatercept-Arm (mit Ausnahme von Woche 2 und 3) bis Woche 22. Das heißt, Rücklaufquoten unter 70 % ergaben sich im Epoetin-Arm lediglich zu Woche 19, 22 und Woche 25 und im Luspatercept-Arm lediglich zu Woche 2, 3 und 25. Da es darüber hinaus keine Anhaltspunkte für eine ergebnisabhängige Berichterstattung oder sonstige Aspekte gibt, die zu einer Verzerrung führen könnten, bieten die Ergebnisse eine hinreichende Aussagesicherheit für die Bewertung des Zusatznutzens von Luspatercept.

Insgesamt ergibt sich für den vorliegenden Endpunkt aufgrund der Tatsache, dass weder die Patient:innen noch die Prüfärzt:innen verblindet waren, ein hohes Verzerrungspotenzial. Ungeachtet dessen bieten die Ergebnisse eine hinreichende Aussagesicherheit für die Bewertung des Zusatznutzens von Luspatercept.

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.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Hauptanalyse: Mittlere Änderung der Lebensqualität gemäß FACT-An in Woche 1-24

Tabelle 4-41: Ergebnisse für den Endpunkt „Lebensqualität gemäß FACT-An“ – Mittlere Änderung der Lebensqualität in Woche 1-24 aus der Studie COMMANDS (Hauptanalyse)

Studie COMMANDS	Luspatercept + BSC (N = 170)			Epoetin alfa + BSC (N = 169)			Luspatercept + BSC vs. Epoetin alfa + BSC	
	N ^a	Baseline Mittel (SD)	Änderung Mittel (SE) ^b	N ^a	Baseline Mittel (SD)	Änderung Mittel (SE) ^b	Mittlere Differenz [95 %-KI]; p-Wert ^b	Hedges' g [95 %-KI] ^c
Mittlere Änderung der Lebensqualität in Woche 1-24								
FACT-An Gesamtscore	168	128,8 (25,30)	3,8 (1,24)	163	122,4 (27,27)	3,7 (1,27)	0,15 [-2,93; 3,22] 0,9239	0,01 [-0,21; 0,23]
FACT-G Gesamtscore	168	75,5 (14,25)	1,8 (0,71)	163	72,3 (14,46)	0,9 (0,72)	0,88 [-0,85; 2,60] 0,3183	0,11 [-0,11; 0,33]
Physisches Wohlbefinden (Subskala)	168	22,1 (4,33)	0,4 (0,23)	163	21,4 (4,91)	0,6 (0,24)	-0,21 [-0,79; 0,37] 0,4714	-0,08 [-0,29; 0,14]
Soziales/familäres Wohl- befinden (Subskala)	168	19,7 (5,21)	0,4 (0,29)	163	18,9 (5,53)	-0,2 (0,29)	0,63 [-0,05; 1,32] 0,0705	0,20 [-0,02; 0,42]
Emotionales Wohl- befinden (Subskala)	168	17,4 (4,29)	1,1 (0,21)	163	17,1 (4,28)	0,6 (0,21)	0,56 [0,06; 1,06] 0,0270	0,24 [0,03; 0,46]
Funktionelles Wohl- befinden (Subskala)	168	16,3 (5,48)	0,0 (0,27)	163	14,9 (5,44)	-0,0 (0,28)	0,08 [-0,58; 0,74] 0,8125	0,03 [-0,19; 0,24]
Anämie Subskala	168	53,3 (13,42)	2,2 (0,65)	163	50,1 (15,22)	2,8 (0,67)	-0,60 [-2,22; 1,01] 0,4617	-0,08 [-0,30; 0,13]
Fatigue-spezifische Subskala	168	34,3 (10,14)	1,7 (0,51)	163	32,0 (11,87)	2,2 (0,52)	-0,50 [-1,75; 0,75] 0,4327	-0,09 [-0,30; 0,13]

Datenschnitt der primären Analyse vom 31. März 2023; HRQoL-Evaluable-Population.

a: Anzahl der Patient:innen, die in die Berechnung des MMRM eingegangen sind.

b: Basierend auf einer MMRM-Analyse mit den unabhängigen Variablen („fixed effects“) Baseline-Score, Behandlungsarm, Visite, Interaktion Baseline-Score*Visite, Interaktion Behandlungsarm*Visite, Transfusionslast zu Baseline (< 4; ≥ 4 EK-Einheiten), RS-Status zu Baseline (RS+; RS-) und sEPO-Spiegel zu Baseline (≤ 200; > 200 U/l). Die Berechnung erfolgte unter Ausschluss eines Patienten bzw. einer Patientin aufgrund eines fehlenden RS-Status. Visite wurde als wiederholte Messung („repeated effect“) definiert.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

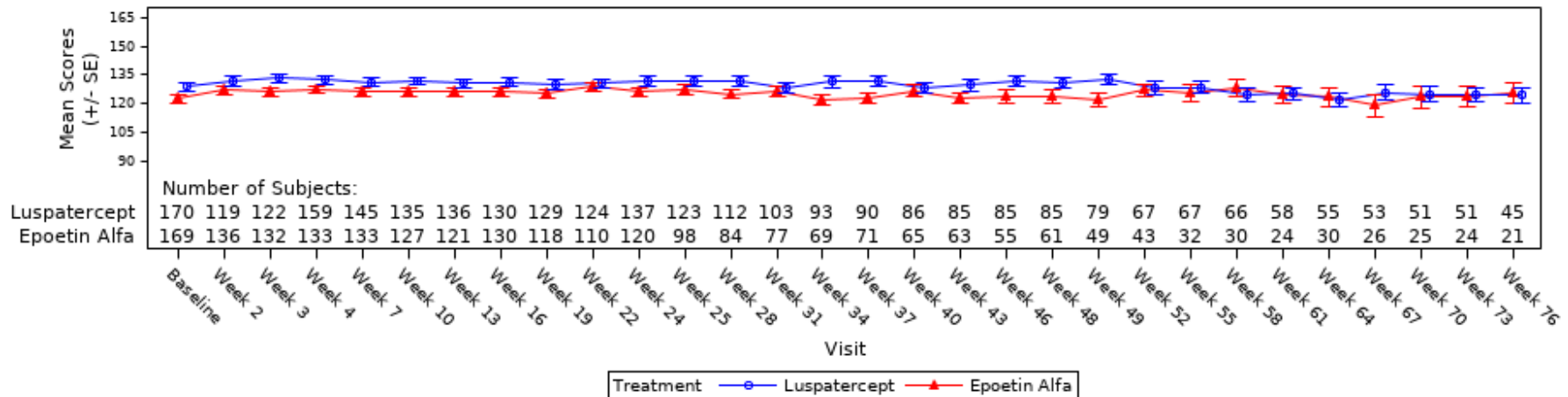
Studie COMMANDS	Luspatercept + BSC (N = 170)			Epoetin alfa + BSC (N = 169)			Luspatercept + BSC vs. Epoetin alfa + BSC	
	N ^a	Baseline Mittel (SD)	Änderung Mittel (SE) ^b	N ^a	Baseline Mittel (SD)	Änderung Mittel (SE) ^b	Mittlere Differenz [95 %-KI]; p-Wert ^b	Hedges' g [95 %-KI] ^c
c: Hedges' g abgeleitet aus dem Modellschätzer der mittleren Differenz. BSC: Best Supportive Care; EK: Erythrozytenkonzentrat; EOT: End of Treatment; FACT-An: Functional Assessment of Cancer Therapy-Anemia; HRQoL: Health Related Quality of Life (gesundheitsbezogene Lebensqualität); KI: Konfidenzintervall; MMRM: Mixed Model for Repeated Measures (gemischtes Modell für wiederholte Messungen); RS: Ringsidero- blasten; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; sEPO: Serum-Erythropoetin								

In Bezug auf die mittlere Änderung der Lebensqualität in Woche 1-24 zeigte sich in der Subskala „emotionales Wohlbefinden“ ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Luspatercept (Mittlere Differenz [95 %-KI] = 0,56 [0,06; 1,06]; p = 0,0270) (siehe Tabelle 4-41). Da das Konfidenzintervall des zugehörigen Schätzers von Hedges'g jedoch nicht vollständig außerhalb des Irrelevanzbereichs von -0,2 bis 0,2 liegt, ist der Unterschied nicht als klinisch relevant einzustufen.

Bezogen auf die mittlere Änderung der Lebensqualität des FACT-An Gesamtscores, des FACT-G Gesamtscores und der Subskalen des physischen Wohlbefindens, sozialen/familiären Wohlbefindens, funktionellen Wohlbefindens, sowie der Anämie-Subskala und der Fatigue-spezifischen Subskala zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen.

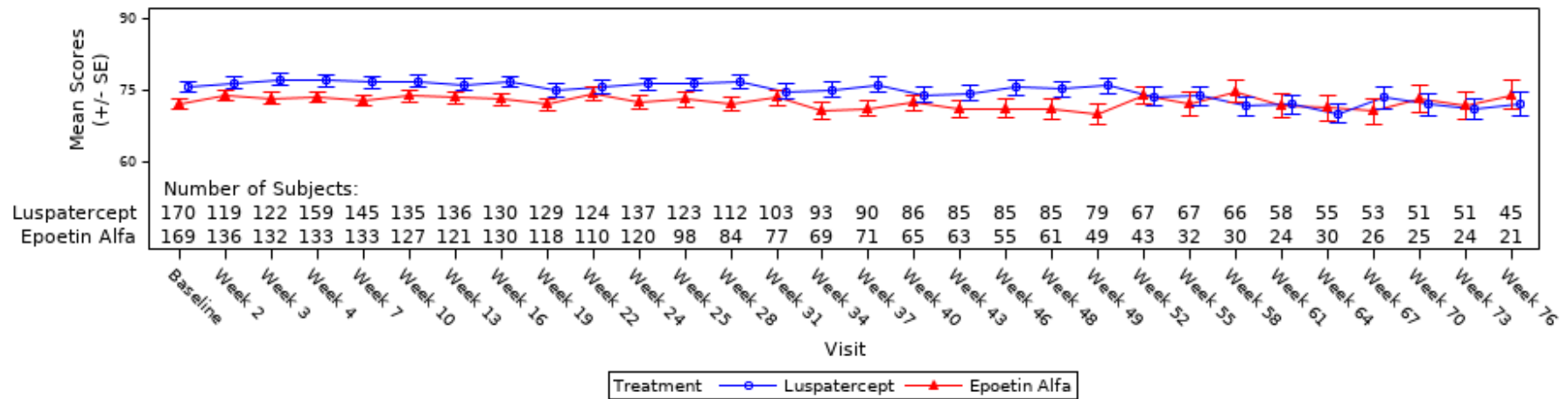
Zusatzanalyse

Line-Plots zum mittleren Verlauf der Lebensqualität gemäß FACT-An



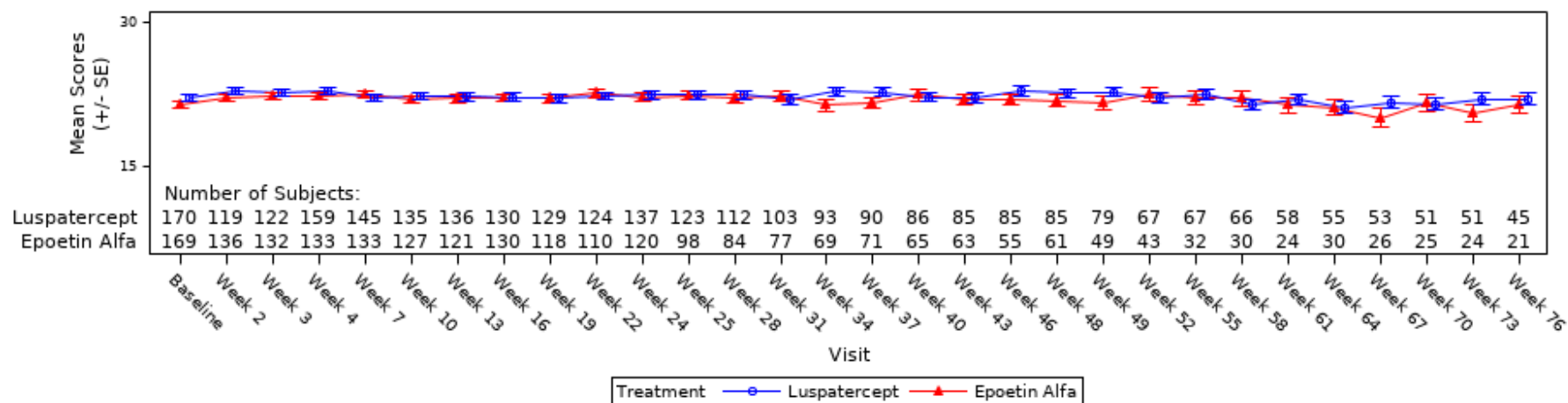
SE: Standardfehler; Hinweis: Woche 24 bzw. Woche 48 bezeichnen die Visiten zur MDS-Bewertung; bei allen übrigen Wochen handelt es sich um Dosisvisiten. Der weitere Verlauf nach Woche 76 ist in Anhang 4-G dargestellt.

Abbildung 4-21: Line-Plot zum mittleren Verlauf der Lebensqualität gemäß FACT-An – FACT-An Gesamtscore



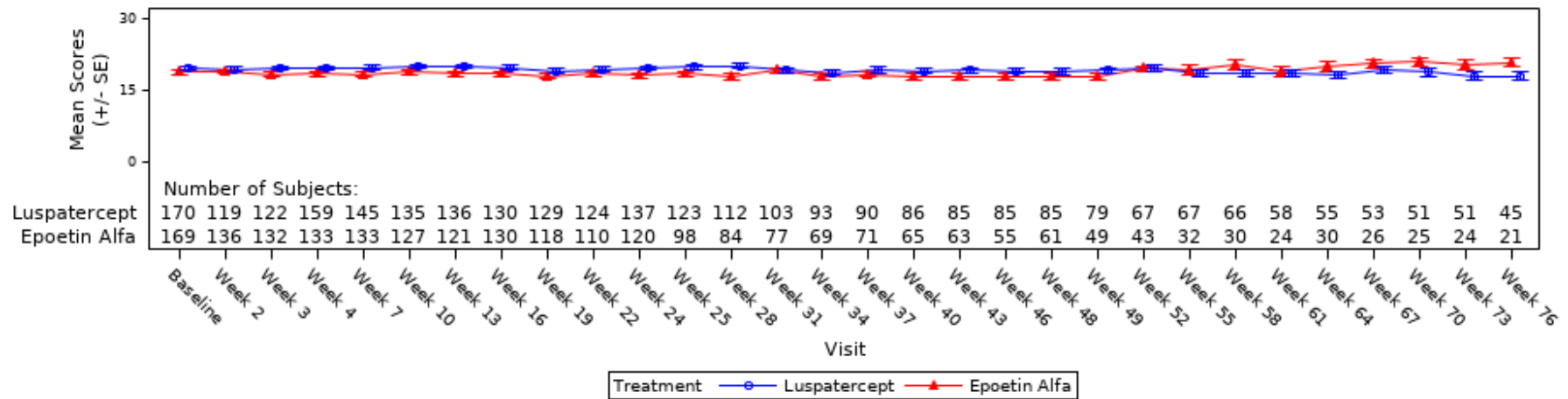
SE: Standardfehler; Hinweis: Woche 24 bzw. Woche 48 bezeichnen die Visiten zur MDS-Bewertung; bei allen übrigen Wochen handelt es sich um Dosisvisiten. Der weitere Verlauf nach Woche 76 ist in Anhang 4-G dargestellt.

Abbildung 4-22: Line-Plot zum mittleren Verlauf der Lebensqualität gemäß FACT-An – FACT-G Gesamtscore



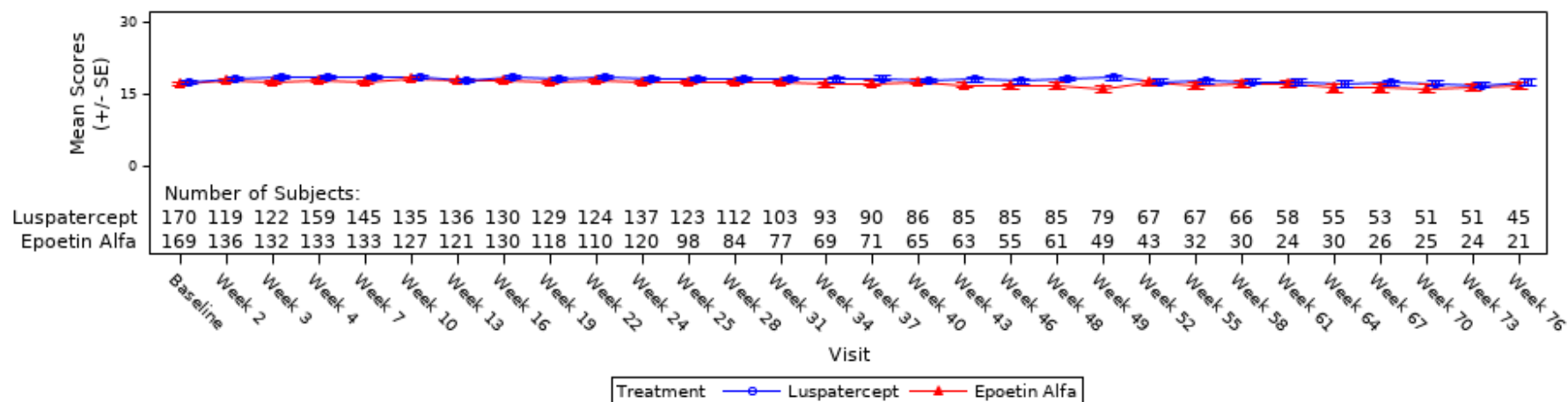
SE: Standardfehler; Hinweis: Woche 24 bzw. Woche 48 bezeichnen die Visiten zur MDS-Bewertung; bei allen übrigen Wochen handelt es sich um Dosisvisiten. Der weitere Verlauf nach Woche 76 ist in Anhang 4-G dargestellt.

Abbildung 4-23: Line-Plot zum mittleren Verlauf der Lebensqualität gemäß FACT-An – Physisches Wohlbefinden



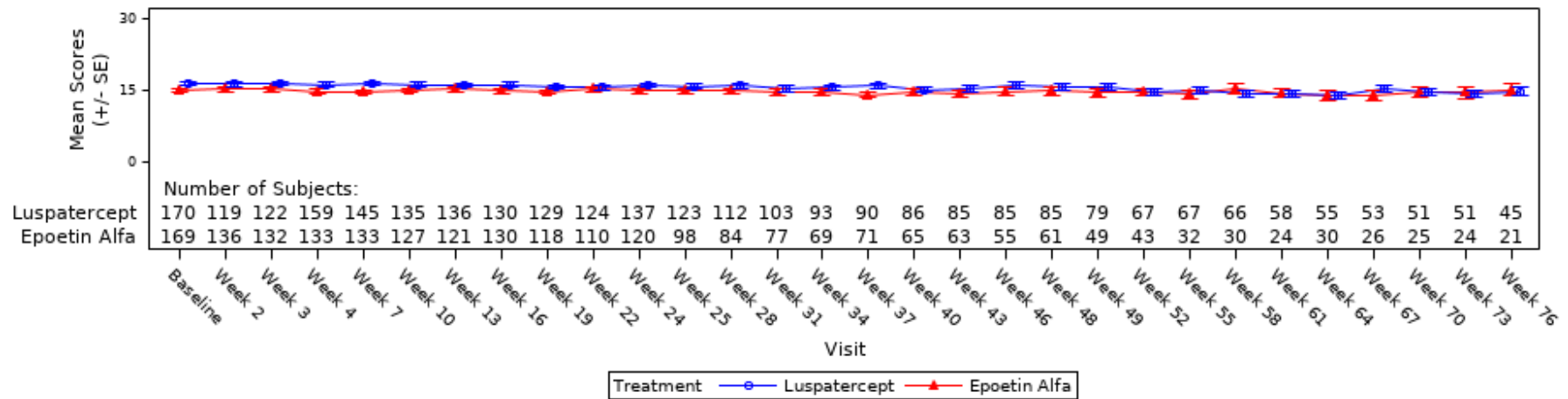
SE: Standardfehler; Hinweis: Woche 24 bzw. Woche 48 bezeichnen die Visiten zur MDS-Bewertung; bei allen übrigen Wochen handelt es sich um Dosisvisiten. Der weitere Verlauf nach Woche 76 ist in Anhang 4-G dargestellt.

Abbildung 4-24: Line-Plot zum mittleren Verlauf der Lebensqualität gemäß FACT-An – Soziales/familiäres Wohlbefinden



SE: Standardfehler; Hinweis: Woche 24 bzw. Woche 48 bezeichnen die Visiten zur MDS-Bewertung; bei allen übrigen Wochen handelt es sich um Dosisvisiten. Der weitere Verlauf nach Woche 76 ist in Anhang 4-G dargestellt.

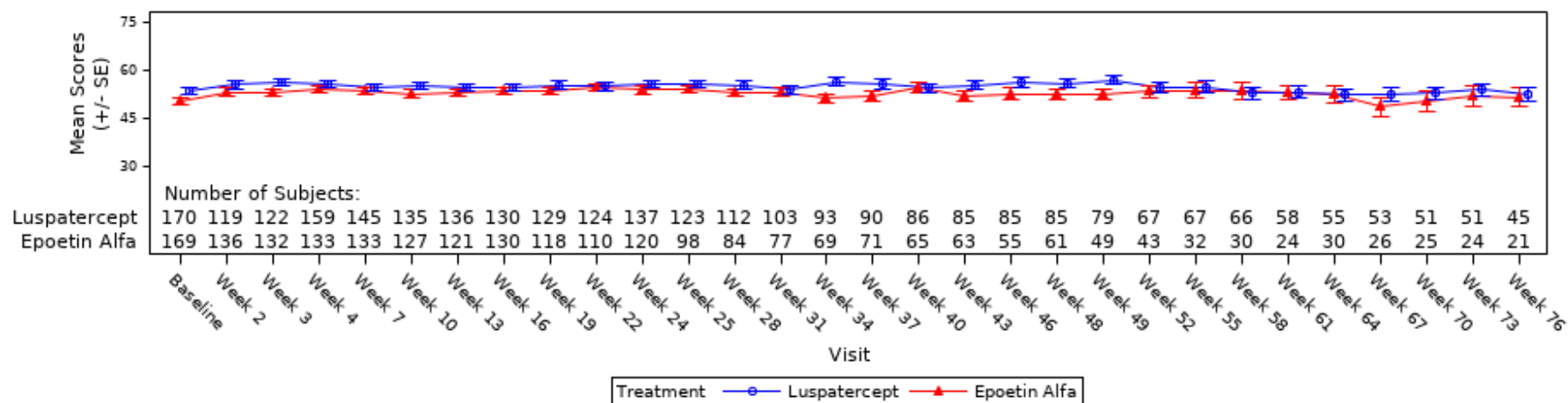
Abbildung 4-25: Line-Plot zum mittleren Verlauf der Lebensqualität gemäß FACT-An – Emotionales Wohlbefinden



SE: Standardfehler; Hinweis: Woche 24 bzw. Woche 48 bezeichnen die Visiten zur MDS-Bewertung; bei allen übrigen Wochen handelt es sich um Dosisvisiten. Der weitere Verlauf nach Woche 76 ist in Anhang 4-G dargestellt.

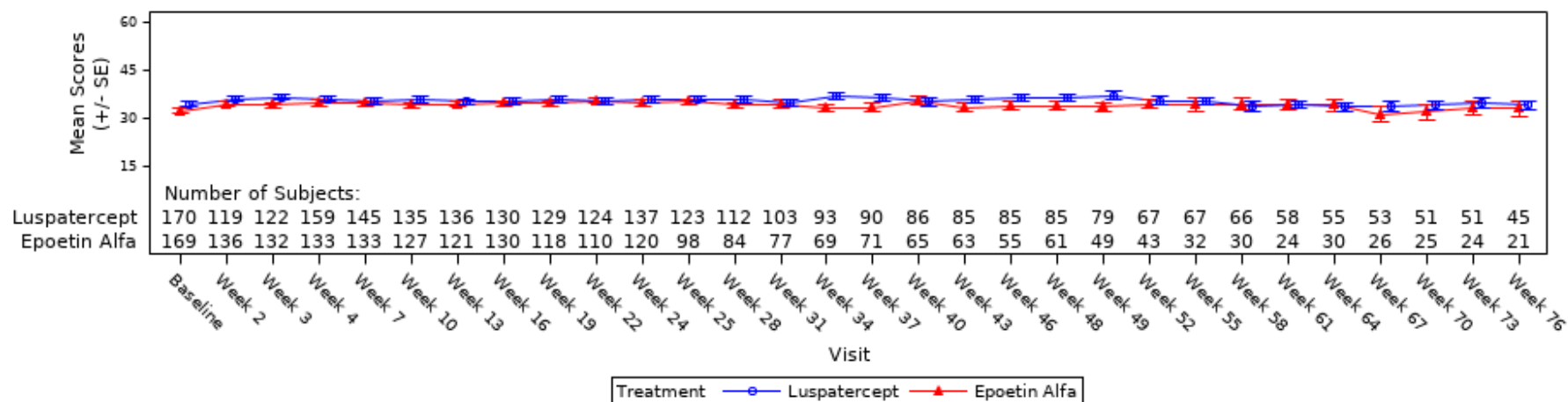
Abbildung 4-26: Line-Plot zum mittleren Verlauf der Lebensqualität gemäß FACT-An – Funktionelles Wohlbefinden

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen



SE: Standardfehler; Hinweis: Woche 24 bzw. Woche 48 bezeichnen die Visiten zur MDS-Bewertung; bei allen übrigen Wochen handelt es sich um Dosisvisiten. Der weitere Verlauf nach Woche 76 ist in Anhang 4-G dargestellt.

Abbildung 4-27: Line-Plot zum mittleren Verlauf der Lebensqualität gemäß FACT-An – Anämie-Subskala



SE: Standardfehler; Hinweis: Woche 24 bzw. Woche 48 bezeichnen die Visiten zur MDS-Bewertung; bei allen übrigen Wochen handelt es sich um Dosisvisiten. Der weitere Verlauf nach Woche 76 ist in Anhang 4-G dargestellt.

Abbildung 4-28: Line-Plot zum mittleren Verlauf der Lebensqualität gemäß FACT-An – Fatigue-spezifische Subskala

In den Verlaufskurven zeigten sich sowohl beim Gesamtscore des FACT-An und FACT-G als auch in allen zugehörigen Subskalen in keinem der beiden Studienarme größere Veränderungen in den mittleren Scores. Dementsprechend wurde die mittlere Lebensqualität im Behandlungsverlauf in beiden Behandlungsarmen aufrechterhalten (siehe Abbildung 4-21 bis Abbildung 4-28).

Zusammenfassung der Ergebnisse zum Endpunkt Lebensqualität gemäß FACT-An

Hinsichtlich der mittleren Änderung der Lebensqualität zeigte sich weder beim Gesamtscore des FACT-An und FACT-G noch bei den zugehörigen Subskalen ein bewertungsrelevanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Die Verlaufskurven deuten auf eine Aufrechterhaltung der Lebensqualität in beiden Studienarmen hin.

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-Analyse durchgeführt wurde.

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 FACT-An“ 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 4-42: Operationalisierung des Endpunkts „Sicherheit“

Studie	Operationalisierung
COMMANDS	<p>Dargestellte Ergebnisse</p> <ul style="list-style-type: none"> • <u>Hauptanalyse:</u> Anteil der Patient:innen mit UE in Woche 1-24 (UE-Hauptkategorien): <ul style="list-style-type: none"> ○ Jegliche UE (ergänzend dargestellt) ○ SUE ○ Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) ○ Zum Therapieabbruch führende UE • <u>Zusatzanalysen:</u> <ul style="list-style-type: none"> ○ Anteil der Patient:innen mit UE auf Ebene der SOC und PT in Woche 1-24 (Darstellung im Ergebnisteil begrenzt auf UE, bei denen sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen ergab) <ul style="list-style-type: none"> ▪ Jegliche UE ▪ SUE ▪ Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) <p><u>Weitere Zusatzanalysen in Anhang 4-G:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Anteil der Patient:innen mit UE auf Ebene der SOC und PT in Woche 1-24 (einschließlich UE, bei denen sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen ergab) <ul style="list-style-type: none"> ▪ Jegliche UE ▪ SUE ▪ Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) ▪ Zum Therapieabbruch führende UE (deskriptive Auswertung) ○ Anteil der Patient:innen mit UE auf Ebene der SOC und PT im gesamten Studienverlauf (alle Auswertungen deskriptiv) <ul style="list-style-type: none"> ▪ Jegliche UE ▪ SUE ▪ Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) ▪ Zum Therapieabbruch führende UE ○ Anteil der Patient:innen mit UE von besonderem Interesse in Woche 1-24 <ul style="list-style-type: none"> ▪ Jegliche UE ▪ SUE ▪ Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) ○ Zeit bis zur Progression in eine AML ○ Anteil der Patient:innen mit einer Hospitalisierung in Woche 1-24 (deskriptive Auswertung) <p>Für alle Analysen zu UE in Woche 1-24 sowie für die Analyse der Hospitalisierungen in Woche 1-24 wurde der Datenschnitt der primären Analyse herangezogen; für die Analyse der UE im gesamten Studienverlauf und die Zeit bis zur Progression in eine AML wurde der neueste verfügbare Datenschnitt (Follow-up Datenschnitt vom 22. September 2023) zugrunde gelegt.</p>

Studie	Operationalisierung
	<p>Operationalisierung und Auswertung</p> <p>Die Erhebung von UE erfolgte grundsätzlich im Zeitraum ab Unterzeichnung der Einwilligungserklärung bis 42 Tage nach der letzten Dosis der Studienmedikation und im Fall von SUE, die dem Prüfarzt bzw. der Prüfarztin erst zu einem späteren Zeitpunkt bekannt wurden und im Verdacht standen, kausal mit der Studienmedikation zusammenzuhängen, auch darüber hinaus. Zusätzlich wurde das Auftreten von Progressionen in eine AML ebenfalls bis zum Ende der Post-Treatment-Follow-up-Phase erhoben.</p> <p>Bei den Auswertungen wurden stets alle UE berücksichtigt, die ab dem Tag der ersten Dosis der Studienmedikation bis 42 Tage nach der letzten Dosis auftraten, sowie alle bekannten SUE, die zu einem späteren Zeitpunkt auftraten und im Verdacht stehen, kausal mit der Studienmedikation zusammenzuhängen.</p> <p>Alle UE wurden gemäß MedDRA kodiert und gemäß NCI-CTCAE nach Schweregrad klassifiziert. UE, deren Schweregrad durch die CTCAE-Klassifizierung nicht definiert war, wurden durch den Prüfarzt bzw. die Prüfarztin anhand einer 5-Punkte-Skala bewertet (Grad 1: mild; Grad 2: moderat; Grad 3: schwer; Grad 4: lebensbedrohlich; Grad 5: tödlich).</p> <p>Als SUE wurden solche Ereignisse berücksichtigt, die</p> <ul style="list-style-type: none"> • tödlich verliefen, • lebensbedrohlich waren, • eine Hospitalisierung erforderlich machten oder zur Verlängerung eines bestehenden stationären Aufenthalts führten, • in anhaltenden 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 entsprechender Ereignisse nötig machten. <p>HAUPTANALYSE:</p> <p>Im Rahmen des Dossiers werden folgende UE-Kategorien betrachtet („UE-Hauptkategorien“):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Jegliche UE • SUE • Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) • Zum Therapieabbruch führende UE <p>Bei der Auswertung der Gesamtraten für die UE-Hauptkategorien wurden alle Ereignisse mit dem PT „myelodysplastisches Syndrom“ ausgeschlossen.</p> <p>Die Auswertung erfolgte auf Basis des Anteils der Patient:innen mit einem Ereignis innerhalb der 24 Wochen nach Therapiebeginn (d. h. ab dem Tag der ersten Dosis bis einschließlich Tag 168). Als Behandlungseffekt wird das unter Berücksichtigung der Stratifizierungsfaktoren mittels Mantel-Haenszel-Methode geschätzte relative Risiko betrachtet. Das zugehörige Konfidenzintervall und der p-Wert wurden mittels Normalapproximation berechnet.</p> <p>ZUSATZANALYSEN:</p> <ul style="list-style-type: none"> • <u>Anteil der Patient:innen mit UE auf Ebene der SOC und PT in Woche 1-24:</u> Die Auswertung der UE auf Ebene der SOC und PT erfolgte jeweils separat innerhalb der UE-Hauptkategorien. Für jegliche UE, SUE und schwere UE erfolgte die Auswertung analog zu den Gesamtraten auf Basis des Anteils der Patient:innen mit einem Ereignis innerhalb der 24 Wochen nach Therapiebeginn (mit Darstellung des relativen Risikos als Effektmaß). Hierbei wurden den Anforderungen der Modulvorlage entsprechend innerhalb der Kategorie jeglicher UE alle SOC/PT berücksichtigt, bei denen Ereignisse bei mindestens 10 % der

Studie	Operationalisierung
	<p>Patient:innen oder mindestens 10 Patient:innen in einem Behandlungsarm auftraten. Innerhalb der Kategorie der schwerwiegenden und schweren UE wurden alle SOC/PT berücksichtigt, bei denen schwerwiegende bzw. schwere Ereignisse bei mindestens 5 % der Patient:innen oder mindestens 10 Patient:innen in einem Behandlungsarm auftraten.</p> <p>Für die zum Therapieabbruch führenden UE wurde eine rein deskriptive Auswertung des Anteils der Patient:innen mit einem Ereignis innerhalb der 24 Wochen nach Therapiebeginn durchgeführt (ohne Berechnung eines Effektschätzers). Hierbei wurde keine Einschränkung hinsichtlich der Häufigkeit der Ereignisse vorgenommen.</p> <ul style="list-style-type: none"> • <u>Anteil der Patient:innen mit UE auf Ebene der SOC und PT im gesamten Studienverlauf:</u> Die Auswertung der UE auf Ebene der SOC und PT im gesamten Studienverlauf erfolgte jeweils separat innerhalb der UE-Hauptkategorien. Es handelt sich um eine rein deskriptive Auswertung (ohne Berechnung eines Effektschätzers), bei der UE im gesamten Studienverlauf berücksichtigt wurden. Es wurde keine Einschränkung hinsichtlich der Häufigkeit der Ereignisse vorgenommen. • <u>Anteil der Patient:innen mit UE von besonderem Interesse in Woche 1-24:</u> Die Auswertung der UESI erfolgte jeweils separat innerhalb der Kategorie jeglicher UE, schwerwiegender UE und schwerer UE. Analog zu den Gesamtraten erfolgte die Auswertung auf Basis des Anteils der Patient:innen mit einem Ereignis innerhalb der 24 Wochen nach Therapiebeginn (mit Darstellung des relativen Risikos als Effektmaß). Als UE von besonderem Interesse (UESI) werden folgende Ereignisse betrachtet: <ul style="list-style-type: none"> - Prämaligne Erkrankungen - Hypertonie - Nierenschädigung - Asthenie - Immunologische Hypersensitivitätsreaktion - Lokal begrenzte immunologische Injektionsreaktion - Thromboembolische Ereignisse - Malignitäten - Extramedulläre Hämatopoese - Lebertoxizität Zur Bestimmung der UESI wurden entsprechende MedDRA SMQs, Sub-SMQs, HLTs und/oder PTs herangezogen (siehe Abschnitt 4.2.5.4). • <u>Zeit bis zur Progression in eine AML:</u> Die Zeit bis zur Progression in eine AML wurde definiert als die Zeit zwischen der Randomisierung und der erstmaligen Diagnose einer AML. Die Auswertung erfolgte anhand einer Ereigniszeitanalyse. Patient:innen ohne eine dokumentierte Progression in eine AML wurden zum Zeitpunkt der letzten Bewertung zensiert. Zur Quantifizierung des Behandlungseffekts wurden das HR mit einem stratifizierten Cox-Regressionsmodell sowie ein stratifizierter Log-Rank-Test berechnet. • <u>Anteil der Patient:innen mit einer Hospitalisierung in Woche 1-24:</u> Als Hospitalisierungen wurden alle dokumentierten Krankenhausaufenthalte während der Studie unabhängig von ihrer Ursache gezählt. Die Auswertung der Hospitalisierung erfolgte rein deskriptiv anhand des Anteils der Patient:innen mit mindestens einer Hospitalisierung in Woche 1-24 (ohne Berechnung eines Effektschätzers) einschließlich einer Unterteilung nach Art der Hospitalisierung (Tagesklinik, Normalstation, Intensivstation oder Koronarstation) sowie dem Grund für die Hospitalisierung (UE, Progress der Erkrankung, soziale Gründe in Abwesenheit eines UE, technische/praktische Gründe in

Studie	Operationalisierung
	Abwesenheit eines UE). Alle Auswertungen zu UE beziehen sich auf die Safety-Population, welche alle Patient:innen der ITT-Population umfasst, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. Die Auswertungen zu Hospitalisierungen beziehen sich auf die ITT-Population.
AML: Akute myeloische Leukämie; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; HLT: High Level Term; ITT: Intention to Treat; KI: Konfidenzintervall; MDS: Myelodysplastische Syndrome; seit 2022: Myelodysplastische Neoplasien (gemäß WHO-Kriterien); MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; NCI: National Cancer Institute; PT: Preferred Term (Bevorzugter Begriff); SMQ: Standardised MedDRA Query; SOC: System Organ Class (Systemorganklasse); SUE: Schwerwiegendes UE; UE: Unerwünschtes Ereignis; UESI: Unerwünschtes Ereignis von besonderem Interesse	

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 4-43: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Sicherheit“ in der Studie COMMANDS

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
COMMANDS	hoch	nein	ja	ja	ja	hoch

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

In der Studie COMMANDS waren weder die Patient:innen noch die Prüfärzt:innen verblindet, sodass bereits auf Studienebene ein hohes Verzerrungspotenzial vorliegt. In die Analyse der UE gingen alle randomisierten Patient:innen ein, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben (Safety-Population). Da noch vor der ersten Dosis 2 randomisierte Patient:innen im Epoetin-Arm ihre Einwilligungserklärung zurückzogen, unterscheidet sich die Safety-Population zwar von der ITT-Population. Aufgrund des geringen Unterschieds wird hierin jedoch keine relevante Verletzung des ITT-Prinzips gesehen. Es liegen darüber hinaus keine Anhaltspunkte für eine ergebnisabhängige Berichterstattung oder sonstige Aspekte, die zu einer Verzerrung führen könnten, vor.

Insgesamt ergibt sich für den vorliegenden Endpunkt aufgrund der Tatsache, dass weder die Patient:innen noch die Prüfärzt:innen verblindet waren, ein hohes Verzerrungspotenzial.

Ungeachtet dessen bieten die Ergebnisse eine hinreichende Aussagesicherheit für die Bewertung des Zusatznutzens von Luspatercept.

In Woche 1-24 war die mediane Beobachtungsdauer hinsichtlich des Auftretens von UE mit jeweils 24,0 Wochen in beiden Studienarmen identisch. Über den gesamten Studienverlauf bis zum Follow-up Datenschnitt war die mediane Beobachtungsdauer hinsichtlich des Auftretens von UE dagegen im Luspatercept-Arm sichtbar länger als im Epoetin-Arm (63,1 vs. 45,4 Wochen; siehe Tabelle 4-44).

Tabelle 4-44: Beobachtungsdauer für den Endpunkt „Sicherheit“ in der Studie COMMANDS

Studie COMMANDS	Luspatercept + BSC (N = 182)	Epoetin alfa + BSC (N = 179)	Gesamt (N = 361)
Beobachtungsdauer in Woche 1-24			
Beobachtungsdauer (Wochen) ^a			
Mittelwert (SD)	23,0 (3,39)	22,0 (5,06)	22,5 (4,33)
Median (Min; Max)	24,0 (4; 24)	24,0 (3; 24)	24,0 (3; 24)
Beobachtungsdauer bis zum Follow-up Datenschnitt			
Beobachtungsdauer (Wochen) ^a			
Mittelwert (SD)	76,5 (50,39)	59,3 (46,87)	68,0 (49,37)
Median (Min; Max)	63,1 (4; 220)	45,4 (3; 226)	54,3 (3; 226)
Datenschnitt der primären Analyse vom 31. März 2023 bzw. Follow-up Datenschnitt vom 22. September 2023; Safety-Population			
a: Zeit ab dem Tag nach der ersten Dosis Studienmedikation bis zur EOT-Visite, dem Beginn einer MDS-Folgetherapie oder dem Studienabbruch/Tod, je nachdem welches Ereignis zuerst eintrat			
BSC: Best Supportive Care; EOT: End of Treatment; Max: Maximum; Min: Minimum; SD: Standardabweichung			

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.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Hauptanalyse: Gesamtraten UE in Woche 1-24

Tabelle 4-45: Ergebnisse für den Endpunkt „Sicherheit“ – Gesamtraten UE in Woche 1-24 aus der Studie COMMANDS (Hauptanalyse)

Studie COMMANDS	Luspatercept + BSC (N = 182)		Epoetin alfa + BSC (N = 179)		Luspatercept + BSC vs. Epoetin alfa + BSC		
	N	Patient:innen mit Ereignis n (%)	N	Patient:innen mit Ereignis n (%)	RD [95 %-KI] ^a	OR [95 %-KI] ^a	RR [95 %-KI]; p-Wert ^a
Gesamtraten der UE in Woche 1-24^b							
Jegliche UE	182	165 (90,7)	179	146 (81,6)	9,44 [2,24; 16,64]	2,21 [1,19; 4,12]	1,12 [1,02; 1,22] 0,0126
SUE	182	36 (19,8)	179	36 (20,1)	-0,06 [-8,21; 8,10]	1,00 [0,59; 1,69]	1,00 [0,66; 1,51] 0,9893
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)	182	69 (37,9)	179	62 (34,6)	3,94 [-5,94; 13,82]	1,19 [0,77; 1,84]	1,12 [0,85; 1,47] 0,4352
Zum Therapieabbruch führende UE	182	5 (2,7)	182	7 (3,9)	-1,32 [-5,00; 2,36]	0,65 [0,20; 2,14]	0,67 [0,22; 2,02] 0,4796
Datenschnitt der primären Analyse vom 31. März 2023; Safety-Population. a: RD, OR und RR berechnet mittels Mantel-Haenszel-Methode unter Berücksichtigung der Stratifizierungsfaktoren Transfusionslast zu Baseline (< 4; ≥ 4 EK-Einheiten), RS-Status zu Baseline (RS+; RS-) und sEPO-Spiegel zu Baseline (≤ 200; > 200 U/l). Die Berechnung der stratifizierten Effektschätzer erfolgte unter Ausschluss eines Patienten bzw. einer Patientin aufgrund eines fehlenden RS-Status. Die KIs und der p-Wert wurden mittels Normalapproximation berechnet. b: Krankheitspezifische Ereignisse (PT „Myelodysplastische Syndrome“) wurden in der vorliegenden Auswertung nicht berücksichtigt. BSC: Best Supportive Care; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EK: Erythrozytenkonzentrat; KI: Konfidenzintervall; KI: Konfidenzintervall; OR: Odds Ratio; PT: Preferred Term; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; RS: Ringsideroblasten; sEPO: Serum-Erythropoetin; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: Unerwünschtes Ereignis							

Bei den UE-Gesamtraten in Woche 1-24 zeigte sich lediglich in der Kategorie jeglicher UE ein statistisch signifikanter Unterschied. Bei SUE, schweren UE, und zum Therapieabbruch führenden UE ergaben sich dagegen keine Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen (siehe Tabelle 4-45).

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Das Risiko für ein Ereignis in der Kategorie jegliche UE war im Luspatercept-Arm höher als im Epoetin-Arm (RR [95 %-KI] = 1,12 [1,02; 1,22]; p = 0,0126). So trat in Woche 1-24 bei 90,7 % der Patient:innen im Luspatercept-Arm und 81,6 % der Patient:innen im Epoetin-Arm mindestens ein UE auf. Die Auswertung zu jeglichen UE wird im vorliegenden Dossier jedoch lediglich ergänzend betrachtet und nicht zur Bewertung des Zusatznutzens herangezogen (da hier z. B. auch milde UE, die ausschließlich auf Laborbefunde zurückgehen, berücksichtigt sind).

SUE bzw. schwere UE traten bei 19,8 % bzw. 37,9 % der Patient:innen im Luspatercept-Arm und bei 20,1 % bzw. 34,6 % der Patient:innen im Epoetin-Arm auf. Zum Therapieabbruch führende UE traten lediglich bei 2,7 % der Patient:innen im Luspatercept-Arm und bei 3,9 % der Patient:innen im Epoetin-Arm auf.

Zusatzanalysen

UE auf Ebene der SOC und PT

Tabelle 4-46: Ergebnisse für den Endpunkt „Sicherheit“ – UE auf Ebene der SOC und PT in Woche 1-24 aus der Studie COMMANDS (Zusatzanalyse)

Studie COMMANDS	Luspatercept + BSC (N = 182)		Epoetin alfa + BSC (N = 179)		Luspatercept + BSC vs. Epoetin alfa + BSC		
	N	Patient:innen mit Ereignis n (%)	N	Patient:innen mit Ereignis n (%)	RD [95 %-KI] ^a	OR [95 %-KI] ^a	RR [95 %-KI]; p-Wert ^a
Jegliche UE: SOC und PT, bei denen ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen vorliegt^{b, c}							
SOC Augenerkrankung	182	25 (13,7)	179	4 (2,2)	11,62 [6,09; 17,15]	6,68 [2,28; 19,62]	6,03 [2,17; 16,73]; 0,0006
PT Ermüdung	182	22 (12,1)	179	11 (6,1)	6,35 [0,57; 12,14]	2,31 [1,06; 5,06]	2,12 [1,04; 4,31]; 0,0387
PT Dyspnoe	182	17 (9,3)	179	7 (3,9)	5,58 [0,55; 10,60]	2,70 [1,06; 6,88]	2,37 [1,06; 5,26]; 0,0348
PT Infektion der oberen Atemwege	182	4 (2,2)	179	13 (7,3)	-5,28 [-9,71; -0,84]	0,28 [0,09; 0,88]	0,29 [0,10; 0,88]; 0,0288

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Studie COMMANDS	Luspatercept + BSC (N = 182)		Epoetin alfa + BSC (N = 179)		Luspatercept + BSC vs. Epoetin alfa + BSC		
	N	Patient:innen mit Ereignis n (%)	N	Patient:innen mit Ereignis n (%)	RD [95 %-KI] ^a	OR [95 %-KI] ^a	RR [95 %-KI]; p-Wert ^a
PT Pneumonie	182	2 (1,1)	179	12 (6,7)	-4,89 [-8,69; -1,08]	0,17 [0,04; 0,81]	0,18 [0,04; 0,84]; 0,0289
SUE: SOC und PT, bei denen ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen vorliegt^{b, d}							
Es traten keine Ereignisse in dieser Kategorie auf.							
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3): SOC und PT, bei denen ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen vorliegt^{b, e}							
Es traten keine Ereignisse in dieser Kategorie auf.							
Datenschnitt der primären Analyse vom 31. März 2023; Safety-Population.							
a: RD, OR und RR berechnet mittels Mantel-Haenszel-Methode unter Berücksichtigung der Stratifizierungsfaktoren Transfusionslast zu Baseline (< 4; ≥ 4 EK-Einheiten), RS-Status zu Baseline (RS+; RS-) und sEPO-Spiegel zu Baseline (≤ 200; > 200 U/l). Die Berechnung der stratifizierten Effektschätzer erfolgte unter Ausschluss eines Patienten bzw. einer Patientin aufgrund eines fehlenden RS-Status. Die KIs und der p-Wert wurden mittels Normalapproximation berechnet.							
b: Eine Auswertung inkl. der SOC und PT, bei denen kein statistisch signifikanter Unterschied vorliegt, findet sich in Anhang 4-G.							
c: Die Auswertung ist beschränkt auf SOC und PT, die bei mindestens 10 Patient:innen oder 10 % der Patient:innen in einem Studienarm auftraten.							
d: Die Auswertung ist beschränkt auf SOC und PT, die als SUE bei mindestens 10 Patient:innen oder 5 % der Patient:innen in einem Studienarm auftraten.							
e: Die Auswertung ist beschränkt auf SOC und PT, die als schwere UE bei mindestens 10 Patient:innen oder 5 % der Patient:innen in einem Studienarm auftraten.							
BSC: Best Supportive Care; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EK: Erythrozytenkonzentrat; KI: Konfidenzintervall; OR: Odds Ratio; PT: Preferred Term; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; RS: Ringsideroblasten; sEPO: Serum-Erythropoetin; SOC: System Organ Class (Systemorganklasse); SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: Unerwünschtes Ereignis							

Bei den Auswertungen auf Ebene der SOC und PT zeigten sich lediglich in der Kategorie jeglicher UE statistisch signifikante Unterschiede. Bei den SUE und schweren UE ergaben sich auf Ebene der SOC und PT keine Unterschiede zwischen den Studienarmen (siehe Tabelle 4-46).

Statistisch signifikante Effekt zuungunsten von Luspatercept ergaben sich für die SOC „Augenerkrankungen“, den PT „Ermüdung“ und den PT „Dyspnoe“:

- UE aus der SOC „Augenerkrankungen“ traten bei 13,7 % der Patient:innen im Luspatercept-Arm und 2,2 % der Patient:innen im Epoetin-Arm auf (RR [95 %-KI] = 6,03 [2,17; 16,73]; p = 0,0006). Innerhalb der SOC traten im Luspatercept- bzw. Epoetin-Arm die PT „Schwellung des Augenlids“ (1,6 % bzw. 0 %), „Sehver schlechterung“ (1,6 % bzw. 0 %), „Blepharitis“ (1,1 % bzw. 0 %), „Katarakt“ (1,1 % bzw. 1,1 %), „Augenlidblutung“ (0 % bzw. 0,6 %), „Hypermetropie“ (0 % bzw. 0,6 %), „Tränensekretion verstärkt“ (0,5 % bzw. 0,6 %), „Optikusatrophie“ (0 % bzw. 0,6 %), „Neuropathie des Nervus opticus“ (0 % bzw. 0,6 %), „Presbyopie“ (0 % bzw. 0,6 %), „Blindheit vorübergehend“ (0,5 % bzw. 0 %), „Bindehautblutung“ (0,5 % bzw. 0 %), „Doppeltsehen“ (0,5 % bzw. 0 %), „Augenschmerzen“ (0,5 % bzw. 0 %), „Augenjucken“ (0,5 bzw. 0 %), „Schwellung des Auges“ (0,5 % bzw. 0 %), „Augenlidödem“ (0,5 bzw. 0 %), „Augenlidptosis“ (0,5 % bzw. 0 %), „Glaukom“ (0,5 % bzw. 0 %), „Makulaloch“ (0,5 % bzw. 0 %), „Okuläre Hyperämie“ (0,5 % bzw. 0 %), „Netzhautablösung“ (0,5 % bzw. 0 %), „Ulzerative Keratitis“ (0,5 % bzw. 0 %) und „Sehen verschwommen“ (0,5 % bzw. 0 %) auf. Als schwer bzw. schwerwiegend eingestuft wurden die entsprechenden Ereignisse im Luspatercept-Arm bei jeweils 1,1 % der Patient:innen und im Epoetin-Arm bei 0,6 % bzw. 0 % der Patient:innen. Zum Therapieabbruch führten keine der Ereignisse.
- UE mit dem PT „Ermüdung“ traten bei 12,1 % der Patient:innen im Luspatercept-Arm und 6,1 % der Patient:innen im Epoetin-Arm auf (RR [95 %-KI] = 2,12 [1,04; 4,31]; p = 0,0387). Da der Unterschied zwischen den Studienarmen als geringfügig einzustufen ist und schwere bzw. schwerwiegende UE mit dem PT „Ermüdung“ bei weniger als 5 % der Patient:innen in den Studienarmen auftraten, wird dieser Unterschied bei der Bewertung des Zusatznutzens nicht gesondert berücksichtigt.
- UE mit dem PT „Dyspnoe“ traten bei 9,3 % der Patient:innen im Luspatercept-Arm und 3,9 % der Patient:innen im Epoetin-Arm auf (RR [95 %-KI] = 2,37 [1,06; 5,26]; p = 0,0348). Da der Unterschied zwischen den Studienarmen als geringfügig einzustufen ist und schwere bzw. schwerwiegende UE mit dem PT „Dyspnoe“ bei weniger als 5 % der Patient:innen in den Studienarmen auftraten, wird dieser Unterschied bei der Bewertung des Zusatznutzens nicht gesondert berücksichtigt.

Signifikante Effekte zugunsten von Luspatercept ergaben sich für den PT „Infektionen der oberen Atemwege“ und den PT „Pneumonie“:

- UE mit dem PT „Infektion der oberen Atemwege“ traten bei 2,2 % der Patient:innen im Luspatercept-Arm und 7,3 % der Patient:innen im Epoetin-Arm auf (RR [95 %-KI] = 0,29 [0,10; 0,88]; p = 0,0288). Mit Ausnahme von 1 Patienten bzw. 1 Patientin waren die Ereignisse weder schwer noch schwerwiegend. Zum Therapieabbruch führten ebenfalls keine der Ereignisse.

- UE mit dem PT „Pneumonie“ traten bei 1,1 % der Patient:innen im Luspatercept-Arm und 6,7 % der Patient:innen im Epoetin-Arm auf (RR [95 %-KI] = 0,18 [0,04; 0,84]; p = 0,0289). Als schwer bzw. schwerwiegend waren die entsprechenden Ereignisse im Luspatercept-Arm bei 1,1 % bzw. 0,5 % der Patient:innen und im Epoetin-Arm bei 5,0 % bzw. 3,9 % der Patient:innen. Zum Therapieabbruch führten keine der Ereignisse.

Die vollständigen Auswertungen der UE auf Ebene der SOC und PT in Woche 1-24 (inkl. der UE, bei denen kein statistisch signifikanter Unterschied vorlag) sind in Anhang 4-G dargestellt. Dort enthalten ist auch eine deskriptive Auswertung der zum Therapieabbruch führenden UE auf Ebene der SOC und PT sowie weitere Auswertungen unter Berücksichtigung des gesamten Studienverlaufs.

UE von besonderem Interesse

Bei den UESI in Woche 1-24 ergaben sich keine Unterschiede zwischen den Studienarmen. Alle Auswertungen zu UESI sind daher in Anhang 4-G dargestellt.

Zeit bis zur Progression in eine AML

Bei der Zeit bis zur Progression in eine AML ergab sich kein Unterschied zwischen den Studienarmen (HR [95 %-KI] = 1,026 [0,360; 2,925]; p = 0,9612). Die Auswertung der Zeit bis zur Progression in eine AML (inkl. der zugehörigen Kaplan-Meier-Kurven) ist in Anhang 4-G dargestellt.

Hospitalisierungen

Der Anteil der Patient:innen mit einer Hospitalisierung in Woche 1-24 war in beiden Studienarmen ähnlich (19,8 % vs. 17,7 %). Die meisten hospitalisierten Patient:innen wurden auf die Normalstation aufgenommen; Aufnahmen auf die Intensivstation waren selten (1,1 % vs. 1,7 %). Am häufigsten waren Hospitalisierungen aufgrund von UE (16,5 % vs. 13,8 %). Die Auswertung der Hospitalisierungen ist in Anhang 4-G dargestellt.

Zusammenfassung der Ergebnisse zum Endpunkt „Sicherheit“

In Bezug auf die Gesamtrate der schweren, schwerwiegenden und zum Therapieabbruch führenden UE ergaben sich keine Unterschiede zwischen den Studienarmen. Dagegen zeigten sich bei den Auswertungen der UE auf Ebene der SOC und PT sowohl bewertungsrelevante Vor- als auch bewertungsrelevante Nachteile für Luspatercept gegenüber Epoetin alfa. UE aus der SOC „Augenerkrankungen“ traten im Luspatercept-Arm in statistisch signifikantem und relevantem Umfang häufiger auf als im Epoetin-Arm, sodass hier ein Effekt zuungunsten von Luspatercept vorliegt. Demgegenüber traten UE mit dem PT „Infektion der oberen Atemwege“ und UE mit dem PT „Pneumonie“ im Luspatercept-Arm jeweils in statistisch signifikantem und relevantem Umfang seltener auf als im Epoetin-Arm, sodass hier Effekte zugunsten von Luspatercept vorliegen. Insgesamt ist zu berücksichtigen, dass keine der genannten Ereignisse zum Therapieabbruch führten und dass die entsprechenden Ereignisse – mit Ausnahme der Pneumonien – überwiegend nicht schwer und nicht schwerwiegend waren. Inwieweit ein kausaler Zusammenhang zwischen der Studientherapie und dem Auftreten von Augenerkrankungen, Infektionen der oberen Atemwege oder Pneumonien bestehen könnte, ist zudem unklar, da hierfür jeweils keine medizinische Rationale bekannt ist.

Auf Basis dieser Ergebnisse ergibt sich somit für Luspatercept im Vergleich zu Epoetin alfa insgesamt ein gleichermaßen annehmbares Sicherheitsprofil.

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-Analyse durchgeführt wurde.

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.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

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.

Ausdrücklich geplant waren Subgruppenanalysen im statistischen Analyseplan der Studie COMMANDS lediglich für den primären Endpunkt (Anteil der Patient:innen mit einer Transfusionsfreiheit von 12 Wochen mit gleichzeitigem mittleren Anstieg der Hb-Werte um $\geq 1,5$ g/dl in Woche 1-24); für sekundäre Endpunkte war die Durchführung von Subgruppenanalysen jedoch bei Bedarf ebenfalls vorgesehen. Für die vorliegende Nutzenbewertung wurden Subgruppenanalysen für die im Dossier dargestellten patientenrelevanten Endpunkte vorgenommen, wobei alle für den primären Endpunkt präspezifizierten Subgruppenmerkmale berücksichtigt wurden.

Beim Endpunkt Mortalität wurde für den Anteil der Todesfälle in Woche 1-24 aufgrund der geringen Ereigniszahl (4 Todesfälle im Luspatercept-Arm, 7 Todesfälle im Epoetin-Arm) auf Subgruppenanalysen verzichtet. Stattdessen wurden für das im Rahmen der Mortalität zusätzlich betrachtete Gesamtüberleben Subgruppenanalysen vorgenommen.

Für die Symptomatik und die Lebensqualität gemäß EORTC QLQ-C30 wurde im vorliegenden Abschnitt aufgrund der zu geringen Rücklaufquoten auf eine Darstellung der Subgruppenanalysen verzichtet. Ungeachtet dessen sind die Subgruppenergebnisse für den EORTC QLQ-C30 vollständig in Anhang 4-G verfügbar.

Eine Übersicht der durchgeführten und im vorliegenden Modul dargestellten Subgruppenanalysen pro Endpunkt findet sich in Tabelle 4-47.

Tabelle 4-47: Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen

Studie COMMANDS Merkmal	Mortalität	Morbidität	Lebensqualität	Sicherheit
	Gesamt- überleben	Transfusionsfreiheit von 24 Wochen in Woche 1-24 ^a	Lebensqualität gemäß FACT-An ^b	UE ^c
Alter	○	●	○	○
Geschlecht	○	●	○	○
Abstammung	○	●	○	○
Geografische Region ^d	○	○	○	○
Transfusionslast zu Baseline	○	●	○	○
RS-Status zu Baseline (gemäß CRF)	○	●	○	○
Serum-EPO-Spiegel zu Baseline	○	●	○	○
WHO-Klassifikation der MDS (2016) zu Baseline	○	●	○	○
Zeit seit erstmaliger MDS- Diagnose zu Baseline	○	●	○	○
ECOG-Performance-Status zu Baseline	○	●	○	○

Studie COMMANDS Merkmal	Mortalität	Morbidität	Lebensqualität	Sicherheit
	Gesamt- überleben	Transfusionsfreiheit von 24 Wochen in Woche 1-24 ^a	Lebensqualität gemäß FACT-An ^b	UE ^c
Risikogruppe gemäß IPSS-R zu Baseline	○	●	○	○
<i>SF3B1</i> -Mutationsstatus zu Baseline	○	●	○	○
Thrombozytenzahl zu Baseline	○	●	○	○

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

a: Die Subgruppenanalysen für den Endpunkt „Transfusionsfreiheit von 24 Wochen in Woche 1-24“ wurden im Studienbericht der COMMANDS dargestellt. Gemäß statistischem Analyseplan der Studie COMMANDS waren Subgruppenanalysen für sekundäre Endpunkte bei Bedarf vorgesehen.

b: Für die Nutzenbewertung wurden Subgruppenanalysen jeweils für den Gesamtscore des FACT-An und FACT-G durchgeführt. Für die Subskalen des FACT-An wurde auf Subgruppenanalysen verzichtet, da die Subskalen im Rahmen der Nutzenbewertung nur als unterstützende Evidenz betrachtet werden.

c: Umfasst Auswertungen zu jeglichen UE, SUE, schweren UE und zum Therapieabbruch führenden UE, zu statistisch signifikanten UE auf Ebene der SOC und PT, sowie zu den UE von besonderem Interesse.

d: Das Merkmal „geografische Region“ war nicht präspezifiziert und wurde analog zum CSR *post-hoc* aufgenommen.

CRF: Case Report Form; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; FACT-An: Functional Assessment of Cancer Therapy-Anemia; IPSS-R: International Prognostic Scoring System-revised; MDS: Myelodysplastische Syndrome, seit 2022: Myelodysplastische Neoplasien (gemäß WHO-Kriterien); PT: Preferred Term; RS: Ringsideroblasten; *SF3B1*: *Splicing Factor 3B Subunit 1*; SOC: System Organ Class (Systemorganklasse); SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: Unerwünschtes Ereignis

Stellen Sie anschließend in Tabelle 4-48 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.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-48: Ergebnisse des Interaktionstests bzw. des Heterogenitätstests der Subgruppenanalyse je Endpunkt

Studie COMMANDS Endpunkt	Alter (≤ 64 vs. $65-74$ vs. ≥ 75 Jahre)	Geschlecht (männlich vs. weiblich)	Abstammung (weiß vs. Nicht weiß)	Geografische Region (Nordamerika vs. Europa vs. Asien vs. Rest der Welt)	Transfusionslast zu Baseline (< 4 vs. ≥ 4 EK-Einheiten) ⁽²⁾	RS-Status zu Baseline (RS+ vs. RS-)	Serum-EPO-Spiegel zu Baseline (≤ 200 vs. > 200 U/l)	WHO-Klassifikation der MDS (2016) zu Baseline (MDS-MLD vs. MDS-RS-MLD) ^a	Zeit seit erstmaliger MDS-Diagnose zu Baseline (≤ 1 Jahr vs. $> 1-2$ Jahre vs. $> 2-5$ Jahre vs. > 5 Jahre)	ECOG-Performance-Status zu Baseline (0 oder 1 vs. 2)	Risikogruppe gemäß IPSS-R zu Baseline (Sehr niedrig vs. Niedrig vs. Intermediär)	SF3BI-Mutationsstatus zu Baseline (mutiert vs. nicht mutiert)	Thrombozytenzahl zu Baseline ($< 100 \times 10^9/l$ vs. $100-450 \times 10^9/l$ vs. $> 450 \times 10^9/l$)
Mortalität													
Gesamtüberleben	0,5567	0,6576	0,3749	0,6911	0,8305	0,9375	0,8091	0,9013	0,7608	0,9992	0,9908	0,6760	0,5987
Morbidität – Transfusionsfreiheit													
Transfusionsfreiheit von 24 Wochen in Woche 1-24	0,2719	0,5826	0,9551	0,6682	0,4022	0,0251	0,0983	0,0412	0,2021	0,3901	0,3923	0,1373	0,7210
Lebensqualität – Mittlere Änderung der Lebensqualität gemäß FACT-An in Woche 1-24													
FACT-An Gesamtscore	0,4677	0,3794	0,1619	0,6213	0,6095	0,9985	0,8594	0,8294	0,6412	n. d.	0,3167	0,7987	0,7954
FACT-G Gesamtscore	0,6433	0,5798	0,5017	0,9518	0,6899	0,9882	0,9349	0,5537	0,0585	n. d.	0,3818	0,6766	0,7757
Sicherheit													
Jegliche UE	0,2604	0,0086	0,6181	0,6412	0,1078	0,4422	0,7604	0,5013	0,7952	0,4839	0,2951	0,2402	0,5298
SUE	0,0404	0,9633	0,1847	0,4549	0,9079	0,3867	0,3020	0,3610	0,6977	0,2258	0,2216	0,2342	0,3358
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)	0,3233	0,3519	0,8438	0,2403	0,6618	0,4105	0,8965	0,4378	0,6412	0,1077	0,2898	0,0329	0,3947

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Studie COMMANDS Endpunkt	Alter (≤ 64 vs. 65-74 vs. ≥ 75 Jahre)	Geschlecht (männlich vs. weiblich)	Abstammung (weiß vs. Nicht weiß)	Geografische Region (Nordamerika vs. Europa vs. Asien vs. Rest der Welt)	Transfusionslast zu Baseline (< 4 vs. ≥ 4 EK-Einheiten) ⁽²⁾	RS-Status zu Baseline (RS+ vs. RS-)	Serum-EPO-Spiegel zu Baseline (≤ 200 vs. > 200 U/l)	WHO-Klassifikation der MDS (2016) zu Baseline (MDS-MLD vs. MDS-RS-MLD) ^a	Zeit seit erstmaliger MDS-Diagnose zu Baseline (≤ 1 Jahr vs. > 1-2 Jahre vs. > 2-5 Jahre vs. > 5 Jahre)	ECOG-Performance-Status zu Baseline (0 oder 1 vs. 2)	Risikogruppe gemäß IPSS-R zu Baseline (Sehr niedrig vs. Niedrig vs. Intermediär)	SF3BI-Mutationsstatus zu Baseline (mutiert vs. nicht mutiert)	Thrombozytenzahl zu Baseline (< 100 × 10 ⁹ /l vs. 100-450 × 10 ⁹ /l vs. >450 × 10 ⁹ /l)
Zum Therapieabbruch führende UE	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.
UE nach SOC und PT													
PT Ermüdung	0,5880	0,8223	0,6468	0,2763	0,6188	0,1295	n. d.	0,2521	0,4278	n. d.	0,4775	0,0744	0,5199
PT Infektion der oberen Atemwege	n. d.	n. d.	0,1461	0,8631	0,0629	0,6268	0,9438	0,4656	n.d.	n.d.	n.d.	0,8676	0,4547
PT Pneumonie	0,3692	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
PT Dyspnoe	0,4659	0,3026	0,1598	0,5032	0,2206	0,5769	0,2845	0,5307	0,7760	n.d.	0,9898	0,0541	0,5654
SOC Augen-erkrankungen	0,6226	0,8226	0,3761	0,8930	0,4961	0,0531	0,4154	0,0624	0,1757	n.d.	0,9624	0,2543	0,5132
Jegliche UEST^b													
Hypertonie	0,5867	0,7257	0,7745	0,7571	0,9569	0,6201	n. d.	0,2483	0,8611	0,8832	n. d.	0,0608	0,7485
Nierenschädigung	n. d.	0,4738	n. d.	n. d.	0,9005	n. d.	0,5861	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	0,1327
Asthenie	0,5612	0,2576	0,2720	0,3551	0,6704	0,2969	0,2407	0,3023	0,7228	n. d.	0,5563	0,8133	0,8304
Malignitäten	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	0,7090	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	0,1654	n. d.	n. d.	n. d.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Studie COMMANDS Endpunkt	Alter (≤ 64 vs. 65-74 vs. ≥ 75 Jahre)	Geschlecht (männlich vs. weiblich)	Abstammung (weiß vs. Nicht weiß)	Geografische Region (Nordamerika vs. Europa vs. Asien vs. Rest der Welt)	Transfusionslast zu Baseline (< 4 vs. ≥ 4 EK-Einheiten) ⁽²⁾	RS-Status zu Baseline (RS+ vs. RS-)	Serum-EPO-Spiegel zu Baseline (≤ 200 vs. > 200 U/l)	WHO-Klassifikation der MDS (2016) zu Baseline (MDS-MLD vs. MDS-RS-MLD) ^a	Zeit seit erstmaliger MDS-Diagnose zu Baseline (≤ 1 Jahr vs. > 1-2 Jahre vs. > 2-5 Jahre vs. > 5 Jahre)	ECOG-Performance-Status zu Baseline (0 oder 1 vs. 2)	Risikogruppe gemäß IPSS-R zu Baseline (Sehr niedrig vs. Niedrig vs. Intermediär)	SF3B1-Mutationsstatus zu Baseline (mutiert vs. nicht mutiert)	Thrombozytenzahl zu Baseline (< 100 × 10 ⁹ /l vs. 100-450 × 10 ⁹ /l vs. >450 × 10 ⁹ /l)
Schwere UESI (CTCAE-Grad ≥ 3)^c													
Hypertonie	0,3797	0,7680	n. d.	0,4055	0,6879	0,7074	n. d.	0,6738	0,7343	0,9218	n. d.	0,0996	0,8999
Schwerwiegende UESI^d													
Keine	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.
<p>n. d.: Subgruppenanalyse nicht durchgeführt (da in keiner Subgruppe mindestens 10 Ereignisse auftraten) oder Ergebnis nicht berechenbar (aufgrund von Nullzellen oder fehlender Konvergenz beim MMRM); p-Werte < 0,05 durch Fettdruck markiert.</p> <p>a: Aufgrund jeweils zu geringer Subgruppengröße wurden die Merkmalsausprägungen „MDS-SLD“ (5 Patient:innen), „MDS-RS-SLD“ (8 Patient:innen) und „MDS/MPN-RS-T“ (7 Patient:innen) bei der Subgruppenanalyse nach der WHO-Klassifizierung der MDS (2016) zu Baseline nicht berücksichtigt.</p> <p>b: Mit Ausnahme von Hypertonie, Nierenschädigung, Asthenie und Malignitäten traten in keiner der UESI-Kategorien mehr als 10 Ereignisse auf (vgl. Auswertung der UESI in Anhang 4-G).</p> <p>c: Mit Ausnahme von Hypertonie traten in keiner der UESI-Kategorien mehr als 10 schwere Ereignisse auf (vgl. Auswertung der schweren UESI in Anhang 4-G).</p> <p>d: Es traten in keiner der UESI-Kategorien mehr als 10 schwerwiegende Ereignisse auf (vgl. Auswertung der schwerwiegenden UESI in Anhang 4-G).</p> <p>ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; EK: Erythrozytenkonzentrat; EPO: Erythropoetin; IPSS-R: International Prognostic Scoring System-revised; MDS: Myelodysplastische Syndrome; seit 2022: Myelodysplastische Neoplasien (gemäß WHO-Kriterien); MDS-MLD: MDS with Multilineage Dysplasia (MDS mit Mehrlinien-Dysplasie); MDS/MPN-RS-T: Myelodysplastische/Myeloproliferative Neoplasie mit Ringsideroblasten und Thrombozytose; MDS-RS-MLD: MDS with Multilineage Dysplasia And Ringsideroblasts (MDS mit Mehrlinien-Dysplasie und Ringsideroblasten); MDS-RS-SLD: MDS with Single Line Dysplasia And Ringsideroblasts (MDS mit Einlinien-Dysplasie und Ringsideroblasten); n. d.: Nicht durchgeführt / nicht berechenbar (zu geringe Zahl an Ereignissen); RS: Ringsideroblasten; SF3B1: <i>Splicing factor 3B subunit 1</i>; SOC: System Organ Class (Systemorganklasse); SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: Unerwünschtes Ereignis; UESI: Unerwünschtes Ereignis von besonderem Interesse; WHO: World Health Organization</p>													

Stellen Sie schließlich alle Subgruppenergebnisse dar.

Sofern eine Effektmodifikation für mehr als ein Subgruppenmerkmal vorliegt, kann eine Untersuchung auf eine Wechselwirkung höherer Ordnung sinnvoll sein. Dies gilt insbesondere dann, wenn diese Effektmodifikation konsistent über mehrere Endpunkte besteht. Zur Interpretation der Ergebnisse sollte dann für diese Endpunkte zusätzlich eine Subgruppenanalyse durchgeführt werden, die die Merkmale mit Effektmodifikation kombiniert. Beispiel: Für die Endpunkte Mortalität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und schwere unerwünschte Ereignisse liegt sowohl für das Merkmal Geschlecht (mit den Ausprägungen „weiblich“ und „männlich“) als auch für das Merkmal Schweregrad (mit den Ausprägungen „niedrig“ und „hoch“) eine Effektmodifikation vor. Die zusätzliche Subgruppenanalyse erfolgt dann für die 3 genannten Endpunkte für das kombinierte Merkmal Geschlecht/Schweregrad mit den 4 Ausprägungen weiblich/niedrig, weiblich/hoch, männlich/niedrig und männlich/hoch.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Ergebnisse mithilfe einer Meta-Analyse quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analyse (als Forest-Plot) dar.

Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie Ihr Vorgehen, wenn Sie keine Meta-Analyse durchführen bzw. wenn Sie nicht alle Studien in die Meta-Analyse einschließen.

Darstellung der Subgruppenanalysen

Die Interaktions-p-Werte bzw. die p-Werte der Heterogenitätstests für alle durchgeführten Subgruppenanalysen finden sich in Tabelle 4-48. Die Ergebnisse der Subgruppenanalysen mit einem statistisch signifikanten Interaktions- bzw. Heterogenitäts-p-Wert ($p < 0,05$) sind in den folgenden Abschnitten dargestellt. Alle übrigen Subgruppenergebnisse sind in Anhang 4-G hinterlegt.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

4.3.1.3.2.1 Ergebnisse der Subgruppenanalysen mit statistisch signifikantem Heterogenitäts-p-Wert für den Endpunkt „Morbidity – Transfusionsfreiheit“

Tabelle 4-49: Subgruppenanalyse für den Endpunkt „Morbidity – Transfusionsfreiheit“ – Anteil der Patient:innen mit einer Transfusionsfreiheit von 24 Wochen in Woche 1-24 aus der Studie COMMANDS

Studie COMMANDS	Luspatercept + BSC (N = 182)		Epoetin alfa + BSC (N = 181)		Luspatercept + BSC vs. Epoetin alfa + BSC
	N	Patient:innen mit Ansprechen n (%)	N	Patient:innen mit Ansprechen n (%)	RR [95 %-KI]; p-Wert ^a
Transfusionsfreiheit von 24 Wochen in Woche 1-24					
RS-Status – Heterogenitäts-p-Wert = 0,0251^b					
RS+	133	67 (50,4)	130	35 (26,9)	1,87 [1,35; 2,60]; 0,0002
RS–	49	20 (40,8)	50	21 (42,0)	0,97 [0,61; 1,55]; 0,9049
WHO-Klassifikation der MDS (2016) zu Baseline – Heterogenitäts-p-Wert = 0,0412^{b, c}					
MDS-MLD	50	20 (40,0)	47	19 (40,4)	0,99 [0,61; 1,61]; 0,9659
MDS-RS-MLD	127	65 (51,2)	118	33 (28,0)	1,83 [1,31; 2,56]; 0,0004
Follow-up Datenschnitt vom 22. September 2023; ITT-Population. a: RR berechnet mittels Mantel-Haenszel-Methode ohne Adjustierung für die Stratifizierungsfaktoren. Die KIs und der p-Wert wurden mittels Normalapproximation berechnet. b: Heterogenitäts-p-Wert berechnet mittels Cochran’s Q Test. c: Aufgrund jeweils zu geringer Subgruppengröße wurden die Merkmalsausprägungen „MDS-SLD“ (5 Patient:innen), „MDS-RS-SLD“ (8 Patient:innen) und „MDS/MPN-RS-T“ (7 Patient:innen) bei der Subgruppenanalyse nach der WHO-Klassifizierung der MDS (2016) zu Baseline nicht berücksichtigt. BSC: Best Supportive Care; KI: Konfidenzintervall; MDS: Myelodysplastische Syndrome; seit 2022: Myelodysplastische Neoplasien (gemäß WHO-Kriterien); MDS-MLD: MDS with Multilineage Dysplasia (MDS mit Mehrlinien-Dysplasie); MDS/MPN-RS-T: Myelodysplastische/Myeloproliferative Neoplasie mit Ringsideroblasten und Thrombozytose; MDS-RS-MLD: MDS with Multilineage Dysplasia And Ringsideroblasts (MDS mit Mehrlinien-Dysplasie und Ringsideroblasten); RR: Relatives Risiko; RS: Ringsideroblasten; WHO: World Health Organization					

Für den Endpunkt „Transfusionsfreiheit“ wurde bei der Auswertung des Anteils der Patient:innen mit einer Transfusionsfreiheit von 24 Wochen in Woche 1-24 eine eindeutige Effektmodifikation durch den RS-Status festgestellt ($p = 0,0251$) (siehe Tabelle 4-49):

- In der Subgruppe der Patient:innen mit RS zeigte sich in Bezug auf den Anteil der Patient:innen mit einer Transfusionsfreiheit von 24 Wochen in Woche 1-24 ein deutlicher und statistisch hoch signifikanter Vorteil für Luspatercept gegenüber Epoetin alfa (RR [95 %-KI] = 1,87 [1,35; 2,60]; $p = 0,0002$).
- Dagegen ergab sich in der Subgruppe der Patient:innen ohne RS kein Unterschied zwischen den Studienarmen (RR [95 %-KI] = 0,97 [0,61; 1,55]; $p = 0,9049$).

Der RS-Status stellt bei MDS einen wichtigen Parameter dar. Entsprechend dem vormals zugelassenen AWG von Luspatercept in der MDS (AWG B) bedingte das Vorliegen von RS eine Voraussetzung für die Therapie mit Luspatercept. In der Praxis wird der RS-Status bei ca. 90 % der Niedrigrisiko-MDS-Patient:innen erhoben [8]. In der Studie COMMANDS wurde der RS-Status aufgrund seiner besonderen Bedeutung als Stratifizierungsfaktor bei der Randomisierung berücksichtigt, um eine ausgewogene Verteilung zwischen den Studienarmen sicherzustellen.

Weiterhin wurde bei den Subgruppenanalysen zum Anteil der Patient:innen mit einer Transfusionsfreiheit von 24 Wochen in Woche 1-24 eine Effektmodifikation durch die WHO-Klassifikation der MDS festgestellt („MDS mit Mehrlinien-Dysplasie und Ringsideroblasten“ vs. „MDS mit Mehrlinien-Dysplasie“), wobei der RS-Status Teil der WHO-Klassifikation ist, sodass unvermeidbar eine starke Korrelation zwischen RS-Status und WHO-Klassifikation besteht (siehe Tabelle 4-49):

- Analog zur Subgruppe der Patient:innen mit RS zeigte sich in der Subgruppe der Patient:innen mit der WHO-Klassifikation „MDS mit Mehrlinien-Dysplasie und Ringsideroblasten“ ein statistisch hoch signifikanter Vorteil für Luspatercept.
- Analog zur Subgruppe der Patient:innen ohne RS ergab sich dagegen in der Subgruppe der Patient:innen mit der WHO-Klassifikation „MDS mit Mehrlinien-Dysplasie“ kein Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

Im vorliegenden Dossier wird der RS-Status als der maßgebliche Effektmodifikator in Hinblick auf die Wirksamkeitsergebnisse aus der Studie COMMANDS und die Bewertung des Zusatznutzens von Luspatercept gegenüber Epoetin alfa betrachtet.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Um eine umfassende Bewertung der Effekte zur Wirksamkeit separat nach RS-Status zu ermöglichen, werden deshalb nachfolgend alle Ergebnisse zum Endpunkt „Transfusionsfreiheit“ (gemäß Abschnitt 4.3.1.3.1.2) separat für Patient:innen mit und ohne RS präsentiert.

Ergebnisse zum Endpunkt „Morbidity – Transfusionsfreiheit“ bei Patient:innen mit RS

Transfusionsfreiheit von ≥ 24 Wochen und ≥ 48 Wochen über verschiedene Beobachtungszeiträume

Tabelle 4-50: Ergebnisse für den Endpunkt „Morbidity – Transfusionsfreiheit“ – Anteil der Patient:innen mit einer Transfusionsfreiheit von ≥ 24 Wochen in Woche 1-24, Woche 1-36, Woche 1-48 und Woche 1-EOT sowie einer Transfusionsfreiheit von ≥ 48 Wochen in Woche 1-48 und Woche 1-EOT bei Patient:innen mit RS aus der Studie COMMANDS

Studie COMMANDS <u>Patient:innen mit RS</u>	Luspatercept + BSC (N = 133)		Epoetin alfa + BSC (N = 130)		Luspatercept + BSC vs. Epoetin alfa + BSC		
	N	Patient:innen mit Ansprechen n (%)	N	Patient:innen mit Ansprechen n (%)	RD [95 %-KI] ^a	OR [95 %-KI] ^a	RR [95 %-KI] ^a p-Wert
Transfusionsfreiheit von ≥ 24 Wochen							
Ergebnisse in Woche 1-24	133	67 (50,4)	130	35 (26,9)	23,45 [12,04; 34,87]	2,76 [1,65; 4,61]	1,87 [1,35; 2,60] 0,0002
Ergebnisse in Woche 1-36	133	80 (60,2)	130	47 (36,2)	24,00 [12,27; 35,72]	2,67 [1,62; 4,39]	1,66 [1,27; 2,17] 0,0002
Ergebnisse in Woche 1-48	133	90 (67,7)	130	51 (39,2)	28,44 [16,88; 40,00]	3,24 [1,95; 5,38]	1,72 [1,35; 2,20] < 0,0001
Ergebnisse in Woche 1-EOT	133	94 (70,7)	130	54 (41,5)	29,14 [17,67; 40,61]	3,39 [2,04; 5,65]	1,70 [1,35; 2,14] < 0,0001
Transfusionsfreiheit von ≥ 48 Wochen							
Ergebnisse in Woche 1-48	133	49 (36,8)	130	20 (15,4)	21,46 [11,18; 31,74]	3,21 [1,77; 5,80]	2,39 [1,51; 3,80] 0,0002
Ergebnisse in Woche 1-EOT	133	67 (50,4)	130	30 (23,1)	27,30 [16,13; 38,46]	3,38 [1,99; 5,75]	2,18 [1,53; 3,12] < 0,0001

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Studie COMMANDS Patient:innen mit RS	Luspatercept + BSC (N = 133)		Epoetin alfa + BSC (N = 130)		Luspatercept + BSC vs. Epoetin alfa + BSC		
	N	Patient:innen mit Ansprechen n (%)	N	Patient:innen mit Ansprechen n (%)	RD [95 %-KI] ^a	OR [95 %-KI] ^a	RR [95 %-KI] ^a p-Wert
Follow-up Datenschnitt vom 22. September 2023; ITT-Population.							
a: RD, OR und RR berechnet ohne Adjustierung für die Stratifizierungsfaktoren. Die KIs und der p-Wert wurden mittels Normalapproximation berechnet.							
BSC: Best Supportive Care; EOT: End of Treatment; KI: Konfidenzintervall; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; RS: Ringsideroblasten							

Bei Patient:innen mit RS zeigten sich sowohl hinsichtlich einer Transfusionsfreiheit von ≥ 24 Wochen als auch hinsichtlich einer Transfusionsfreiheit von ≥ 48 Wochen über alle betrachteten Zeiträume hinweg durchweg statistisch signifikante Vorteile von Luspatercept gegenüber Epoetin alfa (siehe Tabelle 4-50).

Von einer vollständigen Transfusionsfreiheit über die gesamten 24 Wochen nach Therapiebeginn profitierten im Luspatercept-Arm 50,4 % der Patient:innen gegenüber 26,2 % der Patient:innen im Epoetin-Arm (RR [95 %-KI] = 1,87 [1,35; 2,60]; p = 0,0002). Mit zunehmender Beobachtungsdauer stieg der Anteil der Patient:innen mit einer Transfusionsfreiheit von ≥ 24 Wochen in beiden Studienarmen an, blieb jedoch im Luspatercept-Arm durchweg höher als im Epoetin-Arm (Woche 1-36: 60,2 % vs. 36,2 %; Woche 1-48: 67,7 % vs. 39,2 %; Woche 1-EOT: 70,7 % vs. 41,5 %).

In Bezug auf die Transfusionsfreiheit von ≥ 48 Wochen zeigte sich ein ähnliches Bild: Der Anteil der Patient:innen, die in den ersten 48 Wochen ab Therapiebeginn von einer vollständigen Transfusionsfreiheit profitieren, belief sich auf 36,8 % im Luspatercept-Arm gegenüber 15,4 % im Epoetin-Arm (RR [95 %-KI] = 2,39 [1,51; 3,80]; p = 0,0002). Und auch über den gesamten Beobachtungszeitraum bis EOT verblieb der Anteil der Patient:innen mit einer Transfusionsfreiheit von ≥ 48 Wochen im Luspatercept-Arm höher als im Epoetin-Arm (50,4 % vs. 23,1 %).

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Längste Dauer einer Transfusionsfreiheit von ≥ 24 Wochen

Tabelle 4-51: Ergebnisse für den Endpunkt „Morbidity – Transfusionsfreiheit“ – Längste Dauer einer Transfusionsfreiheit von ≥ 24 Wochen in Woche 1-EOT bei Patient:innen mit RS aus der Studie COMMANDS

Studie COMMANDS Patient:innen mit RS	Luspatercept + BSC (N = 133)			Epoetin alfa + BSC (N = 130)			Luspatercept + BSC vs. Epoetin alfa + BSC	
	N ^a	Patient:innen mit Ereignis ^b n (%)	Median in Wochen [95 %-KI] ^c	N ^a	Patient:innen mit Ereignis ^b n (%)	Median in Wochen [95 %-KI] ^c	Hazard Ratio [95 %-KI] ^d	p-Wert ^e
Längste Dauer einer Transfusionsfreiheit von ≥ 24 Wochen in Woche 1-EOT								
Längste Dauer einer Transfusionsfreiheit	67	26 (38,8)	140,1 [108,3; N. A.]	35	18 (51,4)	111,1 [39,0; 186,1]	0,60 [0,33; 1,10]	0,0978
Follow-up Datenschnitt vom 22. September 2023; ITT-Population. a: Patient:innen mit einer Transfusionsfreiheit von 24 Wochen in Woche 1-24 b: Als Patient:innen mit Ereignis wurden Patient:innen mit einer Transfusion am Ende ihres längsten transfusionsfreien Intervalls gezählt. Patient:innen deren längstes transfusionsfreies Intervall am Ende des Beobachtungszeitraums noch andauerte, wurden zensiert. c: Mediane Zeit nach Kaplan-Meier. Das zweiseitige 95 %-KI wurde über eine Log-Log-Transformation nach Brookmeyer und Crowley berechnet. d: HR berechnet mittels Cox-Regressionsmodell ohne Adjustierung für die Stratifizierungsfaktoren e: Berechnet mittels Log-Rank-Test ohne Adjustierung für die Stratifizierungsfaktoren. BSC: Best Supportive Care; EOT: End of Treatment; ITT: Intention to Treat; KI: Konfidenzintervall; N.A.: nicht angegeben, nicht erreicht oder nicht berechnet; RS: Ringsideroblasten								

In Bezug auf die Dauer des längsten transfusionsfreien Intervalls zeigte sich bei Patient:innen mit RS, die in Woche 1-24 eine Transfusionsfreiheit von 24 Wochen erreichten, kein Unterschied zwischen den Studienarmen (siehe Tabelle 4-51). Es liegt jedoch ein numerischer Vorteil von Luspatercept gegenüber Epoetin alfa vor (HR [95 %-KI] = 0,60 [0,33; 1,10]; p = 0,0978).

Die Kaplan-Meier-Plots zur längsten Dauer einer Transfusionsfreiheit in Abhängigkeit vom RS-Status sind in Anhang 4-G dargestellt.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Mittlere Änderung der Hb-Werte

Tabelle 4-52: Ergebnisse für den Endpunkt „Morbidity – Transfusionsfreiheit“ – Änderung der Hb-Werte gegenüber Baseline in Woche 1-24 und in Woche 1-EOT bei Patient:innen mit RS aus der Studie COMMANDS

Studie COMMANDS Patient:innen mit RS	Luspatercept + BSC (N = 133)			Epoetin alfa + BSC (N = 130)			Luspatercept + BSC vs. Epoetin alfa + BSC	
	N	Baseline Mittel (SD) ^a	Änderung Mittel (SE) ^{b, c}	N	Baseline Mittel (SD) ^a	Änderung Mittel (SE) ^{b, c}	Mittlere Differenz [95%-KI]; p-Wert ^c	Hedges' g [95%-KI] ^d
Mittlere Änderung der Hb-Werte gegenüber Baseline								
Hb-Werte (g/dl) in Woche 1-24	133	7,6 (0,84)	2,02 (0,08)	130	7,7 (0,90)	1,24 (0,08)	0,78 [0,56; 1,01]; < 0,0001	0,85 [0,60; 1,10]
Hb-Werte (g/dl) in Woche 1-EOT	133	7,6 (0,84)	1,96 (0,08)	130	7,7 (0,90)	1,22 (0,08)	0,74 [0,50; 0,97]; < 0,0001	0,77 [0,52; 1,02]
Follow-up Datenschnitt vom 22. September 2023; ITT-Population. a: Der Baseline-Hb-Wert ist definiert als niedrigster Hb-Wert innerhalb der 56 Tage vor der ersten Dosis der Studienmedikation unter Berücksichtigung aller Messungen aus dem Zentral- und Lokallabor sowie aller dokumentierten Prätransfusions-Hb-Werte. b: Der Hb-Wert nach Therapiebeginn basiert auf dem Durchschnittswert aus Woche 1-24 bzw. Woche 1-EOT. c: ANCOVA basierend auf der Änderung gegenüber Baseline, adjustiert für den Baseline-Hb-Wert. d: Hedges' g abgeleitet aus dem Modellschätzer der mittleren Differenz. ANCOVA: Analysis of Covariance; BSC: Best Supportive Care; EOT: End of Treatment; Hb: Hämoglobin; ITT: Intention to Treat; KI: Konfidenzintervall; RS: Ringsideroblasten; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler								

Bei den Patient:innen mit RS zeigte sich jeweils in beiden Studienarmen ein mittlerer Anstieg der Hb-Werte nach Therapiebeginn im Vergleich zu Baseline: Im Luspatercept-Arm betrug der mittlere Anstieg 2,02 g/dl in Woche 1-24 bzw. 1,96 g/dl in Woche 1-EOT. Im Epoetin-Arm betrug der mittlere Anstieg 1,24 g/dl in Woche 1-24 bzw. 1,22 g/dl in Woche 1-EOT. Somit ergab sich im Vergleich der Studienarme sowohl in Bezug auf Woche 1-24 (mittlere Differenz [95 %-KI] = 0,78 [0,56; 1,01]; p < 0,0001) als auch in Bezug auf Woche 1-EOT (mittlere Differenz [95 %-KI] = 0,74 [0,50; 0,97]; p < 0,0001) ein statistisch signifikanter Effekt zugunsten von Luspatercept (siehe Tabelle 4-52).

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Transfusionsfreiheit von 12 Wochen mit gleichzeitigem mittleren Anstieg der Hb-Werte um $\geq 1,5$ g/dl

Tabelle 4-53: Ergebnisse für den Endpunkt „Morbidity – Transfusionsfreiheit“ – Anteil der Patient:innen mit einer Transfusionsfreiheit von 12 Wochen mit gleichzeitigem mittleren Anstieg der Hb-Werte um $\geq 1,5$ g/dl in Woche 1-24 und in Woche 1-EOT bei Patient:innen mit RS aus der Studie COMMANDS

Studie COMMANDS Patient:innen mit RS	Luspatercept + BSC (N = 133)		Epoetin alfa + BSC (N = 130)		Luspatercept + BSC vs. Epoetin alfa + BSC		
	N	Patient:innen mit Ansprechen n (%)	N	Patient:innen mit Ansprechen n (%)	RD [95 %-KI] ^a	OR [95 %-KI] ^a	RR [95 %-KI]; p-Wert ^a
Transfusionsfreiheit von 12 Wochen mit gleichzeitigem mittleren Anstieg der Hb-Werte um $\geq 1,5$ g/dl							
Ergebnisse in Woche 1-24	133	87 (65,4)	130	38 (29,2)	36,18 [24,94; 47,43]	4,58 [2,72; 7,70]	2,24 [1,67; 3,00] < 0,0001
Ergebnisse in Woche 1-EOT	133	102 (76,7)	130	48 (36,9)	39,77 [28,79; 50,74]	5,62 [3,29; 9,62]	2,08 [1,63; 2,65] < 0,0001
Follow-up Datenschnitt vom 22. September 2023; ITT-Population. a: RD, OR und RR berechnet ohne Adjustierung für die Stratifizierungsfaktoren. Die KIs und der p-Wert wurden mittels Normalapproximation berechnet. BSC: Best Supportive Care; EOT: End of Treatment; KI: Konfidenzintervall; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; RS: Ringsideroblasten							

Bei den Patient:innen mit RS zeigte sich in Bezug auf den primären Endpunkt der Studie, den Anteil der Patient:innen, die in Woche 1-24 über 12 Wochen keine EK-Transfusionen benötigten und gleichzeitig einen mittleren Anstieg ihrer Hb-Werte um $\geq 1,5$ g/dl erreichten, mit 65,4 % gegenüber 29,2 % ein statistisch signifikanter Vorteil für Luspatercept gegenüber Epoetin alfa (RR [95 %-KI] = 2,24 [1,67; 3,00]; $p < 0,0001$). Und auch in Woche 1-EOT war der Anteil der Patient:innen, die über 12 Wochen keine EK-Transfusionen benötigten und gleichzeitig einen mittleren Anstieg der Hb-Werte um $\geq 1,5$ g/dl erreichten, im Luspatercept-Arm (76,7 %) statistisch signifikant höher als im Epoetin-Arm (36,9 %) (RR [95 %-KI] = 2,08 [1,63; 2,65]; $p < 0,0001$) (siehe Tabelle 4-53).

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Ergebnisse zum Endpunkt „Morbidity – Transfusionsfreiheit“ bei Patient:innen ohne RS

Transfusionsfreiheit von ≥ 24 Wochen und ≥ 48 Wochen über verschiedene Beobachtungszeiträume

Tabelle 4-54: Ergebnisse für den Endpunkt „Morbidity – Transfusionsfreiheit“ – Anteil der Patient:innen mit einer Transfusionsfreiheit von ≥ 24 Wochen in Woche 1-24, Woche 1-36, Woche 1-48 und Woche 1-EOT sowie einer Transfusionsfreiheit von ≥ 48 Wochen in Woche 1-48 und Woche 1-EOT bei Patient:innen ohne RS aus der Studie COMMANDS

Studie COMMANDS <u>Patient:innen ohne RS</u>	Luspatercept + BSC (N = 49)		Epoetin alfa + BSC (N = 50)		Luspatercept + BSC vs. Epoetin alfa + BSC		
	N	Patient:innen mit Ansprechen n (%)	N	Patient:innen mit Ansprechen n (%)	RD [95 %-KI] ^a	OR [95 %-KI] ^a	RR [95 %-KI] ^a p-Wert
Transfusionsfreiheit von ≥ 24 Wochen							
Ergebnisse in Woche 1-24	49	20 (40,8)	50	21 (42,0)	-1,18 [-20,59; 18,22]	0,95 [0,43; 2,12]	0,97 [0,61; 1,55] 0,9049
Ergebnisse in Woche 1-36	49	23 (46,9)	50	23 (46,0)	0,94 [-18,71; 20,59]	1,04 [0,47; 2,29]	1,02 [0,67; 1,56] 0,9254
Ergebnisse in Woche 1-48	49	26 (53,1)	50	25 (50,0)	3,06 [-16,62; 22,74]	1,13 [0,51; 2,49]	1,06 [0,72; 1,56] 0,7607
Ergebnisse in Woche 1-EOT	49	26 (53,1)	50	28 (56,0)	-2,94 [-22,55; 16,67]	0,89 [0,40; 1,96]	0,95 [0,66; 1,36] 0,7693
Transfusionsfreiheit von ≥ 48 Wochen							
Ergebnisse in Woche 1-48	49	14 (28,6)	50	16 (32,0)	-3,43 [-21,52; 14,66]	0,85 [0,36; 2,01]	0,89 [0,49; 1,63] 0,7109
Ergebnisse in Woche 1-EOT	49	18 (36,7)	50	22 (44,0)	-7,27 [-26,54; 12,01]	0,74 [0,33; 1,65]	0,83 [0,52; 1,35] 0,4635
Follow-up Datenschnitt vom 22. September 2023; ITT-Population.							
a: RD, OR und RR berechnet ohne Adjustierung für die Stratifizierungsfaktoren. Die KIs und der p-Wert wurden mittels Normalapproximation berechnet.							
BSC: Best Supportive Care; EOT: End of Treatment; KI: Konfidenzintervall; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; RS: Ringsideroblasten							

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Bei Patient:innen ohne RS zeigten sich weder hinsichtlich einer Transfusionsfreiheit von ≥ 24 Wochen noch hinsichtlich einer Transfusionsfreiheit ≥ 48 Wochen nennenswerte Unterschiede zwischen den Studienarmen (siehe Tabelle 4-54). Somit ist bei Patient:innen ohne RS von einer vergleichbaren Wirksamkeit von Luspatercept und Epoetin alfa hinsichtlich des Erreichens einer Transfusionsfreiheit auszugehen.

Längste Dauer einer Transfusionsfreiheit von ≥ 24 Wochen

Tabelle 4-55: Ergebnisse für den Endpunkt „Morbidity – Transfusionsfreiheit“ – Längste Dauer einer Transfusionsfreiheit von ≥ 24 Wochen in Woche 1-EOT bei Patient:innen ohne RS aus der Studie COMMANDS

Studie COMMANDS <u>Patient:innen ohne RS</u>	Luspatercept + BSC (N = 49)			Epoetin alfa + BSC (N = 50)			Luspatercept + BSC vs. Epoetin alfa + BSC	
	N ^a	Patient:innen mit Ereignis ^b n (%)	Median in Wochen [95 %-KI] ^c	N ^a	Patient:innen mit Ereignis ^b n (%)	Median in Wochen [95 %-KI] ^c	Hazard Ratio [95 %-KI] ^d	p-Wert ^e
Längste Dauer einer Transfusionsfreiheit von ≥ 24 Wochen in Woche 1-EOT								
Längste Dauer einer Transfusionsfreiheit	20	4 (20,0)	N. A. (135,9; N. A.)	21	6 (28,6)	N. A. [75,6; N. A.]	0,77 [0,21; 2,73]	0,6794
Follow-up Datenschnitt vom 22. September 2023; ITT-Population. a: Patient:innen mit einer Transfusionsfreiheit von 24 Wochen in Woche 1-24 b: Als Patient:innen mit Ereignis wurden Patient:innen mit einer Transfusion am Ende ihres längsten transfusionsfreien Intervalls gezählt. Patient:innen deren längstes transfusionsfreies Intervall am Ende des Beobachtungszeitraums noch andauerte, wurden zensiert. c: Mediane Zeit nach Kaplan-Meier. Das zweiseitige 95 %-KI wurde über eine Log-Log-Transformation nach Brookmeyer und Crowley berechnet. d: HR berechnet mittels Cox-Regressionsmodell ohne Adjustierung für die Stratifizierungsfaktoren e: Berechnet mittels Log-Rank-Test ohne Adjustierung für die Stratifizierungsfaktoren. BSC: Best Supportive Care; EOT: End of Treatment; ITT: Intention to Treat; KI: Konfidenzintervall; N.A.: nicht angegeben, nicht erreicht oder nicht berechnet; RS: Ringsideroblasten								

In Bezug auf die Dauer des längsten transfusionsfreien Intervalls ergab sich bei Patient:innen ohne RS, die in Woche 1-24 eine Transfusionsfreiheit von 24 Wochen erreichten, ebenfalls kein Unterschied zwischen den Studienarmen (siehe Tabelle 4-55).

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Mittlere Änderung der Hb-Werte

Tabelle 4-56: Ergebnisse für den Endpunkt „Morbidity – Transfusionsfreiheit“ – Änderung der Hb-Werte gegenüber Baseline in Woche 1-24 und in Woche 1-EOT bei Patient:innen ohne RS aus der Studie COMMANDS

Studie COMMANDS Patient:innen ohne RS	Luspatercept + BSC (N = 49)			Epoetin alfa + BSC (N = 50)			Luspatercept + BSC vs. Epoetin alfa + BSC	
	N	Baseline Mittel (SD) ^a	Änderung Mittel (SE) ^{b, c}	N	Baseline Mittel (SD) ^a	Änderung Mittel (SE) ^{b, c}	Mittlere Differenz [95%-KI]; p-Wert ^c	Hedges' g [95%-KI] ^d
Mittlere Änderung der Hb-Werte gegenüber Baseline								
Hb-Werte (g/dl) in Woche 1-24	49	7,6 (0,95)	1,90 (0,19)	50	7,4 (1,01)	2,19 (0,20)	-0,29 [-0,84; 0,26]; 0,2946	-0,21 [-0,60; 0,19]
Hb-Werte (g/dl) in Woche 1-EOT	49	7,6 (0,95)	2,00 (0,19)	50	7,4 (1,01)	2,16 (0,19)	-0,15 [-0,69; 0,38]; 0,5646	-0,11 [-0,51; 0,28]
Follow-up Datenschnitt vom 22. September 2023; ITT-Population. a: Der Baseline-Hb-Wert ist definiert als niedrigster Hb-Wert innerhalb der 56 Tage vor der ersten Dosis der Studienmedikation unter Berücksichtigung aller Messungen aus dem Zentral- und Lokallabor sowie aller dokumentierten Prätransfusions-Hb-Werte. b: Der Hb-Wert nach Therapiebeginn basiert auf dem Durchschnittswert aus Woche 1-24 bzw. Woche 1-EOT. c: ANCOVA basierend auf der Änderung gegenüber Baseline, adjustiert für den Baseline-Hb-Wert. d: Hedges' g abgeleitet aus dem Modellschätzer der mittleren Differenz. ANCOVA: Analysis of Covariance; BSC: Best Supportive Care; EOT: End of Treatment; Hb: Hämoglobin; ITT: Intention to Treat; KI: Konfidenzintervall; RS: Ringsideroblasten; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler								

Bei Patient:innen ohne RS zeigten sich hinsichtlich der Änderung der Hb-Werte im Vergleich zu Baseline keine Unterschiede zwischen den Studienarmen (siehe Tabelle 4-56).

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Transfusionsfreiheit von 12 Wochen mit gleichzeitigem mittleren Anstieg der Hb-Werte um $\geq 1,5$ g/dl

Tabelle 4-57: Ergebnisse für den Endpunkt „Morbidity – Transfusionsfreiheit“ – Anteil der Patient:innen mit einer Transfusionsfreiheit von 12 Wochen mit gleichzeitigem mittleren Anstieg der Hb-Werte um $\geq 1,5$ g/dl in Woche 1-24 und in Woche 1-EOT bei Patient:innen ohne RS aus der Studie COMMANDS

Studie COMMANDS <u>Patient:innen ohne RS</u>	Luspatercept + BSC (N = 49)		Epoetin alfa + BSC (N = 50)		Luspatercept + BSC vs. Epoetin alfa + BSC		
	N	Patient:innen mit Ansprechen n (%)	N	Patient:innen mit Ansprechen n (%)	RD [95 %-KI] ^a	OR [95 %-KI] ^a	RR [95 %-KI]; p-Wert ^a
Transfusionsfreiheit von 12 Wochen mit gleichzeitigem mittleren Anstieg der Hb-Werte um $\geq 1,5$ g/dl							
Ergebnisse in Woche 1-24	49	23 (46,9)	50	25 (50,0)	-3,06 [-22,74; 16,62]	0,88 [0,40; 1,95]	0,94 [0,63; 1,41] 0,7608
Ergebnisse in Woche 1-EOT	49	28 (57,1)	50	31 (62,0)	-4,86 [-24,17; 14,46]	0,82 [0,37; 1,83]	0,92 [0,67; 1,28] 0,6232
Follow-up Datenschnitt vom 22. September 2023; ITT-Population. a: RD, OR und RR berechnet ohne Adjustierung für die Stratifizierungsfaktoren. Die KIs und der p-Wert wurden mittels Normalapproximation berechnet. BSC: Best Supportive Care; EOT: End of Treatment; ITT: Intention to Treat; KI: Konfidenzintervall; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; RS: Ringsideroblasten							

In Bezug auf den primären Endpunkt der Studie COMMANDS ergaben sich bei den Patient:innen ohne RS vergleichbare Ergebnisse im Luspatercept-Arm und im Epoetin-Arm (siehe Tabelle 4-57).

Zusammenfassung des Endpunktes „Morbidity – Transfusionsfreiheit“ in Abhängigkeit vom RS-Status

Der RS-Status der Patient:innen stellt einen wichtigen Parameter der MDS dar und wird zur Klassifikation der Erkrankung (gemäß der WHO-Klassifikation 2016 bzw. WHO-Klassifikation 2022) herangezogen [1, 7]. Dabei wird der RS-Status im Praxisalltag bei fast 90 % der Niedrigrisiko-MDS-Patient:innen erhoben [8, 69]. Entsprechend dem vormals zugelassenen AWG von Luspatercept in der MDS (AWG B) bedingte das Vorliegen von RS eine Voraussetzung für die Therapie mit Luspatercept [3].

In der Hauptanalyse zur Transfusionsfreiheit zeigte sich eine statistisch signifikante Effektmodifikation durch den RS-Status ($p = 0,0251$). Demnach konnten die Patient:innen mit RS in Bezug auf das Erreichen einer Transfusionsfreiheit von 24 Wochen in Woche 1-24 besonders stark von der Therapie mit Luspatercept profitieren (50,4 % der Patient:innen im Luspatercept-Arm vs. 26,9 % der Patient:innen im Epoetin-Arm), während sich bei den Patient:innen ohne RS kein Unterschied zwischen Luspatercept und Epoetin alfa ergab (40,8 % der Patient:innen im Luspatercept-Arm vs. 42,0 % der Patient:innen im Epoetin-Arm). Auch in den Zusatzanalysen zum Endpunkt „Transfusionsfreiheit“ bestätigte sich durchweg, dass Luspatercept für Patient:innen mit RS eine deutliche höhere Wirksamkeit bietet als Epoetin alfa, wohingegen bei Patient:innen ohne RS beide Therapien eine vergleichbare Wirksamkeit aufweisen.

Vor dem Hintergrund dieser Ergebnisse wird der Zusatznutzen für erwachsene Patient:innen mit transfusionsabhängiger Anämie aufgrund von Niedrigrisiko-MDS, die keine vorausgegangene EPO-basierte Therapie erhalten haben und dafür geeignet sind, in Abschnitt 4.4 des vorliegenden Moduls in Abhängigkeit vom RS-Status dargestellt.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

4.3.1.3.2 Ergebnisse der Subgruppenanalysen mit statistisch signifikantem Heterogenitäts-p-Wert für den Endpunkt „Sicherheit“

Tabelle 4-58: Subgruppenanalyse für den Endpunkt „Sicherheit“ – Anteil der Patient:innen mit einem unerwünschten Ereignis in Woche 1-24 aus der Studie COMMANDS

Studie COMMANDS	Luspatercept + BSC (N = 182)		Epoetin alfa + BSC (N = 179)		Luspatercept + BSC vs. Epoetin alfa + BSC
	N	Patient:innen mit Ereignis n (%)	N	Patient:innen mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI] ^a ; p-Wert
Jegliche UE^b					
Geschlecht – Heterogenitäts-p-Wert = 0,0086^c					
Männlich	109	95 (87,2)	90	78 (86,7)	1,01 [0,90; 1,12]; 0,9190
Weiblich	73	70 (95,9)	89	68 (76,4)	1,26 [1,11; 1,42]; 0,0004
SUE^b					
Alter – Heterogenitäts-p-Wert = 0,0404^c					
≤ 64 Jahre	27	1 (3,7)	25	4 (16,0)	0,23 [0,03; 1,93]; 0,1767
65-74 Jahre	68	15 (22,1)	65	6 (9,2)	2,39 [0,99; 5,78]; 0,0533
≥ 75 Jahre	87	20 (23,0)	89	26 (29,2)	0,79 [0,48; 1,30]; 0,3499
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)^b					
SF3B1-Mutationsstatus zu Baseline – Heterogenitäts-p-Wert = 0,0329^c					
Mutiert	114	35 (30,7)	100	35 (35,0)	0,88 [0,60; 1,29]; 0,5036
Nicht mutiert	65	34 (52,3)	71	23 (32,4)	1,61 [1,07; 2,43]; 0,0215
Datenschnitt der primären Analyse vom 31. März 2023; Safety-Population.					
a: RR berechnet ohne Adjustierung für die Stratifizierungsfaktoren. Die KIs und der p-Wert wurden mittels Normalapproximation berechnet.					
b: Krankheitsspezifische Ereignisse (PT „Myelodysplastische Syndrome“) wurden in der vorliegenden Auswertung nicht berücksichtigt (vgl. Abschnitt 4.3.1.3.1.6).					
c: Heterogenitäts-p-Wert berechnet mittels Cochran’s Q Test.					
BSC: Best Supportive Care; EK: Erythrozytenkonzentrat; KI: Konfidenzintervall; RR: Relatives Risiko; SF3B1: Splicing factor 3B subunit 1; UE: Unerwünschtes Ereignis					

Für den Endpunkt „Sicherheit“ wurde jeweils eine potenzielle Effektmodifikation bei der Auswertung des Anteils der Patient:innen mit jeglichen UE, mit SUE und mit schweren UE (CTCAE-Grad ≥ 3) festgestellt (siehe Tabelle 4-58).

- Für jegliche UE besteht eine potenzielle Effektmodifikation durch das Merkmal Geschlecht (Männlich vs. Weiblich). Während in der Subgruppe der weiblichen Patientinnen konsistent zur Gesamtpopulation ein Effekt zuungunsten von Luspatercept vorlag, zeigte sich in der Subgruppe der männlichen Patienten kein Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Die Auswertung zu jeglichen UE wird im vorliegenden Dossier lediglich ergänzend betrachtet und nicht zur Bewertung des Zusatznutzens herangezogen. Somit kommt auch der vorgenannten Effektmodifikation keine Bedeutung zu.
- Für SUE besteht eine potenzielle Effektmodifikation durch das Alter der Patient:innen (≤ 64 Jahre vs. 65-74 Jahre vs. ≥ 75 Jahre). Jedoch zeigte sich jeweils in allen drei Altersgruppen konsistent zur Gesamtpopulation kein Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Im Ergebnis ist die vorliegende Effektmodifikation somit nicht relevant.
- Für schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) besteht eine potenzielle Effektmodifikation durch den *SF3B1*-Mutationsstatus zu Baseline (Mutiert vs. Nicht-mutiert). Während in der Subgruppe der Patient:innen mit *SF3B1*-Mutation konsistent zur Gesamtpopulation kein Unterschied zwischen den Behandlungsarmen vorlag, zeigte sich in der Subgruppe der Patient:innen ohne *SF3B1*-Mutation ein statistisch signifikanter Effekt zuungunsten von Luspatercept. Der *SF3B1*-Mutationsstatus steht im Zusammenhang mit dem RS-Status der Patient:innen (vgl. Modul 3 D) und stellt ebenso wie der RS-Status einen wichtigen Parameter bei MDS dar. Entsprechend der stratifizierten Randomisierung in der Studie COMMANDS ist jedoch davon auszugehen, dass die Subgruppenanalysen nach RS-Status validere Ergebnisse liefern als die Subgruppenanalysen nach *SF3B1*-Mutationsstatus. Da sich bei der Subgruppenanalyse zu schweren UE nach RS-Status im Heterogenitätstest kein statistisch signifikantes Ergebnis zeigte ($p = 0,4105$), wird diesbezüglich nicht von einer für die Nutzenbewertung relevanten Effektmodifikation ausgegangen.

Bei der Bewertung des Zusatznutzens von Luspatercept gegenüber Epoetin alfa werden die obigen drei Effektmodifikationen aus den genannten Gründen nicht berücksichtigt.

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 COMMANDS

- Publikation [68]
- Studienbericht [67]
- Studienregistereinträge [64-66]

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 4-59: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche

Studie	<Mortalität>	<Gesundheits- bezogene Lebensqualität>	<Endpunkt>	<Endpunkt>	<Endpunkt>
-	-	-	-	-	-

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 4-60: 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>
-	-	-	-	-	-

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 4-61: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
-	-

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 4-62: 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
-	-	-	-	-	-	-

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 4-63: 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)						
-	-	-	-	-	-	-	-

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 4-64: 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		
-	-	-	-	-	-	-

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 4-65: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen nicht randomisierten vergleichenden Studien

Studie	<Mortalität>	<Gesundheits- bezogene Lebensqualität>	<Endpunkt>	<Endpunkt>	<Endpunkt>
-	-	-	-	-	-

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 4-66: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
-	-

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 4-67: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

Studie	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
-	-	-	-	-

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 4-68: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen

Studie	<Mortalität>	<Gesundheits- bezogene Lebensqualität>	<Endpunkt>	<Endpunkt>	<Endpunkt>
-	-	-	-	-	-

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 4-69: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
-	-

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.

4.3.2.3.2 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 Bewertung des Zusatznutzens von Luspatercept zur Behandlung von erwachsenen Patient:innen mit transfusionsabhängiger Anämie aufgrund von Niedrigrisiko-MDS, die keine vorausgegangene EPO-basierte Therapie erhalten haben und dafür geeignet sind, wird die Zulassungsstudie COMMANDS herangezogen.

Die Studie COMMANDS ist eine offene, randomisierte, kontrollierte Phase-III-Studie, in der die Wirksamkeit und Sicherheit von Luspatercept gegenüber Epoetin alfa, jeweils in Kombination mit BSC, untersucht wurde. Die Studienpopulation der COMMANDS umfasst transfusionsabhängige Niedrigrisiko-MDS-Patient:innen ohne eine vorausgegangene sEPO-basierte Therapie und mit einem sEPO-Spiegel < 500 U/l. In beiden Behandlungsarmen der Studie war im Rahmen von BSC eine bedarfsgerechte Transfusionstherapie mit EK in Kombination mit einer Chelattherapie erlaubt, sofern angezeigt. Die Studie ermöglicht somit einen direkten Vergleich von Luspatercept gegenüber der von BMS zugrunde gelegten zVT, Epoetin alfa bzw. Epoetin zeta mit einer bedarfsgerechten Transfusionstherapie mit EK in Kombination mit einer Chelattherapie (siehe Modul 3 D, Abschnitt 3.1).

Die Studie COMMANDS wurde unverblindet durchgeführt, sodass alle Endpunkte bis auf die Mortalität ein hohes Verzerrungspotenzial aufweisen. Trotz dieser Einschränkung stellen die Ergebnisse grundsätzlich relevante Evidenz zur Bewertung des Zusatznutzens dar und weisen eine hinreichende Aussagesicherheit auf. Gemäß § 5 Absatz 6 des 5. Kapitels der Verfo entspricht die Studie COMMANDS als RCT der Evidenzstufe 1b.

Insgesamt wird die Aussagekraft der Studie als geeignet betrachtet, um Aussagen zum Zusatznutzen auf der Stufe eines **Anhaltspunkts** zu treffen.

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 Studie COMMANDS. Die demografischen 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 die Analysen zur primären Behandlungsphase von Woche 1-24 der Studie COMMANDS herangezogen, die von allen Patient:innen durchlaufen werden sollte (sofern sie die Behandlung nicht vorher abbrechen). Ergänzend werden zur Beurteilung der langfristigen Transfusionsfreiheit, eines der primären, patientenrelevanten Therapieziele im vorliegenden AWG von Luspatercept, auch zusätzliche Analysen unter Berücksichtigung von Daten herangezogen, die nach der primären Behandlungsphase erhoben wurden (insbesondere Woche 1-48). Die zur Quantifizierung des Zusatznutzens maßgeblichen Ergebnisse für alle patientenrelevanten Endpunkte sind in Tabelle 4-70 dargestellt.

Die hier präsentierten Ergebnisse beruhen auf der Gesamtpopulation der Studie COMMANDS, da die im Kontrollarm erfolgte Behandlung mit Epoetin alfa + BSC, wie in Modul 3 D begründet, von BMS für die gesamte Studienpopulation – einschließlich der Patient:innen mit einem sEPO-Spiegel von 200 U/l bis < 500 U/l – als geeignete Umsetzung der zVT betrachtet wird (vgl. auch Modul 3 D). Ungeachtet dessen wurden die Auswertungen zu allen Endpunkten zusätzlich für die Teilpopulation der Patient:innen mit einem sEPO-Spiegel < 200 U/l berechnet und vollständig in Anhang 4-G dargestellt.

Tabelle 4-70: Zusammenfassung der Therapieeffekte von Luspatercept

Studie COMMANDS Endpunkt	Luspatercept + BSC ^a vs. Epoetin alfa + BSC ^a			Ausmaß des Zusatznutzens
	Effektschätzer [95 %-KI]		p-Wert	
MORTALITÄT				
Anteil der Todesfälle in Woche 1-24	RR = 0,54 [0,15; 1,90]	↔	0,3385	Zusatznutzen nicht belegt
MORBIDITÄT				
Transfusionsfreiheit				
<i>Patient:innen mit Ringsideroblasten^b</i>				
Transfusionsfreiheit von 24 Wochen (Woche 1-24)	RR = 1,87 [1,35; 2,60]	↑	0,0002	Beträchtlicher Zusatznutzen
Transfusionsfreiheit von 48 Wochen (Woche 1-48)	RR = 2,39 [1,51; 3,80]	↑	0,0002	
<i>Patient:innen ohne Ringsideroblasten^b</i>				
Transfusionsfreiheit von 24 Wochen (Woche 1-24)	RR = 0,97 [0,61; 1,55]	↔	0,9049	Zusatznutzen nicht belegt
Transfusionsfreiheit von 48 Wochen (Woche 1-48)	RR = 0,89 [0,49; 1,63]	↔	0,7109	
Symptomatik gemäß EORTC QLQ-C30				
EORTC QLQ-C30	Keine geeigneten Daten (Rücklauf- quoten ungenügend)	–	–	Zusatznutzen nicht belegt
GESUNDHEITSBEZOGENE LEBENSQUALITÄT				
Lebensqualität gemäß EORTC QLQ-C30				
EORTC QLQ-C30	Keine geeigneten Daten (Rücklauf- quoten ungenügend)	–	–	Zusatznutzen nicht belegt
Lebensqualität gemäß FACT-An				
Mittlere Änderung in Woche 1-24 (MMRM)				
FACT-An Gesamtscore	Hedges' g = 0,01 [-0,21; 0,23]	↔	0,9239	Zusatznutzen nicht belegt
FACT-G Gesamtscore	Hedges' g = 0,11 [-0,11; 0,33]	↔	0,3183	
Subscores des FACT-An bzw. FACT-G	Keine bewertungs- relevanten Effekte	↔	–	

Studie COMMANDS Endpunkt	Luspatercept + BSC ^a vs. Epoetin alfa + BSC ^a			Ausmaß des Zusatznutzens
	Effektschätzer [95 %-KI]		p-Wert	
SICHERHEIT				
UE-Hauptkategorien (Woche 1-24)				
Schwerwiegende UE (SUE)	RR = 1,00 [0,66; 1,51]	↔	0,9893	Zusatznutzen nicht belegt
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)	RR = 1,12 [0,85; 1,47]	↔	0,4352	
Zum Therapieabbruch führende UE	RR = 0,67 [0,22; 2,02]	↔	0,4796	
Bewertungsrelevante Unterschiede bei jeglichen UE auf Ebene der SOC und PT (Woche 1-24)^c				
Augenerkrankung (SOC)	RR = 6,03 [2,17; 16,73]	↓	0,0006	Zusatznutzen nicht belegt
Infektion der oberen Atemwege (PT)	RR = 0,29 [0,10; 0,88]	↑	0,0288	
Pneumonie (PT)	RR = 0,18 [0,04; 0,84]	↑	0,0289	
<p>↑ Statistisch signifikanter Effekt zugunsten von Luspatercept; ↔ Kein statistisch signifikanter Effekt ↓ Statistisch signifikanter Effekt zuungunsten von Luspatercept</p> <p>a: BSC umfasste insbesondere die bedarfsgerechte Transfusionstherapie mit Erythrozytenkonzentraten ggf. in Kombination mit einer Eisenchelatherapie b: Aufgrund einer statistisch signifikanten Effektmodifikation durch den Ringsideroblasten (RS)-Status erfolgt die Bewertung des Zusatznutzens beim Endpunkt „Transfusionsfreiheit“ in Abhängigkeit vom RS-Status der Patient:innen. c: Bei schweren und schwerwiegenden UE ergaben sich auf Ebene der SOC und PT keine Unterschiede zwischen den Studienarmen.</p> <p>BSC: Best Supportive Care; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core Module; FACT-An: Functional Assessment of Cancer Therapy-Anemia; KI: Konfidenzintervall; PT: Preferred Term; RR: Relatives Risiko; RS: Ringsideroblasten; SOC: Systemorganklasse; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: Unerwünschtes Ereignis</p>				

Beim Endpunkt „Transfusionsfreiheit“ wurde in den Subgruppenanalysen der Studie COMMANDS eine statistisch signifikante Effektmodifikation durch den RS-Status festgestellt, die von BMS für die Bewertung des Zusatznutzens als klinisch relevant betrachtet wird (siehe Abschnitt 4.3.1.3.2). Der RS-Status ist gemäß der WHO-Klassifikation 2016 und 2022 ein wichtiges Kriterium zur Klassifikation der Niedrigrisiko-MDS, das standardmäßig bei der Diagnosestellung erhoben wird [7, 8]. In der Studie COMMANDS wurde der RS-Status bei der Randomisierung als Stratifizierungsfaktor berücksichtigt, sodass in Bezug auf den RS-Status eine ausgewogene Verteilung zwischen den Studienarmen vorliegt (von insgesamt 263 Patient:innen mit RS wurden 133 in den Luspatercept-Arm und 130 in den Epoetin-Arm randomisiert und von insgesamt 99 Patient:innen ohne RS wurden 49 in den Luspatercept-Arm und 50 in den Epoetin-Arm randomisiert).

Aufgrund der beim Endpunkt „Transfusionsfreiheit“ vorliegenden Effektmodifikation durch den RS-Status ist davon auszugehen, dass Patient:innen mit und ohne RS im vorliegenden

AWG D nicht in gleicher Weise von der Therapie mit Luspatercept profitieren. Der Zusatznutzen beim Endpunkt „Transfusionsfreiheit“ wurde folglich separat für Patient:innen mit und ohne RS bewertet.

Bei allen anderen Endpunkten wurden keine entsprechenden relevanten Effektmodifikationen festgestellt, sodass mit Ausnahme des Endpunkts „Transfusionsfreiheit“ der Zusatznutzen unabhängig vom RS-Status auf Basis der Ergebnisse der Gesamtpopulation bewertet wird.

Mortalität

Bei der Mortalität ergab sich hinsichtlich des Anteils der Todesfälle in Woche 1-24 kein Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Darüber hinaus ergab sich auch bei einer Auswertung des Gesamtüberlebens bis zum vorliegenden Datenschnitt kein Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

In der Endpunktkategorie „Mortalität“ ist ein Zusatznutzen von Luspatercept nicht belegt.

Morbidität

In der Endpunktkategorie „Morbidität“ wurde der Zusatznutzen anhand der patientenrelevanten Endpunkte „Transfusionsfreiheit“ und „Symptomatik“ gemäß EORTC QLQ-C30 bewertet.

Transfusionsfreiheit

Ergebnisse für Patient:innen mit RS

Die Vermeidung von EK-Transfusionen und insbesondere das Erreichen einer langfristigen Transfusionsfreiheit von 24 Wochen bzw. 48 Wochen stellt im vorliegenden AWG ein wichtiges, patientenrelevantes Therapieziel dar, das in der Studie COMMANDS in der Subgruppe der Patient:innen mit RS unter Luspatercept signifikant häufiger erreicht werden konnte als unter Epoetin alfa.

So zeigte sich sowohl hinsichtlich der Transfusionsfreiheit von 24 Wochen (Woche 1-24) als auch der Transfusionsfreiheit von 48 Wochen (Woche 1-48) jeweils ein statistisch signifikanter Vorteil von Luspatercept gegenüber Epoetin alfa:

- Eine vollständige Transfusionsfreiheit über die ersten 24 Wochen der Studie erreichten 50,4 % der Patient:innen im Luspatercept-Arm gegenüber 26,9 % der Patient:innen im Epoetin-Arm (RR [95 %-KI] = 1,87 [1,35; 2,60]; p = 0,0002).
- Eine vollständige Transfusionsfreiheit über die ersten 48 Wochen der Studie erreichten 36,8 % der Patient:innen im Luspatercept-Arm gegenüber 15,4 % der Patient:innen im Epoetin-Arm (RR [95 %-KI] = 2,39 [1,51; 3,80]; p = 0,0002).

Diese Vorteile werden auch durch Zusatzanalysen zum Erreichen einer Transfusionsfreiheit von ≥ 24 Wochen bzw. ≥ 48 Wochen über längere Beobachtungszeiträume bestätigt (siehe Abschnitt 4.3.1.3.2.1). Mit zunehmender Beobachtungsdauer stieg der Anteil der Patient:innen mit einer Transfusionsfreiheit von ≥ 24 Wochen in beiden Studienarmen an, blieb jedoch im

Luspatercept-Arm durchweg höher als im Epoetin-Arm (Woche 1-36: 60,2 % vs. 36,2 %; Woche 1-48: 67,7 % vs. 39,2 %; Woche 1-EOT: 70,7 % vs. 41,5 %). Und auch der Anteil der Patient:innen mit einer Transfusionsfreiheit von ≥ 48 Wochen verblieb über den gesamten Beobachtungszeitraum von Woche 1-EOT im Luspatercept-Arm höher als im Epoetin-Arm (50,4 % vs. 23,1 %).

Das Erreichen einer langfristigen Transfusionsfreiheit stellt eine bedeutende, patientenrelevante Verbesserung in der Behandlung der Niedrigrisiko-MDS dar, die mit eindeutigen medizinisch relevanten sowie für die Patient:innen spürbaren Vorteilen verbunden ist:

- Die Vermeidung von EK-Transfusionen kann das Risiko potenziell schwerwiegender transfusionsbedingter Nebenwirkungen und langfristiger Folgekomplikationen reduzieren. Die möglichen Folgekomplikationen können insbesondere durch eine überschüssige Eisenaufnahme (Vermeidung einer sekundären Häm siderose) bzw. eine hierdurch bedingte Chelattherapie hervorgerufen werden, welche wiederum mit teils schwerwiegenden Nebenwirkungen assoziiert ist.
- Die durch den hohen Zeitaufwand der häufigen EK-Transfusionen bedingte Einschränkung des Soziallebens der Patient:innen kann durch das stärkere Ansprechen auf Luspatercept im Vergleich zu Epoetin alfa weiter reduziert werden. Dies stellt im Alltag der Patient:innen eine spürbare Entlastung dar.
- Die Einsparung von EK-Transfusionen durch das verstärkte Ansprechen auf Luspatercept führt zudem zu einem reduzierten Verbrauch an Blutprodukten. Da es sich bei Blutprodukten um eine begrenzt verfügbare Ressource von freiwilligen Spendern handelt, sollte der Einsatz sorgsam bedacht [9].

Weiterhin führte die Behandlung mit Luspatercept gegenüber Epoetin alfa zu einer deutlicheren Verbesserung der Erythropoese. So zeigte sich, neben einer stabilen Steigerung der Hb-Werte gegenüber Baseline, mit einem mittleren Anstieg von 2,0 g/dl im Luspatercept-Arm und 1,2 g/dl im Epoetin-Arm, auch ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen (mittlere Differenz [95 %-KI] = 0,78 g/dl [0,56; 1,01]; $p < 0,0001$; siehe Abschnitt 4.3.1.3.2.1).

Bestätigt wird die höhere Wirksamkeit von Luspatercept darüber hinaus auch durch die Ergebnisse zum primären Studienendpunkt, dem Anteil der Patient:innen, die in Woche 1-24 über 12 Wochen keine EK-Transfusionen benötigten und gleichzeitig einen mittleren Anstieg ihrer Hb-Werte um $\geq 1,5$ g/dl erreichten. Einen solchen kombinierten Therapieerfolg aus Transfusionsvermeidung und Verbesserung der Erythropoese konnten im Luspatercept-Arm 65,4 % der Patient:innen und im Epoetin-Arm 29,2 % der Patient:innen erzielen (RR [95 %-KI] = 2,24 [1,67; 3,00]; $p < 0,0001$).

Die Vorteile in Bezug auf die Änderung der Hb-Werte und den primären Endpunkt bilden für Patient:innen im vorliegenden AWG wichtige, klinisch relevante Behandlungsziele ab und

unterstreichen somit zusätzlich die Relevanz der gezeigten Effekte zur langfristigen Transfusionsfreiheit von 24 Wochen und 48 Wochen.

Die Patientenrelevanz einer langfristigen Vermeidung von Transfusionen für häufig transfundierte Patient:innen wurde durch den G-BA in vorangegangenen Verfahren der frühen Nutzenbewertung, bspw. dem Nutzenbewertungsverfahren von Luspatercept nach Überschreiten der 30 Millionen Euro Umsatzgrenze in AWG B, bereits bestätigt [5, 10, 11]. Signifikante Effekte bei diesem Endpunkt sind demnach geeignet, um im vorliegenden AWG einen Zusatznutzen zu begründen.

Für Patient:innen mit RS ergibt sich somit für den Endpunkt „Transfusionsfreiheit“ ein **beträchtlicher Zusatznutzen** von Luspatercept gegenüber der zVT.

Ergebnisse für Patient:innen ohne RS

In der Subgruppe der Patient:innen ohne RS zeigte sich in der primären Behandlungsphase beim Anteil der Patient:innen, die eine Transfusionsfreiheit von 24 Wochen erreichten, kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Studienarmen (RR [95 %-KI] = 0,97 [0,61; 1,55]; p = 0,9049). Luspatercept weist bei diesem Endpunkt eine mit dem aktuellen Behandlungsstandard Epoetin alfa vergleichbare Wirksamkeit auf. Auch die Zusatzanalysen zum Endpunkt „Transfusionsfreiheit“ zeigen konsistent zur Hauptanalyse eine gleichwertige Wirksamkeit von Luspatercept und Epoetin alfa.

Für Patient:innen ohne RS ist ein **Zusatznutzen** von Luspatercept beim Endpunkt „Transfusionsfreiheit“ somit **nicht belegt**.

Symptomatik gemäß EORTC QLQ-C30

Die Symptomatik wurde in der Studie COMMANDS anhand des EORTC QLQ-C30 erhoben. Aufgrund zu niedriger Rücklaufquoten des Fragebogens liegen für den Endpunkt jedoch keine geeigneten Daten für die Nutzenbewertung vor. Überdies ergaben sich in den gleichwohl durchgeführten Auswertungen zur mittleren Änderung der Scores in Woche 1-24 in keiner der Symptomskalen des EORTC QLQ-C30 bewertungsrelevante Unterschiede zwischen den Studienarmen.

Ein Zusatznutzen von Luspatercept beim Endpunkt „Symptomatik gemäß EORTC QLQ-C30“ ist daher nicht belegt.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde in der Studie COMMANDS anhand der Fragebögen EORTC QLQ-C30 und FACT-An erhoben.

Lebensqualität gemäß EORTC QLQ-C30

Aufgrund zu niedriger Rücklaufquoten des Fragebogens liegen für diesen Endpunkt keine geeigneten Daten für die Nutzenbewertung vor. Überdies ergaben sich in den gleichwohl durchgeführten Auswertungen zur mittleren Änderung der Scores in Woche 1-24 in keiner der

Lebensqualitätsskalen des EORTC QLQ-C30 bewertungsrelevante Unterschiede zwischen den Studienarmen.

Ein Zusatznutzen von Luspatercept beim Endpunkt „Lebensqualität gemäß EORTC QLQ-C30“ ist daher nicht belegt.

Lebensqualität gemäß FACT-An

Beim FACT-An ergaben sich für die Nutzenbewertung hinreichende Rücklaufquoten im Zeitraum von Woche 1-24. Es zeigten sich jedoch in den Auswertungen zur mittleren Änderung der Scores in Woche 1-24 in keiner der zugehörigen Summenskalen und Subskalen bewertungsrelevante Unterschiede zwischen den Studienarmen.

Ein Zusatznutzen von Luspatercept beim Endpunkt Lebensqualität gemäß FACT-An ist daher nicht belegt.

Sicherheit

Bei der Gesamtrate der schweren UE, der SUE und der zum Therapieabbruch führenden UE zeigte sich in Woche 1-24 jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied von Luspatercept gegenüber Epoetin alfa. Schwere UE bzw. SUE traten im Luspatercept-Arm bei 37,9 % bzw. 19,8 % der Patient:innen und im Epoetin-Arm bei 34,6 % bzw. 20,1 % der Patient:innen auf. Zum Therapieabbruch führende UE traten lediglich bei 2,7 % der Patient:innen im Luspatercept-Arm und bei 3,9 % der Patient:innen im Epoetin-Arm auf.

Bei den Auswertungen auf Ebene der SOC und PT zeigten sich in Woche 1-24 lediglich in der Kategorie jeglicher UE statistisch signifikante Unterschiede. Bei den schweren und schwerwiegenden UE ergaben sich in Woche 1-24 auf Ebene der SOC und PT keine Unterschiede zwischen den Studienarmen.

Ein bewertungsrelevanter Unterschied zuungunsten von Luspatercept ergab sich für die SOC „Augenerkrankungen“ (RR [95 %-KI] = 6,03 [2,17; 16,73]; p = 0,0006). Ein bewertungsrelevanter Unterschied zugunsten von Luspatercept ergab sich für den PT „Infektion der oberen Atemwege“ (RR [95 %-KI] = 0,29 [0,10; 0,88]; p = 0,0288) und den PT „Pneumonie“ (RR [95 %-KI] = 0,18 [0,04; 0,84]; p = 0,0289).

Inwieweit ein kausaler Zusammenhang zwischen der Studientherapie und dem Auftreten von Augenerkrankungen, Infektionen der oberen Atemwege oder Pneumonien bestehen könnte, ist unklar, da hierfür jeweils keine medizinische Rationale bekannt ist.

Zusammenfassend zeigen die betrachteten Auswertungen zur Sicherheit von Luspatercept in der Studie COMMANDS keine Unterschiede hinsichtlich der Gesamtraten der UE. Lediglich bei den spezifischen UE auf Ebene der einzelnen SOC und PT ergaben sich statistisch signifikante Unterschiede von Luspatercept gegenüber der zVT. Hier liegt ein Nachteil bei den Augenerkrankungen und jeweils ein Vorteil bei den Infektionen der oberen Atemwege und den Pneumonien vor. Insgesamt wird das Sicherheitsprofil zwischen den beiden Studienarmen auf dieser Basis als ausgeglichen betrachtet.

In der Endpunktkategorie „Sicherheit“ ist ein Zusatznutzen von Luspatercept somit nicht belegt.

Zusammenfassende Bewertung des Zusatznutzens von Luspatercept

MDS sind seltene Erkrankungen des blutbildenden Systems im Knochenmark, bei denen die Hämatopoese gestört ist, sodass zu wenig funktionstüchtige Blutzellen gebildet werden. Aufgrund der ineffektiven Erythropoese tritt bei einem Großteil der Patient:innen als Erstmanifestation eine Anämie auf, die zu einer hohen Krankheitslast und deutlichen Einschränkung der Lebensqualität der Patient:innen führt [2]. Die meisten Patient:innen werden im Verlauf der Erkrankung schnell therapiebedürftig, d. h. sie benötigen aufgrund des progressiven Charakters der Erkrankung EK-Transfusionen und werden meist transfusionsabhängig. Die Transfusionstherapie mit EK kann dabei mit teils schwerwiegenden Nebenwirkungen und langfristigen Folgekomplikationen einhergehen und die Patient:innen zusätzlich belasten.

Luspatercept wirkt gezielt gegen den der Anämie zugrundeliegenden Erythrozyten-Reifungsdefekt und ermöglicht es den Patient:innen eine langfristige Transfusionsfreiheit zu erreichen, eines der zentralen, patientenrelevanten Therapieziele.

Die Studie COMMANDS ist eine randomisierte, kontrollierte Studie, die als RCT gemäß § 5 Absatz 6 des 5. Kapitels der Verfo der Evidenzstufe 1b entspricht. Aufgrund des offenen Studiendesigns weisen zwar mit Ausnahme der Mortalität alle Endpunkte in der Studie ein hohes Verzerrungspotenzial auf, dennoch stellen die Ergebnisse der Studie wichtige Evidenz zur Bewertung des Zusatznutzens dar und weisen eine hinreichende Aussagesicherheit auf. Insgesamt wird die Aussagekraft der Studie als geeignet betrachtet, um Aussagen zum Zusatznutzen auf der Stufe eines **Anhaltspunkts** zu treffen.

Da bei der Subgruppenanalyse nach RS-Status beim Endpunkt „Transfusionsfreiheit“, der eines der zentralen, patientenrelevanten Therapieziele im AWG abbildet, eine statistisch signifikante und klinisch relevante Effektmodifikation festgestellt wurde, erfolgt die Bewertung des Zusatznutzens in der vorliegenden Zielpopulation separat für Patient:innen mit und ohne RS.

- Erwachsene Patient:innen mit transfusionsabhängiger Anämie aufgrund von Niedrigrisiko-MDS mit RS, die keine vorausgegangene EPO-basierte Therapie erhalten haben und dafür geeignet sind, **profitieren in einem beträchtlichen Ausmaß** von Luspatercept. Dies ist insbesondere durch folgende Therapieeffekte von Luspatercept begründet:
 - Ein gegenüber der zVT statistisch signifikanter Vorteil im Hinblick auf das Erreichen einer langfristigen Transfusionsfreiheit, der über verschiedene Beobachtungszeiträume hinweg konstant bestätigt wurde
 - Eine durch den statistisch signifikanten Anstieg und die langfristige Stabilisierung der Hb-Werte vermittelte Verbesserung der Erythropoese

- Ein im Vergleich zur zVT gleichermaßen annehmbares Sicherheitsprofil
- Für erwachsene Patient:innen mit transfusionsabhängiger Anämie aufgrund von Niedrigrisiko-MDS ohne RS, die keine vorausgegangene EPO-basierte Therapie erhalten haben und dafür geeignet sind, zeigt sich ein patientenrelevanter und medizinischer Nutzen von Luspatercept. So weist Luspatercept im Vergleich zur zVT für diese Patient:innen eine **gleichwertige Wirksamkeit und Sicherheit auf**.

In der Gesamtschau zeigt sich durch Luspatercept eine deutliche Verbesserung des therapie-relevanten Nutzens.

Für die Behandlung von erwachsenen Patient:innen mit transfusionsabhängiger Anämie aufgrund von Niedrigrisiko-MDS mit RS, die keine vorausgegangene EPO-basierte Therapie erhalten haben und dafür geeignet sind, ergibt sich auf Basis der Studie COMMANDS ein **Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen** von Luspatercept gegenüber der zVT.

Für erwachsene Patient:innen mit transfusionsabhängiger Anämie aufgrund von Niedrigrisiko-MDS ohne RS, die keine vorausgegangene EPO-basierte Therapie erhalten haben und dafür geeignet sind, ist ein **Zusatznutzen** von Luspatercept gegenüber der zVT **nicht belegt**.

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 4-71: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens

Bezeichnung der Patientengruppen	Ausmaß des Zusatznutzens
Erwachsene Patient:innen mit transfusionsabhängiger Anämie aufgrund von MDS mit Ringsideroblasten, mit sehr niedrigem, niedrigem oder intermediärem Risiko, die keine vorausgegangene EPO-basierte Therapie erhalten haben und dafür geeignet sind.	Beträchtlicher Zusatznutzen
Erwachsene Patient:innen mit transfusionsabhängiger Anämie aufgrund von MDS ohne Ringsideroblasten, mit sehr niedrigem, niedrigem oder intermediärem Risiko, die keine vorausgegangene EPO-basierte Therapie erhalten haben und dafür geeignet sind.	Zusatznutzen nicht belegt

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 2005²⁰, Molenberghs 2010²¹). 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 2006²²) 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 2006²³) 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.

²⁰ Burzykowski T (Ed.): The evaluation of surrogate endpoints. New York: Springer; 2005.

²¹ 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.

²² Burzykowski T, Buyse M. Surrogate threshold effect: an alternative measure for meta-analytic surrogate endpoint validation. Pharm Stat 2006; 5(3): 173-186.

²³ 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, Studienregister-einträge), die Sie im vorliegenden Dokument angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Khoury JD, Solary E, Abla O, Akkari Y, Alaggio R, Apperley JF, et al. (2022): The 5th edition of the World Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumours: Myeloid and Histiocytic/Dendritic Neoplasms. *Leukemia*; 36(7):1703-19.
2. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e. V. (DGHO) (2024): Myelodysplastische Neoplasien (Myelodysplastische Syndrome, MDS). [Zugriff: 18.03.2024]. URL: https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/myelodysplastische-neoplasien-myelodysplastische-syndrome-mds/@_@guideline/html/index.html.
3. Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG (2020): Reblozyl 25 mg/75 mg Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung; Fachinformation. Stand: März 2024 [Zugriff: 03.04.2024]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
4. European Medicines Agency (2020): Orphan Maintenance Assessment Report – Reblozyl (Luspatercept),. [Zugriff: 26.10.2023]. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/orphan-maintenance-report/reblozyl-orphan-maintenance-assessment-report-initial-authorisation_en.pdf.
5. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2023): Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII - Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) Luspatercept (Neubewertung eines Orphan Drugs nach Überschreitung der 30-Mio.-Euro-Grenze: Myelodysplastische Syndrome mit transfusionsabhängiger Anämie, vorbehandelt). [Zugriff: 26.01.2024]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-6259/2023-11-02_AM-RL-XII_Luspatercept_D-946_BAnz.pdf.
6. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2021): Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Luspatercept (Myelodysplastische Syndrome (MDS)) [Zugriff: 02.04.2024]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-7239/2021-01-21_AM-RL-XII_Luspatercept_MDS_D-561_TrG.pdf.
7. Arber DA, Orazi A, Hasserjian R, Thiele J, Borowitz MJ, Le Beau MM, et al. (2016): The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. *Blood*; 127(20):2391-405.
8. Patel JL, Abedi M, Cogle CR, Erba HP, Foucar K, Garcia-Manero G, et al. (2021): Real-world diagnostic testing patterns for assessment of ring sideroblasts and SF3B1 mutations in patients with newly diagnosed lower-risk myelodysplastic syndromes. *Int J Lab Hematol*; 43(3):426-32.
9. 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.

10. 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: 26.10.2023]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-7314/2021-02-18_AM-RL-XII_Glasdegib_D-565_TrG.pdf.
11. 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: 26.10.2023]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-5156/2021-12-02_AM-RL-XII_Venetoclax_D-696_BAnz.pdf.
12. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) (2023): Allgemeine Methoden Version 7.0 vom 19.09.2023. [Zugriff: 17.10.2023]. URL: <https://www.iqwig.de/methoden/allgemeine-methoden-version-7-0.pdf>.
13. Greenberg PL, Tuechler H, Schanz J, Sanz G, Garcia-Manero G, Sole F, et al. (2012): Revised international prognostic scoring system for myelodysplastic syndromes. *Blood*; 120(12):2454-65.
14. Fenaux P, Haase D, Santini V, Sanz GF, Platzbecker U, Mey U, et al. (2021): Myelodysplastic syndromes: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology*; 32(2):142-56.
15. Cheson BD, Greenberg PL, Bennett JM, Lowenberg B, Wijermans PW, Nimer SD, et al. (2006): Clinical application and proposal for modification of the International Working Group (IWG) response criteria in myelodysplasia. *Blood*; 108(2):419-25.
16. Bundesregierung (2010): Verordnung über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a Absatz 1 SGB V für Erstattungsvereinbarungen nach § 130b SGB V (Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung - AM-NutzenV). [Zugriff: 26.10.2023]. URL: <https://www.gesetze-im-internet.de/am-nutzenv/BJNR232400010.html>.
17. Platzbecker U, Hofbauer LC, Ehninger G, Hölig K (2012): The clinical, quality of life, and economic consequences of chronic anemia and transfusion support in patients with myelodysplastic syndromes. *Leukemia research*; 36(5):525-36.
18. Balducci L (2006): Transfusion independence in patients with myelodysplastic syndromes: impact on outcomes and quality of life. *Cancer*; 106(10):2087-94.
19. Malcovati L, Germing U, Kuendgen A, Della Porta MG, Pascutto C, Invernizzi R, et al. (2007): Time-dependent prognostic scoring system for predicting survival and leukemic evolution in myelodysplastic syndromes. *Journal of Clinical Oncology*; 25(23):3503-10.
20. Malcovati L, Della Porta MG, Pascutto C, Invernizzi R, Boni M, Travaglini E, et al. (2005): Prognostic factors and life expectancy in myelodysplastic syndromes classified according to WHO criteria: a basis for clinical decision making. *Journal of Clinical Oncology*; 23(30):7594-603.
21. Harnan S, Ren S, Gomersall T, Everson-Hock ES, Sutton A, Dhanasiri S, et al. (2016): Association between Transfusion Status and Overall Survival in Patients with Myelodysplastic Syndromes: A Systematic Literature Review and Meta-Analysis. *Acta Haematol*; 136(1):23-42.

22. de Swart L, Crouch S, Hoeks M, Smith A, Langemeijer S, Fenaux P, et al. (2020): Impact of red blood cell transfusion dose density on progression-free survival in patients with lower-risk myelodysplastic syndromes. *Haematologica*; 105(3):632-9.
23. Buckstein R, Chodirker L, Yee KWL, Geddes M, Leitch HA, Christou G, et al. (2023): The burden of red blood cell transfusions in patients with lower-risk myelodysplastic syndromes and ring sideroblasts: an analysis of the prospective MDS-CAN registry. *Leuk Lymphoma*; 64(3):651-61.
24. Paul Ehrlich Institut (PEI) (2021): Hämovigilanzbericht des Paul-Ehrlich-Instituts 2020 Auswertung der Meldungen von schwerwiegenden Reaktionen und Zwischenfällen nach § 63i AMG. [Zugriff: 12.12.2022]. URL: https://www.pei.de/SharedDocs/Downloads/DE/newsroom/pflichtberichte/haemovigilanzberichte/haemovigilanz-bericht-2020.pdf?__blob=publicationFile&v=4.
25. Vamvakas EC, Blajchman MA (2009): Transfusion-related mortality: the ongoing risks of allogeneic blood transfusion and the available strategies for their prevention. *Blood*; 113(15):3406-17.
26. National Comprehensive Cancer Network® (NCCN) (2024): NCCN Guidelines Myelodysplastic Syndromes. Version 1.2024. [Zugriff: 14.02.2024]. URL: <https://www.nccn.org/guidelines/guidelines-detail?category=1&id=1446>.
27. Gattermann N (2018): Iron overload in myelodysplastic syndromes (MDS). *Int J Hematol*; 107(1):55-63.
28. Malcovati L, Della Porta MG, Strupp C, Ambaglio I, Kuendgen A, Nacht kamp K, et al. (2011): Impact of the degree of anemia on the outcome of patients with myelodysplastic syndrome and its integration into the WHO classification-based Prognostic Scoring System (WPSS). *Haematologica*; 96(10):1433-40.
29. Shah J, Kurtin SE, Arnold L, Lindroos-Kolqvist P, Tinsley S (2012): Management of transfusion-related iron overload in patients with myelodysplastic syndromes. *Clin J Oncol Nurs*; 16(3):37-46.
30. Abetz L, Baladi JF, Jones P, Rofail D (2006): The impact of iron overload and its treatment on quality of life: results from a literature review. *Health Qual Life Outcomes*; 4:73.
31. Killick SB (2017): Iron chelation therapy in low risk myelodysplastic syndrome. *Br J Haematol*; 177(3):375-87.
32. Germing U, Oliva EN, Hiwase D, Almeida A (2019): Treatment of Anemia in Transfusion-Dependent and Non-Transfusion-Dependent Lower-Risk MDS: Current and Emerging Strategies. *HemaSphere*; 3(6):e314.
33. Agberemi R, MDS UK Patient Support Group. Impact of myelodysplastic syndrome and its treatment on quality of life in patients. 2018.
34. Thomas ML (2012): The impact of myelodysplastic syndromes on quality of life: lessons learned from 70 voices. *The Journal of Supportive Oncology*; 10(1):37-44.
35. Blood and Beyond (2020): Rethinking blood use in Europe to improve outcomes for patients. [Zugriff: 08.04.2024]. URL: <https://thalassaemia.org.cy/wp-content/uploads/2020/07/Blood-Beyond-Rethinking-blood-use-in-Europe-July-update.pdf>.
36. Szende A, Schaefer C, Goss TF, Heptinstall K, Knight R, Lübbert M, et al. (2009): Valuation of transfusion-free living in MDS: results of health utility interviews with patients. *Health Qual Life Outcomes*; 7:81.

37. Oliva EN, Finelli C, Santini V, Poloni A, Liso V, Cilloni D, et al. (2012): Quality of life and physicians' perception in myelodysplastic syndromes. *Am J Blood Res*; 2(2):136-47.
38. Lucioni C, Finelli C, Mazzi S, Oliva EN (2013): Costs and quality of life in patients with myelodysplastic syndromes. *Am J Blood Res*; 3(3):246-59.
39. Stauder R, Yu G, Koinig KA, Bagguley T, Fenaux P, Symeonidis A, et al. (2018): Health-related quality of life in lower-risk MDS patients compared with age- and sex-matched reference populations: a European LeukemiaNet study. *Leukemia*; 32(6):1380-92.
40. Platzbecker U, Fenaux P, Ades L, Giagounidis A, Santini V, van de Loosdrecht AA, et al. (2019): Proposals for revised IWG 2018 hematological response criteria in patients with MDS included in clinical trials. *Blood*; 133(10):1020-30.
41. 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.
42. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2020): Mündliche Anhörung gemäß § 35 a Abs. 3 Satz 2 SGB V hier: Wirkstoff Luspatercept (D-561). [Zugriff: 02.04.2024]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/91-1031-572/2020-12-07_Wortprotokoll_Luspatercept_D-561.pdf.
43. 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: 26.10.2023]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-8820/2022-09-15_AM-RL-XII_Pegcetacoplan_D-770_TrG.pdf.
44. Cheson BD, Bennett JM, Kantarjian H, Pinto A, Schiffer CA, Nimer SD, et al. (2000): Report of an international working group to standardize response criteria for myelodysplastic syndromes. *Blood*; 96(12):3671-4.
45. European Medicines Agency (EMA) (2013): Assessment report. Invented name: Revlimid. Procedure No. EMEA/H/C/000717/II/0056. [Zugriff: 19.09.2022]. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/revlimid-h-c-717-ii-0056-epar-assessment-report-variation_en.pdf.
46. Pinchon DJ, Stanworth SJ, Doree C, Brunskill S, Norfolk DR (2009): Quality of life and use of red cell transfusion in patients with myelodysplastic syndromes. A systematic review. *Am J Hematol*; 84(10):671-7.
47. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2019): Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Bewertung von Arzneimitteln für seltene Leiden nach § 35a Absatz 1 Satz 11 i.V.m. 5. Kapitel § 12 Nr. 1 Satz 2 VerfO. Wirkstoff: Blnatumomab (AWG C). [Zugriff: 02.04.2024]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2967/2019-02-15_Nutzenbewertung-G-BA_Blnatumomab-D-429.pdf.
48. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2019): Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Bewertung von Arzneimitteln für seltene Leiden nach § 35a Absatz 1 Satz 11 i.V.m. 5. Kapitel § 12 Nr. 1 Satz 2 VerfO. Wirkstoff: Brentuximab Vedotin (nAWG). [Zugriff: 02.04.2024]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2967/2019-02-15_Nutzenbewertung-G-BA_Brentuximab_Vedotin-D-429.pdf.

- [ba.de/downloads/92-975-3004/2019-03-15_Nutzenbewertung-G-BA_Brentuximab-Vediotin_D-449.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-3004/2019-03-15_Nutzenbewertung-G-BA_Brentuximab-Vediotin_D-449.pdf).
49. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2018): Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Telotristatethyl (Karzinoid-Syndrom-bedingte Diarrhö). [Zugriff: 02.04.2024]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-3276/2018-04-05_AM-RL-XII_Telotristatethyl_D-318_BAnz.pdf.
 50. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2018): Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Telotristatethyl. [Zugriff: 02.04.2024]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-4915/2018-04-05_AM-RL-XII_Telotristatethyl_D-318_TrG.pdf.
 51. Fayers PM, Aaronson NK, Bjordal K, Groenvold M, Curran D, Bottomley A, et al. (2001): The EORTC QLQ-C30 Scoring Manual (3rd Edition). [Zugriff: 13.07.2023]. URL: <https://www.eortc.org/app/uploads/sites/2/2018/02/SCmanual.pdf>.
 52. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2022): Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV Beratungsanforderung 2021-B-408.
 53. Yellen SB, Cella DF, Webster K, Blendowski C, Kaplan E (1997): Measuring fatigue and other anemia-related symptoms with the Functional Assessment of Cancer Therapy (FACT) measurement system. *Journal of Pain and Symptom Management*; 13(2):63-74.
 54. Revicki DA, Brandenburg NA, Muus P, Yu R, Knight R, Fenaux P (2013): Health-related quality of life outcomes of lenalidomide in transfusion-dependent patients with Low- or Intermediate-1-risk myelodysplastic syndromes with a chromosome 5q deletion: Results from a randomized clinical trial. *Leukemia Research*; 37(3):259-65.
 55. Adams SC, Segal RJ, McKenzie DC, Vallerand JR, Morielli AR, Mackey JR, et al. (2016): Impact of resistance and aerobic exercise on sarcopenia and dynapenia in breast cancer patients receiving adjuvant chemotherapy: a multicenter randomized controlled trial. *Breast Cancer Research and Treatment*; 158(3):497-507.
 56. Casadevall N, Durieux P, Dubois S, Hemery F, Lepage E, Quarré M-C, et al. (2004): Health, economic, and quality-of-life effects of erythropoietin and granulocyte colony-stimulating factor for the treatment of myelodysplastic syndromes: a randomized, controlled trial. *Blood*; 104(2):321-7.
 57. Spiriti MAA, Latagliata R, Niscola P, Cortelezzi A, Francesconi M, Ferrari D, et al. (2005): Impact of a new dosing regimen of epoetin alfa on quality of life and anemia in patients with low-risk myelodysplastic syndrome. *Annals of Hematology*; 84(3):167-76.
 58. Steensma DP, Heptinstall KV, Johnson VM, Novotny PJ, Sloan JA, Camoriano JK, et al. (2008): Common troublesome symptoms and their impact on quality of life in patients with myelodysplastic syndromes (MDS): Results of a large internet-based survey. *Leukemia Research*; 32(5):691-8.
 59. Cella D, Eton DT, Lai J-S, Peterman AH, Merkel DE (2002): Combining Anchor and Distribution-Based Methods to Derive Minimal Clinically Important Differences on the Functional Assessment of Cancer Therapy (FACT) Anemia and Fatigue Scales. *Journal of Pain and Symptom Management*; 24(6):547-61.

60. Trudeau JJ, He J, Rose E, Panter C, Randhawa S, Gater A (2020): Content validity of patient-reported outcomes for use in lower-risk myelodysplastic syndromes. *Journal of Patient-Reported Outcomes*; 4(1):69.
61. Ryblom H, Hast R, Hellström-Lindberg E, Winterling J, Johansson E (2015): Self-perception of symptoms of anemia and fatigue before and after blood transfusions in patients with myelodysplastic syndromes. *European Journal of Oncology Nursing*; 19(2):99-106.
62. Oliva EN, Platzbecker U, Fenaux P, Garcia-Manero G, LeBlanc TW, Patel BJ, et al. (2021): Targeting health-related quality of life in patients with myelodysplastic syndromes - Current knowledge and lessons to be learned. *Blood Rev*; 50:100851.
63. Bristol-Myers Squibb Company (2022): Statistical Analysis Plan: 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.
64. Celgene (2018): A Study to Compare the Efficacy and Safety of Luspatercept (ACE-536) Versus Epoetin Alfa for the Treatment of Anemia Due to IPSS-R Very Low, Low, or Intermediate Risk Myelodysplastic Syndromes (MDS) Participants Who Require Red Blood Cell Transfusions and Are ESA Naïve (COMMANDS) (NCT03682536). Stand des Eintrags: 01.12.2023. [Zugriff: 02.04.2024]. URL: <https://classic.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03682536?term=COMMANDS&draw=2&rank=4>
65. Celgene Corporation (2018): 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). [Zugriff: 04.03.2024]. URL: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2017-003190-34/DE>
66. Celgene Corporation (2018): 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). [Zugriff: 02.04.2024]. URL: <https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03682536>
67. Bristol-Myers Squibb Company (2023): Primary Clinical Study Report For Study 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.
68. Platzbecker U, Della Porta MG, Santini V, Zeidan AM, Komrokji RS, Shortt J, et al. (2023): Efficacy and safety of luspatercept versus epoetin alfa in erythropoiesis-stimulating agent-naïve, transfusion-dependent, lower-risk myelodysplastic syndromes (COMMANDS): interim analysis of a phase 3, open-label, randomised controlled trial. *Lancet*; 402(10399):373-85.
69. Germing U (2024): Registerabfrage "Patientenzahlen und -Charakteristika in der Niedrigrisiko-MDS" Abschlussbericht.

70. 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 ²⁴] – 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

²⁴ 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-Indexed Citations and Daily and Versions	
Datum der Suche	04.03.2024	
Zeitsegment	1946 bis 01. März 2024	
Suchfilter	Filter für RCT nach Wong et al. 2006 [70]	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1 ^a	luspatercept*.mp.	200
2	reblozyl*.mp.	14
3	(ACE-536 OR ACE536 OR ACE 536).mp.	15
4	#1 OR #2 OR #3	205
5	exp myelodysplastic syndromes/ OR myelodysplas*.mp.	33431
6	anemia*.mp. OR anaemia*.mp.	225420
7	#5 AND #6	9599
8	#4 AND #7	76
9	randomized controlled trial.pt. OR randomized.mp. OR placebo.mp.	1125357
10	#8 AND #9	12
a: 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	04.03.2024	
Zeitsegment	Embase 1974 bis 01. März 2024	
Suchfilter	Filter für RCT nach Wong et al. 2006 [70]	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	exp luspatercept/ OR luspatercept*.mp.	774
2	reblozyl*.mp.	29
3	(ACE-536 OR ACE536 OR ACE 536).mp.	130
4	#1 OR #2 OR #3	798
5	exp myelodysplastic syndromes/ OR myelodysplas*.mp.	63955
6	anemia*.mp. OR anaemia*.mp.	441451
7	#5 AND #6	19935

Datenbankname	EMBASE	
Suchoberfläche	Ovid Embase	
Datum der Suche	04.03.2024	
Zeitsegment	Embase 1974 bis 01. März 2024	
Suchfilter	Filter für RCT nach Wong et al. 2006 [70]	
8	#4 AND #7	320
9	Random*.tw. OR Placebo*.mp. OR Double-blind*.tw.	2319956
10	#8 AND #9	113
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	04.03.2024	
Zeitsegment	Keine Einschränkung	
Suchfilter	Kein Suchfilter verwendet	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1 ^a	luspatercept*.mp.	128
2	reblozyl*.mp.	1
3	(ACE-536 OR ACE536 OR ACE 536).mp.	25
4	#1 OR #2 OR #3	129
a: 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](http://www.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	04.03.2024
Suchoberfläche	Standard Search
Suchstrategie	luspatercept OR reblozyl OR ACE-536 OR ACE536 [other terms] AND myelodysplastic syndromes [condition/disease] OR myelodysplastic neoplasms [condition/disease]
Treffer	25

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	04.03.2024
Suchoberfläche	Basic Search
Suchstrategie	(luspatercept* OR reblozyl* OR ACE-536 OR ACE536) AND myelodysplastic syndrome*
Treffer	7

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	04.03.2024
Suchoberfläche	Basic Search
Suchstrategie	(luspatercept OR reblozyl OR ACE-536 OR ACE536) AND myelodysplastic syndrome*
Treffer	40

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

#	Im Volltext ausgeschlossene Publikationen	Ausschlussgrund	Kommentar
1	Zeidan AM, Platzbecker U, Garcia-Manero G, Sekeres MA, Fenaux P, DeZern AE, Greenberg PL, Savona MR, Jurcic JG, Verma AK, Mufti GJ, Buckstein R, Santini V, Shetty JK, Ito R, Zhang J, Zhang G, Ha X, Backstrom JT, Komrokji RS. Longer-term benefit of luspatercept in transfusion-dependent lower-risk myelodysplastic syndromes with ring sideroblasts. <i>Blood</i> . 2022 Nov 17;140(20):2170-2174. doi: 10.1182/blood.2022016171. PMID: 35797468; PMCID: PMC10653038.	A3	Die Vergleichstherapie entspricht nicht der zVT

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 Registereinträge auf. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard) und nummerieren Sie die Zitate fortlaufend. Geben Sie jeweils einen Ausschlussgrund an und beziehen Sie sich dabei auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Ein- und Ausschlusskriterien.

Anhang 4-D1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Clinicaltrials.gov

Nr.	Studie	Titel	Ausschlussgrund
1	NCT01749514	Acceleron Pharma, Inc., a wholly-owned subsidiary of Merck & Co., Inc., Rahway, NJ USA (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) - ClinicalTrials.gov (NCT01749514). Stand des Eintrags: 04.05.2021. [Zugriff: 04.03.2024]. URL: https://classic.ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01749514	A2
2	NCT05925504	Institute of Hematology & Blood Diseases Hospital, China (2023): Lusp-MDS - Safety and Efficacy Study of the Tapering Dose of Luspatercept in Patients With Lower-risk Myelodysplastic Syndromes - ClinicalTrials.gov (NCT05925504). Stand des Eintrags: 29.06.2023. [Zugriff: 04.03.2024]. URL: https://classic.ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT05925504	A3
3	NCT06073860	Bristol-Myers Squibb (2023): CA056-005 - Reblozyl® (Luspatercept) Post-Marketing Surveillance in Korean Patients With Myelodysplastic Syndrome or Beta Thalassemia - ClinicalTrials.gov (NCT06073860). Stand des Eintrags: 10.10.2023. [Zugriff: 04.03.2024]. URL: https://classic.ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT06073860	A1
4	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) - ClinicalTrials.gov (NCT04973280). Stand des Eintrags: 06.09.2022. [Zugriff: 04.03.2024]. URL: https://classic.ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT04973280	A1
5	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-	A3

Nr.	Studie	Titel	Ausschlussgrund
		sideroblastic Phenotype (MDS-RS) - ClinicalTrials.gov (NCT05181592). Stand des Eintrags: 12.10.2023. [Zugriff: 04.03.2024]. URL: https://classic.ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT05181592	
6	NCT04477850	Celgene (2020): ACE-536-MDS-004 U1111-1251-9249 (Other Identifier: WHO) - 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 - ClinicalTrials.gov (NCT04477850). Stand des Eintrags: 12.10.2023. [Zugriff: 04.03.2024]. URL: https://classic.ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT04477850	A3
7	NCT05949684	Bristol-Myers Squibb (2023): CA056-025 2022-500430-29-00 (Other Identifier: EU CTR Number) - A Phase 3, Open-label, Randomized Study to Compare the Efficacy and Safety of Luspatercept (ACE-536) vs Epoetin Alfa for the Treatment of Anemia Due to Revised International Prognostic Scoring System (IPSS-R) Very Low, Low, or Intermediate-Risk Myelodysplastic Syndrome (MDS) in Erythropoiesis-Stimulating Agent (ESA)-Naive Participants Who Are Non-Transfusion Dependent (NTD): The "ELEMENT-MDS" Trial - ClinicalTrials.gov (NCT05949684). Stand des Eintrags: 23.02.2024. [Zugriff: 04.03.2024]. URL: https://classic.ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT05949684	A1
8	NCT05005182	Mayo Clinic (2021): MC200805 NCI-2021-08519 (Registry Identifier: CTRP (Clinical Trial Reporting Program)) 20-013021 (Other Identifier: Mayo Clinic Institutional Review Board) - 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) - ClinicalTrials.gov (NCT05005182). Stand des Eintrags: 22.02.2024. [Zugriff: 04.03.2024]. URL: https://classic.ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT05005182	A1
9	NCT06113302	M.D. Anderson Cancer Center (2023): 2022-1080 NCI-2023-09312 (Other Identifier: NCI-CTRP Clinical Trials Registry) - A Pilot, Open-Label Study of Luspatercept for Patients With Lower Risk Myelodysplastic Syndromes (MDS) - ClinicalTrials.gov (NCT06113302). Stand des Eintrags: 29.11.2023. [Zugriff: 04.03.2024]. URL: https://classic.ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT06113302	A3
10	NCT04064060	Celgene (2019): ACE-536-LTFU-001 U1111-1235-8123	A3

Nr.	Studie	Titel	Ausschlussgrund
		(Registry Identifier: WHO) 2018-002915-93 (EudraCT Number) - 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 - ClinicalTrials.gov (NCT04064060). Stand des Eintrags: 15.02.2024. [Zugriff: 04.03.2024]. URL: https://classic.ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT04064060	
11	NCT05924100	Associazione Qol-one (2023): QOL-ONE Phoenix - Efficacy and Safety of Luspatercept for the Treatment of Anemia Due to Myelodysplastic Syndromes With del5q, Refractory/Resistant/Intolerant to Prior Treatments, Who Require Red Blood Cell Transfusions - ClinicalTrials.gov (NCT05924100). Stand des Eintrags: 29.06.2023. [Zugriff: 04.03.2024]. URL: https://classic.ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT05924100	A1
12	NCT06045689	Bristol-Myers Squibb (2023): CA056-1060 - A Phase 3b, Open-label Study Evaluating the Efficacy and Safety of Luspatercept (BMS-986346/ACE-536) Initiated at Maximum Approved Dose in LR-MDS With IPSS-R Very Low-, Low-, or Intermediate-risk Who Require RBC Transfusions (MAXILUS) - ClinicalTrials.gov (NCT06045689). Stand des Eintrags: 28.02.2024. [Zugriff: 04.03.2024]. URL: https://classic.ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT06045689	A3
13	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 - ClinicalTrials.gov (NCT05384691). Stand des Eintrags: 31.01.2024. [Zugriff: 04.03.2024]. URL: https://classic.ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT05384691	A1
14	NCT04539236	Mikkael Sekeres, MD (2020): 20201503 CASE2920 (Other Identifier: Case Comprehensive Cancer Center) - A Multicenter, Phase Ib/II Study That Combines Luspatercept and Lenalidomide (L2) in Lower-risk, Non-del(5q) MDS Patients - ClinicalTrials.gov (NCT04539236). Stand des Eintrags: 02.10.2023. [Zugriff: 04.03.2024]. URL: https://classic.ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT04539236	A3
15	NCT05181735	Groupe Francophone des Myelodysplasies (2021): COMBOLA 2021-000596-37 (EudraCT Number) - A Randomized Phase I/ II Multicenter Study Evaluating Combination of Luspatercept in LR-MDS Without RS Having Failed or Being Ineligible to ESA - ClinicalTrials.gov (NCT05181735). Stand des Eintrags: 03.01.2024. [Zugriff: 04.03.2024]. URL: https://classic.ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT05181735	A1

Nr.	Studie	Titel	Ausschlussgrund
16	NCT06006949	Peking Union Medical College Hospital (2023): Lus-2 - Roxadustat Combined With Luspatercept Versus Luspatercept Monotherapy in the Treatment of Refractory Myelodysplastic Syndrome With Ring Sideroblasts (MDS-RS): A Prospective Randomized Controlled Study - ClinicalTrials.gov (NCT06006949). Stand des Eintrags: 23.08.2023. [Zugriff: 04.03.2024]. URL: https://classic.ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT06006949	A2
17	NCT05568225	Forma Therapeutics, Inc. (2022): 4202-ONC-203 - A Phase 2 Open-Label Study to Evaluate Etavopivat for the Treatment of Anemia in Patients With Myelodysplastic Syndromes (MDS) - ClinicalTrials.gov (NCT05568225). Stand des Eintrags: 12.12.2023. [Zugriff: 04.03.2024]. URL: https://classic.ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT05568225	A2
18	NCT05732961	H. Lee Moffitt Cancer Center and 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) - ClinicalTrials.gov (NCT05732961). Stand des Eintrags: 25.01.2024. [Zugriff: 04.03.2024]. URL: https://classic.ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT05732961	A3
19	NCT05931718	Fondazione IRCCS Ca' Granda, Ospedale Maggiore Policlinico (2023): CYTOPAN - Evaluation of the Diagnostic/Therapeutic Course of Patients With Autoimmune Cytopenias (Autoimmune Hemolytic Anemia AIHA, Immune Thrombocytopenia ITP, Chronic Idiopathic/Autoimmune Neutropenia CIN/AIN) and Identification of Predictive and Prognostic Markers. - ClinicalTrials.gov (NCT05931718). Stand des Eintrags: 05.07.2023. [Zugriff: 04.03.2024]. URL: https://classic.ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT05931718	A1
20	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 - ClinicalTrials.gov (NCT05520749). Stand des Eintrags: 15.02.2023. [Zugriff: 04.03.2024]. URL: https://classic.ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT05520749	A3
21	NCT05891249	Bristol-Myers Squibb (2023): CA056-023 - A Phase 4 Study to Evaluate Safety and Effectiveness of Luspatercept (ACE-536) for the Treatment of Anemia Due to IPSS-R Very Low, Low, or Intermediate Risk Myelodysplastic Syndromes (MDS) With Ring Sideroblasts Who Require Red Blood Cell Transfusions in Subjects Who Have Had Unsatisfactory Response to or Are Ineligible to Erythropoietin Based	A1

Nr.	Studie	Titel	Ausschlussgrund
		Therapy and in Subjects With Transfusion Dependent Anemia Due to Beta-Thalassemia - ClinicalTrials.gov (NCT05891249). Stand des Eintrags: 28.02.2024. [Zugriff: 04.03.2024]. URL: https://classic.ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT05891249	
22	NCT02631070	Celgene (2015): ACE-536-MDS-001 2015-003454-41 (EudraCT Number) - 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. - ClinicalTrials.gov (NCT02631070). Stand des Eintrags: 17.12.2021. [Zugriff: 04.03.2024]. URL: https://classic.ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02631070	A3
23	NCT03900715	Celgene (2019): ACE-536-MDS-003 U1111-1224-6268 (Registry Identifier: WHO) - 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 - ClinicalTrials.gov (NCT03900715). Stand des Eintrags: 15.06.2023. [Zugriff: 04.03.2024]. URL: https://classic.ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03900715	A1
24	NCT02268383	Acceleron Pharma, Inc., a wholly-owned subsidiary of Merck & Co., Inc., Rahway, NJ USA (2014): A536-05 2014-001280-13 (EudraCT Number) - 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 - ClinicalTrials.gov (NCT02268383). Stand des Eintrags: 04.05.2021. [Zugriff: 04.03.2024]. URL: https://classic.ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02268383	A3

EU Clinical Trials Register

Nr.	Studie	Titel	Ausschlussgrund
1	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. - EU-CTR (2018-002915-93). [Zugriff: 04.03.2024]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-002915-93	A3
2	2020-	GWT-TUD GmbH (2021): LUSPLUS - A phase IIIb, open-	A3

Nr.	Studie	Titel	Ausschlussgrund
	004899-18	label, single arm study to evaluate the efficacy and safety of luspatercept in patients with lower-risk MDS and ring-sideroblastic phenotype (MDS-RS) - EU-CTR (2020-004899-18). [Zugriff: 04.03.2024]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-004899-18	
3	2021-001538-20	ASSOCIAZIONE QOL-ONE (2022): QOL-ONEPhoenix - Efficacy and Safety of Luspatercept for the Treatment of Anemia Due to Myelodysplastic Syndromes with del5q refractory/resistant/intolerant to Prior Treatments, Who Require Red Blood Cell Transfusion. - EU-CTR (2021-001538-20). [Zugriff: 04.03.2024]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-001538-20	A3
4	2014-001280-13	Accelaron 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 - EU-CTR (2014-001280-13). [Zugriff: 04.03.2024]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-001280-13	A3
5	2012-002523-14	Accelaron 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) - EU-CTR (2012-002523-14). [Zugriff: 04.03.2024]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-002523-14	A2
6	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 - EU-CTR (2015-003454-41). [Zugriff: 04.03.2024]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-003454-41	A3

ICTRP Search Portal der WHO

Nr.	Studie	Titel	Ausschlussgrund
1	NCT06113302	M.D. Anderson Cancer Center (2023): NCI-2023-09312 2022-1080 - A Pilot, Open-Label Study of Luspatercept for Patients With Lower Risk Myelodysplastic Syndromes (MDS) - WHO ICTRP (NCT06113302). Stand des Eintrags: 01.12.2023. [Zugriff: 04.03.2024]. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT06113302	A3
2	NCT06073860	Bristol-Myers Squibb (2023): CA056-005 - Reblozyl®	A1

Nr.	Studie	Titel	Ausschlussgrund
		(Luspatercept) Post-Marketing Surveillance in Korean Patients With Myelodysplastic Syndrome or Beta Thalassemia - WHO ICTRP (NCT06073860). Stand des Eintrags: 01.10.2023. [Zugriff: 04.03.2024]. URL: https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT06073860	
3	ChiCTR2300075883	The First Affiliated Hospital with Nanjing Medical University (9-19): - A phase 2 study to evaluate the efficacy and safety of luspatercept for the treatment of anemia due to myelodysplastic syndromes with SF3B1 mutation in transfusion-dependent patients failed to hypomethylating agents - WHO ICTRP (ChiCTR2300075883). Stand des Eintrags: 02.09.2023. [Zugriff: 04.03.2024]. URL: https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR2300075883	A1
4	NCT06045689	Bristol-Myers Squibb (2023): CA056-1060 - A Phase 3b, Open-label Study Evaluating the Efficacy and Safety of Luspatercept (BMS-986346/ACE-536) Initiated at Maximum Approved Dose in LR-MDS With IPSS-R Very Low-, Low-, or Intermediate-risk Who Require RBC Transfusions (MAXILUS) - WHO ICTRP (NCT06045689). Stand des Eintrags: 08.01.2024. [Zugriff: 04.03.2024]. URL: https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT06045689	A3
5	NCT06006949	Peking Union Medical College Hospital (2023): Lus-2 - Roxadustat Combined With Luspatercept Versus Luspatercept Monotherapy in the Treatment of Refractory Myelodysplastic Syndrome With Ring Sideroblasts (MDS-RS): A Prospective Randomized Controlled Study - WHO ICTRP (NCT06006949). Stand des Eintrags: 02.08.2023. [Zugriff: 04.03.2024]. URL: https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT06006949	A2
6	NCT05949684	Bristol-Myers Squibb (2023): CA056-025 2022-500430-29-00 - A Phase 3, Open-label, Randomized Study to Compare the Efficacy and Safety of Luspatercept (ACE-536) vs Epoetin Alfa for the Treatment of Anemia Due to Revised International Prognostic Scoring System (IPSS-R) Very Low, Low, or Intermediate-Risk Myelodysplastic Syndrome (MDS) in Erythropoiesis-Stimulating Agent (ESA)-Naive Participants Who Are Non-Transfusion Dependent (NTD): The "ELEMENT-MDS" Trial - WHO ICTRP (NCT05949684). Stand des Eintrags: 02.02.2024. [Zugriff: 04.03.2024]. URL: https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05949684	A1
7	NCT05925504	Institute of Hematology & Blood Diseases Hospital (2023): Lusp-MDS - Safety and Efficacy Study of the Tapering Dose of Luspatercept in Patients With Lower-risk Myelodysplastic Syndromes - WHO ICTRP (NCT05925504). Stand des Eintrags: 03.07.2023. [Zugriff: 04.03.2024]. URL: https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05925504	A3

Nr.	Studie	Titel	Ausschlussgrund
		04	
8	NCT05924100	Associazione Qol-one (2023): QOL-ONE Phoenix - Efficacy and Safety of Luspatercept for the Treatment of Anemia Due to Myelodysplastic Syndromes With del5q, Refractory/Resistant/Intolerant to Prior Treatments, Who Require Red Blood Cell Transfusions - WHO ICTRP (NCT05924100). Stand des Eintrags: 03.07.2023. [Zugriff: 04.03.2024]. URL: https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05924100	A1
9	NCT05931718	Fondazione IRCCS Ca' Granda, Ospedale Maggiore Policlinico (2023): CYTOPAN - Evaluation of the Diagnostic/Therapeutic Course of Patients With Autoimmune Cytopenias (Autoimmune Hemolytic Anemia AIHA, Immune Thrombocytopenia ITP, Chronic Idiopathic/Autoimmune Neutropenia CIN/AIN) and Identification of Predictive and Prognostic Markers. - WHO ICTRP (NCT05931718). Stand des Eintrags: 01.07.2023. [Zugriff: 04.03.2024]. URL: https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05931718	A1
10	NCT05891249	Bristol-Myers Squibb (2023): CA056-023 - A Phase 4 Study to Evaluate Safety and Effectiveness of Luspatercept (ACE-536) for the Treatment of Anemia Due to IPSS-R Very Low, Low, or Intermediate Risk Myelodysplastic SyndromeS (MDS) With Ring Sideroblasts Who Require Red Blood Cell Transfusions in Subjects Who Have Had Unsatisfactory Response to or Are Ineligible to Erythropoietin Based Therapy and in Subjects With Transfusion Dependent Anemia Due to Beta-Thalassemia - WHO ICTRP (NCT05891249). Stand des Eintrags: 01.11.2023. [Zugriff: 04.03.2024]. URL: https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05891249	A1
11	ChiCTR2300070683	The First Affiliated Hospital, College of Medicine, Zhejiang University (4-20): - Prospective, single arm, multicenter clinical study on the efficacy and safety of luspatercept combined with recombinant human erythropoietin in the treatment of low-risk myelodysplastic syndromes with anemia - WHO ICTRP (ChiCTR2300070683). Stand des Eintrags: 04.06.2023. [Zugriff: 04.03.2024]. URL: https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR2300070683	A3
12	CTRI/2023/03/050272	BRISTOL MYERS SQUIBB INDIA PRIVATE LIMITED (2023): CA056023 ,Amendment no 01 dated 02 Sep 2022 - A Phase IV study of luspatercept for the treatment of transfusion-dependent anemia associated with myelodysplastic syndromes (MDS) & beta-thalassemia (Beta-Thal) in India - WHO ICTRP (CTRI/2023/03/050272). Stand des Eintrags: 02.01.2024. [Zugriff: 04.03.2024]. URL: https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2023/03/050272	A1

Nr.	Studie	Titel	Ausschlussgrund
13	NCT05732961	H. Lee Moffitt Cancer Center and 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) - WHO ICTRP (NCT05732961). Stand des Eintrags: 05.02.2024. [Zugriff: 04.03.2024]. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05732961	A3
14	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 - WHO ICTRP (NCT05520749). Stand des Eintrags: 02.02.2023. [Zugriff: 04.03.2024]. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05520749	A3
15	LBCTR2019100218	Celgene Corporation (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 - WHO ICTRP (LBCTR2019100218). Stand des Eintrags: 02.01.2024. [Zugriff: 04.03.2024]. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=LBCTR2019100218	A3
16	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 - WHO ICTRP (NCT05384691). Stand des Eintrags: 01.02.2024. [Zugriff: 04.03.2024]. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05384691	A3
17	2021-001538-20	ASSOCIAZIONE QOL-ONE (2022): QOL-ONEPhoenix - Efficacy and Safety of Luspatercept for the Treatment of Anemia Due to Myelodysplastic Syndromes with del5q refractory/resistant/intolerant to Prior Treatments, Who Require Red Blood Cell Transfusion. - QOL-ONE Phoenix - WHO ICTRP (2021-001538-20). Stand des Eintrags: 02.08.2023. [Zugriff: 04.03.2024]. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2021-001538-20-IT	A3
18	NCT05181735	Groupe Francophone des Myelodysplasies (2021): COMBOLA 2021-000596-37 - A Randomized Phase I/ II Multicenter Study Evaluating Combination of Luspatercept in LR-MDS Without RS Having Failed or Being Ineligible to ESA - WHO ICTRP (NCT05181735). Stand des Eintrags: 01.01.2024. [Zugriff: 04.03.2024]. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05181735	A1

Nr.	Studie	Titel	Ausschlussgrund
19	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) - WHO ICTRP (NCT05181592). Stand des Eintrags: 02.10.2023. [Zugriff: 04.03.2024]. URL: https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05181592	A3
20	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) - WHO ICTRP (NCT04973280). Stand des Eintrags: 01.09.2022. [Zugriff: 04.03.2024]. URL: https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04973280	A1
21	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) - WHO ICTRP (2020-004899-18). Stand des Eintrags: 02.10.2023. [Zugriff: 04.03.2024]. URL: https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2020-004899-18-DE	A3
22	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 - WHO ICTRP (NCT04539236). Stand des Eintrags: 09.10.2023. [Zugriff: 04.03.2024]. URL: https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04539236	A3
23	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 - WHO ICTRP (NCT04477850). Stand des Eintrags: 02.10.2023. [Zugriff: 04.03.2024]. URL: https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04477850	A3
24	NL-OMON47664	Celgene Corporation (9-16): 2015-003454-41 NCT02631070 NL55975.028.16 - 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 / ACE-536-MDS-001 - WHO ICTRP (NL-OMON47664). Stand des Eintrags: 02.02.2024. [Zugriff: 04.03.2024]. URL: https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NL-	A3

Nr.	Studie	Titel	Ausschlussgrund
		OMON47664	
25	2018-002915-93	Celgene Corporation (2019): ACE-536-LTFU-001 2018-002915-93-SE - WHO ICTRP (2018-002915-93). Stand des Eintrags: 03.04.2019. [Zugriff: 04.03.2024]. URL: https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-002915-93-GR	A3
26	2018-002915-93	Celgene Corporation (2019): 2018-002915-93-SE ACE-536-LTFU-001 -WHO ICTRP (2018-002915-93). Stand des Eintrags: 03.06.2019. [Zugriff: 04.03.2024]. URL: https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-002915-93-FR	A3
27	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. - WHO ICTRP (2018-002915-93). Stand des Eintrags: 03.10.2023. [Zugriff: 04.03.2024]. URL: https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-002915-93-NL	A3
28	2018-002915-93	Celgene Corporation (2019): 2018-002915-93-DE 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. - WHO ICTRP (2018-002915-93). Stand des Eintrags: 02.02.2024. [Zugriff: 04.03.2024]. URL: https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-002915-93-SE	A3
29	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 - WHO ICTRP (NCT03900715). Stand des Eintrags: 02.06.2023. [Zugriff: 04.03.2024]. URL: https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03900715	A1
30	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. - WHO ICTRP (2018-002915-93). Stand des Eintrags: 02.02.2024. [Zugriff: 04.03.2024]. URL: https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-002915-93-DE	A3
31	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	A3

Nr.	Studie	Titel	Ausschlussgrund
		Require Red Blood Cell Transfusions - MEDALIST - WHO ICTRP (2015-003454-41). Stand des Eintrags: 05.01.2021. [Zugriff: 04.03.2024]. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-003454-41-DE	
32	NCT02631070	Celgene (2015): ACE-536-MDS-001 2015-003454-41 - 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. - WHO ICTRP (NCT02631070). Stand des Eintrags: 01.12.2020. [Zugriff: 04.03.2024]. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02631070	A3
33	DRKS000076 25	Acceleron Pharma, Inc. (2015): 2014-001280-13 NCT02268383 - 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 - WHO ICTRP (DRKS00007625). Stand des Eintrags: 02.01.2024. [Zugriff: 04.03.2024]. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=DRKS00007625	A3
34	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 - WHO ICTRP (2014-001280-13). Stand des Eintrags: 04.05.2020. [Zugriff: 04.03.2024]. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-001280-13-DE	A3
35	DRKS000045 31	Acceleron Pharma, Inc. (2013): NCT01749514 1704/01 2012-002523-14 - 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 - WHO ICTRP (DRKS00004531). Stand des Eintrags: 02.01.2024. [Zugriff: 04.03.2024]. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=DRKS00004531	A2
36	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) - WHO ICTRP (NCT01749514). Stand des Eintrags: 01.05.2021. [Zugriff: 04.03.2024]. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT01749514	A2
37	2012-002523-	Acceleron Pharma Inc. (2012): A536-03 - A Phase 2, Open-	A2

Nr.	Studie	Titel	Ausschlussgrund
	14	Label, Ascending Dose Study of ACE-536 for the Treatment of Anemia in Patients with Low or Intermediate-1 Risk Myelodysplastic Syndromes (MDS) - WHO ICTRP (2012-002523-14). Stand des Eintrags: 07.01.2019. [Zugriff: 04.03.2024]. URL: https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2012-002523-14-DE	

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 4.3.1.1.5 genannten Studie. Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-72 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 4-72 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Tabelle 4-72 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie COMMANDS

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2 b	Genauere Ziele, Fragestellung und Hypothesen	<p>Ziele und Fragestellung:</p> <ul style="list-style-type: none"> Untersuchung der Wirksamkeit von Luspatercept im Vergleich zu Epoetin alfa hinsichtlich des Erreichens einer Transfusionsfreiheit von 12 Wochen mit gleichzeitigem mittleren Anstieg der Hb-Werte um $\geq 1,5$ g/dl bei der Behandlung von erwachsenen Patient:innen mit transfusionsabhängiger Anämie aufgrund von MDS mit sehr niedrigem, niedrigem oder intermediärem Risiko, die keine vorausgegangene EPO-basierte Therapie erhalten haben. <p>Hypothesen</p> <ul style="list-style-type: none"> Nullhypothese: Der Anteil der Patient:innen, die eine Transfusionsfreiheit von 12 Wochen mit gleichzeitigem mittleren Anstieg der Hb-Werte um $\geq 1,5$ g/dl erreichen, ist unter Luspatercept nicht höher als unter Epoetin alfa. Alternativhypothese: Der Anteil der Patient:innen, die eine Transfusionsfreiheit von 12 Wochen mit gleichzeitigem mittleren Anstieg der Hb-Werte um $\geq 1,5$ g/dl erreichen, ist unter Luspatercept höher als unter Epoetin alfa.
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	<p>Design: RCT, aktiv-kontrolliert, Parallelgruppen, open-label</p> <p>Gruppenteilung: Randomisierung im Verhältnis 1:1 (Luspatercept + BSC: Epoetin alfa + BSC)</p> <p>Studienorganisation: Multizentrisch</p> <p>Phase: III</p>
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	<p>Amendment 1.0 (26.02.2019)</p> <ul style="list-style-type: none"> Ergänzung von weniger strengen Kriterien zum Ausschluss von Patient:innen mit vorheriger ESA-Behandlung: Bis zu 2 Dosen Epoetin alfa sind erlaubt. Überarbeitung der Definition zum „Nachweis eines klinischen Nutzens“ bei der Visite zur 24-Wochen-MDS-Bewertung. Die Bewertung eines klinischen Nutzens wurde auf eine Reduktion der Transfusionslast vereinfacht (um ≥ 2 EK-Einheiten innerhalb eines Zeitraums von 8 Wochen in den vorhergehenden 12 Wochen gegenüber Baseline). Ergänzung des Kriteriums, dass mindestens 25 % der Patient:innen einen sEPO-Spiegel > 200 U/l aufweisen müssen Klarstellung zur Datenerfassung und -bewertung von Transfusionen: Erforderliche, obligatorische Bestätigung der Patient:innen, ob sie Transfusionen

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>außerhalb der Studienzentren vor der Behandlung mit der Studienmedikation erhalten haben</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ergänzung von Empfehlungen zur Dosisverzögerung und -reduktion bei Verschlechterung von Zytopenien gemäß Anforderung der US-amerikanischen Arzneimittelzulassungsbehörde FDA (Food and Drug Administration) • Anpassung des Ausschlusskriteriums 1: Der Ausschluss von Patient:innen, die zuvor Granulozyten-Kolonie-stimulierende Faktoren (G-CSF) erhalten haben, wurde auf 8 Wochen vor der Randomisierung eingeschränkt. <p>Amendment 2.0 (01.08.2019)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ergänzung von zusätzlichen Kriterien für eine Dosismodifikation von Luspatercept gemäß Anforderung der FDA <p>Amendment 3.0 (23.02.2021)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Entfernung der Obergrenze für den Einschluss von Patient:innen mit RS (mindestens 40 %, aber nicht mehr als 60 % der randomisierten Patient:innen) • Ergänzung einer Gate-Keeping Methode, um den Fehler erster Art für die folgenden sekundären Endpunkte zu kontrollieren: <ul style="list-style-type: none"> ○ Erreichen eines HI-E (Hematologic Improvement-Erythroid) gemäß den IWG-Kriterien (modifiziert nach Cheson et al. 2016 [15]) (Woche 1-24) ○ Transfusionsfreiheit von 24 Wochen (Woche 1-24) ○ Transfusionsfreiheit von ≥ 12 Wochen (Woche 1-24) • Anpassung der Formulierung der Ziele und Endpunkte zu Pharmakokinetik (PK) und Anti-Drug-Antikörpern (ADA) • Entfernung der maximalen Gesamtdosis (168 mg) im Luspatercept-Arm gemäß Zulassung von Luspatercept • Anpassung des Ausschlusskriteriums: MDS/MPN-RS-T-Patient:innen waren zur Rekrutierung geeignet. • Ergänzung folgender Zeitfenster: Für die 42-Tage-Follow-Up-Visite (+3 Tage), für PK- und ADA-Probenentnahmen nach der Visite zur 24-Wochen-MDS-Bewertung (± 14 Tage) • Ergänzung von SARS-CoV-2 Tests <p>Amendment 4.0 (31.03.2022)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ergänzung einer Superiority-Interimsanalyse, um die negativen Auswirkungen der COVID-19 Pandemie

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>und der politischen Krise in Osteuropa auf die Rekrutierung von Studienteilnehmer:innen abzumildern</p> <ul style="list-style-type: none"> • Entfernung der Anforderung, dass mindestens 25 % der Patient:innen mit einem sEPO-Level von > 200 U/l in die Studie aufgenommen werden <p>Amendment 5.0 (24.08.2023)</p> <p>Amendment 5 wurde nach dem Datenschnitt der primären Analyse durchgeführt. Hierbei gab es keine relevanten Änderungen der Methodik der Studie.</p> <p>Änderungen zur Durchführung der COMMANDS Studie in Studienzentren in Russland:</p> <p>Die Rekrutierung neuer Patient:innen und die Aktivierung von Studienzentren in Russland wurde im Mai 2022 eingestellt.</p>
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<p>Einschlusskriterien</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Alter \geq 18 Jahre bei Unterzeichnung der Einverständniserklärung 2. Verständnis und freiwillige Unterzeichnung der Einverständniserklärung vor jeglichen studienbezogenen Untersuchungen/Prozeduren 3. Bereit und fähig den Visitenplan und andere Protokollanforderungen der Studie einzuhalten 4. Dokumentierte MDS-Diagnose gemäß WHO-Klassifikation 2016 mit sehr niedrigem, niedrigem oder intermediärem Risiko nach IPSS-R-Klassifikation und <ul style="list-style-type: none"> ○ < 5 % Blasten im Knochenmark 5. sEPO-Spiegel < 500 U/l 6. EK-Transfusionsabhängigkeit, definiert durch einen Transfusionsbedarf von 2-6 EK-Einheiten/8 Wochen, bestätigt über einen Zeitraum von mindestens 8 Wochen unmittelbar vor Randomisierung <ul style="list-style-type: none"> ○ Hb-Werte am Tag der oder innerhalb von 7 Tagen vor der EK-Transfusion von \leq 9 g/dl (5,6 mmol/l) mit Anämie-Symptomen (oder \leq 7 g/dl [4,3 mmol/l] ohne Anämie-Symptome), um die Transfusion im Sinne dieses Einschlusskriteriums zu zählen. EK-Transfusionen bei einem Hb-Wert > 9,0 g/dl (oder > 7 g/dl ohne Anämie-Symptome) und/oder EK-Transfusionen für elektive Operationen, Infektionen oder Blutungsereignisse wurden nicht als Transfusion im Sinne dieses Einschlusskriteriums berücksichtigt.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> ○ Hb-Wert nach der letzten EK-Transfusion vor Randomisierung von < 11,0 g/dl (6,8 mmol/l) (zentral oder lokal analysiert) <p>7. ECOG-Status von 0, 1 oder 2</p> <p>8. Frauen im gebärfähigen Alter waren definiert als geschlechtsreife Frauen, die (1) die erste Regelblutung hatten, (2) keine Hysterektomie oder bilaterale Oophorektomie hatten oder (3) noch nicht natürlicherweise postmenopausal (Amenorrhö nach vorangegangener Krebstherapie oder andere medizinische Gründe stellen keinen Ausschluss der Gebärfähigkeit dar) für mindestens 24 aufeinanderfolgende Monate waren (d. h. eine Menstruation innerhalb der vorhergehenden 24 Monate hatten). Frauen im gebärfähigen Alter müssen</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Zwei negative, ärztlich bestätigte Schwangerschaftstests vor Beginn der Studienmedikation vorweisen (außer der Screening-Schwangerschaftstest wurde innerhalb von 72 Stunden um den ersten Behandlungstag durchgeführt) und das Einverständnis geben, während der Studie und nach Behandlungsende weitere Schwangerschaftstests durchzuführen ○ Entweder vollständige Abstinenz von heterosexuellen Kontakten wahren (nur akzeptabel, wenn es dem präferierten und gewohnten Lebensstil entspricht; muss monatlich geprüft und nachgewiesen werden) oder der Anwendung einer hoch wirksamen Methode zur Kontrazeption (definiert als hormonelle Kontrazeption, Intrauterinpessar, Tubenligatur oder einen vasktomierten Partner) 5 Wochen vor Behandlungsbeginn, während der Behandlung mit der Studienmedikation (auch bei Dosisunterbrechungen) und für 12 Wochen nach Beendigung der Studienmedikation zustimmen und in der Lage sein diese ohne Unterbrechung anzuwenden <p>9. Männliche Probanden müssen einwilligen, während der Studienteilnahme, bei Dosisunterbrechungen und für mindestens 12 Wochen nach Abbruch der Studienmedikation entweder vollständige Abstinenz zu wahren (nur akzeptabel, wenn es dem präferierten und gewohnten Lebensstil entspricht; muss vor jeder Behandlung mit der Studienmedikation oder monatlich geprüft werden) oder bei Geschlechtsverkehr mit schwangeren Frauen oder Frauen im gebärfähigen Alter Kondome zu verwenden (definiert als Latexkondom oder Nicht-Latexkondom, jedoch</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>nicht aus natürlichen (tierischen) Membranen) – selbst nach erfolgreicher Vasektomie.</p> <p>Ausschlusskriterien</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Patient:innen mit folgenden Vortherapien: <ul style="list-style-type: none"> ○ ESA; Patient:innen können nach ärztlichem Ermessen randomisiert werden, wenn die Patient:innen nicht mehr als 2 Dosen Epoetin alfa erhalten haben (vorherige Behandlung mit Darbepoetin schließt die Teilnahme an der Studie aus). Die letzte Dosis Epoetin alfa muss ≥ 8 Wochen vor der Randomisierung gegeben worden sein. Eine Blutprobe zur Feststellung des sEPO-Spiegels (durch ein zentrales Labor) für die Stratifizierung muss innerhalb von 5 Tagen nach der Randomisierung entnommen werden, sofern nicht eine frühere Probe, die durch ein zentrales Labor analysiert wurde, einen sEPO-Spiegel von ≤ 500 U/l ergeben hat. ○ G-CSF, Granulozyten-Makrophagen-Kolonie-stimulierender Faktor (GM-CSF), innerhalb von 8 Wochen vor Randomisierung, sofern es nicht zur Behandlung einer febrilen Neutropenie eingesetzt wurde ○ Krankheitsmodifizierende Substanzen (z. B. Immunmodulatoren wie Lenalidomid); außer wenn die Patient:innen ≤ 1 Woche ≥ 8 Wochen vor Randomisierung behandelt wurden ○ Hypomethylierende Substanzen; Patient:innen können nach ärztlichem Ermessen randomisiert werden, wenn nicht mehr als 2 Dosen hypomethylierender Substanz verabreicht wurden und die letzte Dosis ≥ 8 Wochen vor Randomisierung gegeben wurde ○ Luspatercept oder Sotatercept (ACE-011) ○ Immunsuppressive Therapie für MDS ○ Transplantation hämatopoetischer Stammzellen 2. MDS del(5q) oder unklassifizierte MDS (MDS-U) gemäß WHO-Klassifikation 2016 3. Myelodysplastische/myeloproliferative Neoplasmen (MDS/MPN) gemäß WHO-Klassifikation 2016 (d. h. chronische myelomonozytäre Leukämie (CMML), atypische chronische myeloische Leukämie (aCML),

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>BCR-ABL12, juvenile myelomonozytäre Leukämie (JMML), unklassifizierte MDS/MPN)</p> <ol style="list-style-type: none"> 4. Sekundäre MDS, d. h. MDS, die durch eine chemische Verletzung oder Chemotherapie und/oder Bestrahlung einer anderen Erkrankung entstanden ist 5. Bekannte klinisch signifikante Anämie aufgrund von Eisen-, Vitamin B12- oder Folsäuremangel, oder autoimmuner oder erblich bedingter hämolytischer Anämie, oder Hypothyreose oder anderer bekannter klinisch signifikanter Blutungen oder Sequester. Medikamenteninduzierte Anämie (z. B. Mycophenolate). <ul style="list-style-type: none"> ○ Eisenmangel bestimmt durch sFerritin < 100 µg/l und weitere Untersuchungen, sofern klinisch indiziert (z. B. berechnete Transferrin-Sättigung [Eisen/Gesamteisenbindungskapazität ≤ 20 %] oder Knochenmarksfärbung für Eisen) 6. Bekannte Vorgeschichte einer AML-Diagnose 7. Verwendung der folgenden Substanzen innerhalb der 8 Wochen vor Randomisierung: <ul style="list-style-type: none"> ○ Zytotoxische Chemotherapie ○ Systemische Kortikosteroide, außer Patient:innen mit stabiler oder sinkender Dosis über mindestens 1 Woche vor Randomisierung zur Behandlung von anderen medizinischen Erkrankungen als MDS ○ Eisenchelattherapie, außer Patient:innen mit stabiler oder sinkender Dosis über mindestens 8 Wochen vor Randomisierung ○ Andere hämatopoetische Wachstumsfaktoren für Erythrozyten (z. B. Interleukin-3) ○ Androgene, sofern sie nicht zur Behandlung von Hypogonadismus verwendet werden ○ Hydroxyurea ○ Orale Retinoide (mit Ausnahme von topischen Retinoiden) ○ Arsentrioxid ○ Interferone und Interleukine ○ Prüfsubstanzen oder -geräte oder zugelassene Therapien für experimentelle Zwecke (falls die fünffache Halbwertszeit der vorherigen Prüfsubstanz 8 Wochen überschreitet, sollte die Zeit für den Ausschluss auf das fünffache

		<p>der Halbwertszeit der Prüfsubstanz verlängert werden)</p> <ol style="list-style-type: none"> 8. Unkontrollierte Hypertonie, definiert als wiederholte Erhöhungen des systolischen Blutdrucks ≥ 150 mm Hg und/oder diastolischen Blutdrucks ≥ 100 mm Hg trotz adäquater Behandlung 9. Patient:innen mit folgenden anormalen Laborbefunden: <ul style="list-style-type: none"> ○ Absolute Neutrophilenzahl (ANC) $< 500 /\mu\text{l}$ ($0,5 \times 10^9/\text{l}$) ○ Thrombozytenzahl $< 50.000/\mu\text{l}$ ($50 \times 10^9/\text{l}$) ○ Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate < 40 ml/min/1,73m² ○ Serum Aspartat-Aminotransferase (AST)/Serum-Glutamat-Oxalacetat-Transaminase (SGOT) oder Alanin-Aminotransferase (ALT)/Serum-Glutamat-Pyruvat-Transaminase (SGPT) $\geq 3,0$ x oberer Normalwert (upper limit of normal, ULN) ○ Gesamtbilirubin $\geq 2,0$ x ULN <ul style="list-style-type: none"> i. höhere Werte waren erlaubt, wenn diese einer aktiven Zerstörung der Erythrozytenvorläuferzellen im Knochenmark zuzuschreiben sein konnten (d. h. ineffektive Erythropoese) oder bei Vorliegen oder bekannter Vorgeschichte eines Gilbert-Syndroms 10. Vorgeschichte von malignen Erkrankungen, mit Ausnahme von MDS, außer Patient:innen waren für ≥ 5 Jahre krankheitsfrei. Patient:innen mit den folgenden Erkrankungen (in der Vorgeschichte/andauernd) waren erlaubt: <ul style="list-style-type: none"> ○ Basalzell- oder Plattenepithelkarzinom der Haut ○ Carcinoma in situ der Zervix ○ Carcinoma in situ der Brust ○ Zufälliger histologischer Befund eines Prostatakrebses (T1a oder T1b des TNM-Staging-Systems) 11. Große Operation innerhalb der 8 Wochen vor Randomisierung. Patient:innen müssen sich vollständig von jeglichen vorangegangenen Operationen vor Randomisierung erholt haben 12. Vorgeschichte eines Schlaganfalls (ischämischer, embolischer und hämorrhagischer Schlaganfall), einer transitorischen ischämischen Attacke, einer tiefen Venenthrombose, einer pulmonalen oder arteriellen Embolie, einer arteriellen Thrombose oder anderen venösen Thrombosen, innerhalb der 6 Monate vor Randomisierung (eine voraus-
--	--	---

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>gegangene Thrombophlebitis zählt nicht zu den Ausschlusskriterien)</p> <p>13. Neuauftretene Krampfanfälle oder schlecht kontrollierte Krampfanfälle innerhalb von 12 Wochen vor Randomisierung</p> <p>14. Myokardinfarkt, instabile Angina, akute dekompensierte Herzinsuffizienz oder New York Heart Association (NYHA) Klasse III-IV Herzinsuffizienz, oder unkontrollierte Arrhythmie, ärztlich festgestellt innerhalb von 6 Monaten vor Randomisierung. Patient:innen mit einer bekannten Ejektionsfraktion von < 35 %, bestätigt durch ein lokales EKG oder MUGA innerhalb der 6 Monate vor Randomisierung</p> <p>15. Unkontrollierte systemische Pilz-, bakterielle oder virale Infektion (definiert durch anhaltende Zeichen/Symptome der Infektion ohne Besserung trotz adäquater antibiotischer, antiviraler und/oder anderer Behandlung).</p> <p>16. Bekannte HIV-Infektion, bekannter Nachweis einer aktiven, infektiösen Hepatitis B und/oder bekannter Nachweis einer aktiven Hepatitis C. Lokale Untersuchung zur Bestätigung des HIV-, HBV- und HCV-Status sollte nicht länger als 4 Wochen vom Datum der Unterzeichnung der Einverständniserklärung entfernt liegen.</p> <p>17. Vorgeschichte einer schwerwiegenden allergischen oder anaphylaktischen Reaktion oder Hypersensitivität gegenüber rekombinanten Proteinen oder Hilfsstoffen von Luspatercept</p> <p>18. Vorgeschichte einer Hypersensitivität gegenüber der Wirk- oder Hilfsstoffe von Epoetin alfa</p> <p>19. Vorgeschichte einer Aplasie der roten Blutkörperchen (PRCA) und/oder Antikörper gegen Erythropoietin</p> <p>20. Schwangere oder stillende Frauen</p> <p>21. Patient:innen mit jeglicher bedeutender Einschränkung des Gesundheitszustands, Laborwertanomalie, psychiatrischer Erkrankung oder mit Einstufung als gefährdet gemäß lokalen Vorschriften (z. B. inhaftiert oder institutionalisiert), die die Teilnahme an der Studie verhindern würde</p> <p>22. Patient:innen mit jeglicher Erkrankung, einschließlich des Vorliegens von Laborwertanomalien, welche sie/ihn einem nicht akzeptablen Risiko aussetzen würde, sollte er/sie an der Studie teilnehmen</p> <p>23. Patient:innen mit jeglicher Erkrankung oder Begleitmedikation, die die Interpretierbarkeit der Studienergebnisse gefährden könnte</p> <p>24. Vorgeschichte einer aktiven SARS-CoV-2 Infektion innerhalb von 4 Wochen vor dem Screening, sofern die Patient:innen sich nicht adäquat von der COVID-19-Symptomatik und den damit verbundenen</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Komplikationen erholt haben, nach ärztlichem Ermessen und anschließender Diskussion mit dem Medical Monitor. Die Verwendung eines Lebendimpfstoffs für COVID-19 ist innerhalb der 4 Wochen vor Randomisierung verboten.
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	Orte der Studiendurchführung: 146 Zentren in 26 Ländern (Australien, Belgien, Deutschland, Frankreich, Griechenland, Israel, Italien, Japan, Kanada, Korea, Litauen, Niederlande, Österreich, Polen, Portugal, Russland, Schweden, Schweiz, Spanien, Taiwan, Tschechien, Türkei, Ukraine, Ungarn, Vereinigtes Königreich, Vereinigte Staaten)
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	Luspatercept + BSC Initialdosis: 1,0 mg/kg Körpergewicht s.c. Q3W (Verabreichung an Tag 1 jedes 21-Tage-Behandlungszyklus) Dosiserhöhung: schrittweise auf maximal 1,75 mg/kg Dosisreduktion: schrittweise auf minimal 0,45 mg/kg Epoetin alfa + BSC Initialdosis: 450 IU/kg Körpergewicht s.c. QW (Verabreichung an Tag 1 jedes 7-Tage-Behandlungszyklus) Dosiserhöhung: schrittweise auf maximal 1.050 IU/kg (oder 80.000 IU) Dosisreduktion: auf minimal 337,5 IU/kg BSC enthielt, war aber nicht beschränkt auf, die Behandlung mit Transfusionen, Antibiotika, Virostatika und/oder Antimykotika, sowie Nahrungsergänzungsmittel falls notwendig
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: <ul style="list-style-type: none"> • Transfusionsfreiheit von 12 Wochen mit gleichzeitigem mittlerem Anstieg der Hb-Werte um $\geq 1,5$ g/dl gegenüber Baseline (Woche 1-24) Sekundäre Endpunkte, die im Rahmen der hierarchischen Teststrategie berücksichtigt wurden: <ul style="list-style-type: none"> • Erreichen eines HI-E gemäß den IWG-Kriterien (modifiziert nach Cheson et al. 2006 [15]) über 8 Wochen (Woche 1-24) • Transfusionsfreiheit von 24 Wochen (Woche 1-24) • Transfusionsfreiheit von ≥ 12 Wochen (Woche 1-24) Weitere sekundäre Endpunkte: <ul style="list-style-type: none"> • Mittlere Änderung der Hb-Werte gegenüber Baseline über 24 Wochen (Woche 1-24) • Zeit bis zum Erreichen eines HI-E gemäß den IWG-Kriterien (modifiziert nach Cheson et al. 2006) (Woche 1-24)

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • Maximale Dauer einer Transfusionsfreiheit von ≥ 12 Wochen (Woche 1-EOT) • Zeit bis zum Erreichen der Transfusionsfreiheit von ≥ 12 Wochen (Woche 1-24) • Zeit bis zur ersten EK-Transfusion (Woche 1-EOT) • Transfusionslast (Woche 1-24) • Transfusionsfreiheit von ≥ 8 Wochen (Woche 1-24) • Transfusionsfreiheit von ≥ 24 Wochen (Woche 1-48) • Bewertung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemäß EORTC QLQ-C30 und FACT-An • Sicherheit bewertet anhand der Art, Häufigkeit und Schwere von unerwünschten Ereignissen (UE) sowie ihrem Zusammenhang mit Luspatercept bzw. Epoetin alfa • PK-Parameter • Anti-Drug-Antikörper • Progression in eine AML • Gesamtüberleben <p>Explorative Endpunkte:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Molekulare und zelluläre Marker im Knochenmark und/oder peripherem Blut (z. B. MDS-assoziierte molekulare Mutationen wie <i>SF3B1</i>) • Ressourcenverbrauch im Rahmen der Gesundheitsversorgung (z. B. durch Hospitalisierungen) • Gesundheitsbezogene Lebensqualität und Zufriedenheit mit der Therapie, gemessen anhand des QUALMS-P und des Treatment Satisfaction Survey • Verhältnis der Exposition zum Ansprechen • SARS-CoV-2 Serologie
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	<p>Amendment 1.0 (26.02.2019)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Änderung des primären Endpunkts von der Transfusionsfreiheit von 24 Wochen in Woche 1-24 zur Transfusionsfreiheit von 12 Wochen mit gleichzeitigem mittleren Anstieg der Hb-Werte um $\geq 1,5$ g/dl im Vergleich zu Baseline in Woche 1-24 • Ergänzung weiterer sekundärer Endpunkte, um den primären Endpunkt zu unterstützen: Transfusionsfreiheit von 24 Wochen (Woche 1-24) und mittlere Änderung der Hb-Werte über 24 Wochen (Woche 1-24)
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Für eine Fallzahl von insgesamt 350 Patient:innen (165 pro Behandlungsarm) wurde unter Annahme einer Ansprechrate von 36 % vs. 20 % für den primären Endpunkt im Luspatercept- bzw. Epoetin-Arm eine Power von 90 % für den Nachweis eines Unterschieds zwischen den Studienarmen berechnet (einseitiges Signifikanzniveau von 0,025).

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	<p>Eine Futility-Interimsanalyse des primären Endpunkts war für den Zeitpunkt geplant, zu dem etwa 105 Patient:innen die ersten 24 Wochen der Behandlung abgeschlossen oder die Behandlung zuvor abgebrochen hatten (entsprechend einer information fraction von 30 % für den primären Endpunkt). Der Schwellenwert für die Futility-Interimsanalyse (futility boundary) wurde anhand einer Lan-DeMets-Alpha-Spending-Function des O'Brien-Fleming-Typs basierend auf einem einseitigen Signifikanzniveau von 0,025 berechnet.</p> <p>Darüber hinaus wurde mit dem Protokollamendment 4.0 eine zweite Interimsanalyse zur Testung der Überlegenheit (Superiority-Interimsanalyse) von Luspatercept hinzugefügt, um die negativen Auswirkungen der COVID-19 Pandemie und der politischen Krise in Osteuropa auf die Rekrutierung von Studienteilnehmer:innen abzumildern. Die Durchführung der Superiority-Interimsanalyse war für den Zeitpunkt geplant, zu dem etwa 300 Patient:innen die ersten 24 Wochen der Behandlung abgeschlossen oder die Behandlung zuvor abgebrochen hatten (entsprechend einer information fraction von 85 % für den primären Endpunkt). Die ursprüngliche berechnete Power der Studie wurde durch die Ergänzung der Superiority-Interimsanalyse nicht beeinflusst und verblieb basierend auf 350 Patient:innen bei 90 %, wobei eine Lan-DeMets-Alpha-Spending-Function des O'Brien-Fleming-Typs zur Wahrung des einseitigen Signifikanzniveaus von insgesamt 0,025 verwendet wurde. Das Signifikanzniveau für die Superiority-Interimsanalyse wurde demnach auf 0,015 bestimmt und das Signifikanzniveau für die primäre Analyse sollte 0,021 betragen.</p>
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Zentrale Randomisierung mittels Integrated Response Technology (IRT)-System im Verhältnis 1:1 (Luspatercept: Epoetin alfa).
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	<p>Stratifizierung anhand der folgenden Faktoren:</p> <ul style="list-style-type: none"> • EK-Transfusionslast bezogen auf die letzten 8 Wochen vor Randomisierung <ul style="list-style-type: none"> ○ < 4 EK-Einheiten pro 8 Wochen ○ ≥ 4 EK-Einheiten pro 8 Wochen • RS-Status zu Baseline (mit RS+ definiert als Anteil der RS an den erythroiden Vorläuferzellen im Knochenmark von mindestens ≥ 15 %, unabhängig davon, ob eine <i>SF3B1</i>-Mutation vorliegt, oder ≥ 5 %, wenn eine <i>SF3B1</i>-Mutation vorliegt) <ul style="list-style-type: none"> ○ RS+ ○ RS- • sEPO-Spiegel zu Baseline <ul style="list-style-type: none"> ○ ≤ 200 U/l ○ > 200 U/l

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
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	Zentrale Randomisierung mittels IRT-Systems. Es wurde keine Verblindung vorgenommen.
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?	Zentrale Randomisierung mittels IRT-Systems.
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) Es wurde keine Verblindung vorgenommen. b) Es wurde keine Verblindung vorgenommen. c) Es wurde keine Verblindung vorgenommen.
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Nicht zutreffend.
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	<p>Analysepopulationen</p> <ul style="list-style-type: none"> • <u>Intention-to-Treat (ITT)-Population:</u> Diese Population umfasst alle randomisierten Patient:innen mit Gruppenzuteilung gemäß Randomisierung, unabhängig davon, welche Studienmedikation die Patient:innen tatsächlich erhalten haben. Die ITT-Population wurde für alle Analysen zur Wirksamkeit verwendet. • <u>Safety-Population:</u> 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. Die Safety-Population wurde für alle Analysen zu unerwünschten Ereignissen verwendet. • <u>HRQoL-Evaluable-Population:</u> Diese Population umfasst alle randomisierten Patient:innen, für die zu Baseline und zu mindestens einem Zeitpunkt nach Therapiebeginn eine Bewertung des jeweils betrachteten Fragebogens vorlag.

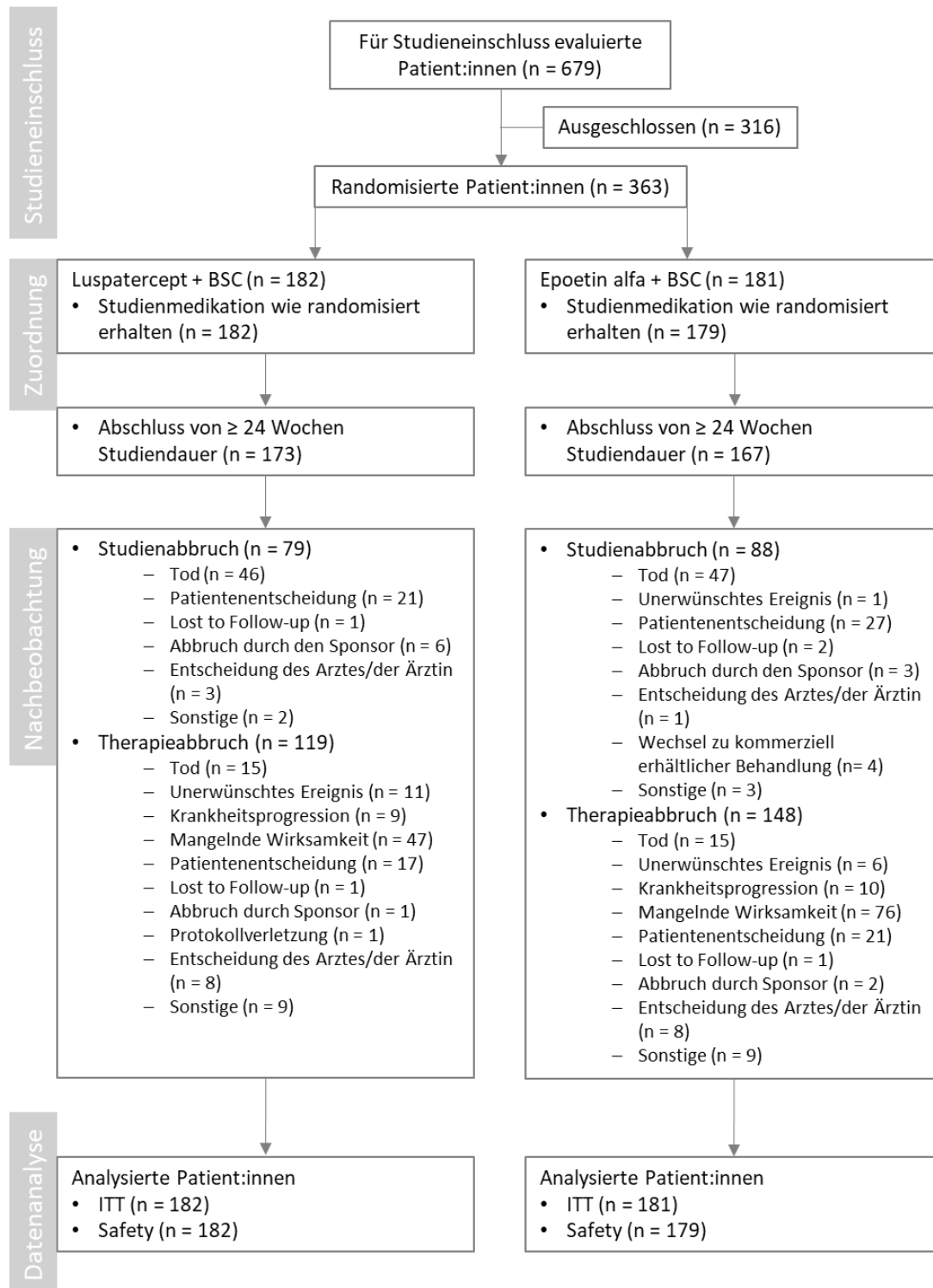
Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Die HRQoL-Evaluable-Population wurde für alle Analysen zu patientenberichteten Endpunkten (PRO) verwendet.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Pharmakokinetik (PK)-Population: Die Population umfasst alle Patient:innen, die mindestens eine Dosis Luspatercept erhalten haben und messbare Luspatercept-Serumkonzentrationen aufwiesen. Die PK-Population wurde für alle Analysen im Zusammenhang mit PK verwendet. <p>Analyse des primären Endpunkts:</p> <p>Der Anteil der Patient:innen, die den primären Endpunkt erreichten, wurde gemäß SAP anhand eines einseitigen Cochran-Mantel-Haenszel (CMH)-Tests mit Stratifizierung nach der EK-Transfusionslast zu Baseline, dem RS-Status zu Baseline und dem sEPO-Spiegel zu Baseline zwischen den Studienarmen verglichen. Die Stratifizierungsfaktoren wurden dabei nicht aus dem IRT sondern aus den CRF-Daten bestimmt.</p> <p>Darüber hinaus wurden die stratifizierte Risikodifferenz mit 95 %-KI und das stratifizierte Odds Ratio mit 95 %-KI berechnet.</p> <p>Analyse der sekundären Endpunkte</p> <p>Um das Signifikanzniveau auf Studienebene zu wahren, wurde ein Gatekeeping-Ansatz verwendet. Demnach wurden Signifikanztests für die sekundären Endpunkte nur durchgeführt, sofern sich für den primären Endpunkt ein signifikantes Ergebnis gezeigt hatte. Die bei dieser Teststrategie berücksichtigten sekundären Endpunkte wurden sequenziell in folgender Reihenfolge getestet, wobei ein Signifikanztest für den jeweils nächsten Endpunkt nur erfolgte, wenn sich bis dahin für alle Endpunkte signifikante Ergebnisse gezeigt hatten:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Erreichen eines HI-E gemäß den IWG-Kriterien über 8 Wochen (Woche 1-24) • Transfusionsfreiheit von 24 Wochen (Woche 1-24) • Transfusionsfreiheit von ≥ 12 Wochen (Woche 1-24) <p>Bei den weiteren sekundären Endpunkten kam kein Verfahren zur Kontrolle des Signifikanzniveaus auf Studienebene zur Anwendung.</p> <p>Kontinuierliche Endpunkte wurden anhand deskriptiver Statistiken ausgewertet. Kategorielle Endpunkte wurden anhand der absoluten Anzahl und der Prozentzahl der Patient:innen pro Kategorie ausgewertet; ggf. wurden zusätzlich die Risikodifferenz, das Odds Ratio und der CMH-Test berechnet. Für Ereigniszeitanalysen wurden die Kaplan-Meier-Methode sowie ein stratifizierter Log-Rank-Test und ein Cox-Regressionsmodell herangezogen.</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	Für den primären Endpunkt waren gemäß SAP Subgruppenanalysen auf Basis folgender Faktoren geplant: <ul style="list-style-type: none"> • Alter • Geschlecht • Abstammung • Transfusionslast zu Baseline • RS-Status zu Baseline • sEPO-Spiegel zu Baseline • WHO-Klassifikation der MDS (2016) zu Baseline • Zeit seit erstmaliger MDS-Diagnose zu Baseline • ECOG-Performance-Status zu Baseline • Risikogruppe gemäß IPSS-R zu Baseline • <i>SF3BI</i>-Mutationsstatus zu Baseline • Thrombozytenzahl zu Baseline
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. Epoetin alfa + BSC a) 182 Patient:innen vs. 181 Patient:innen b) 182 Patient:innen vs. 179 Patient:innen c) 182 Patient:innen vs. 181 Patient:innen
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	Siehe Abbildung 4-29
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Beginn der Rekrutierungsphase (Randomisierung des ersten Patienten bzw. der ersten Patientin): 04.02.2019 Ende der Rekrutierungsphase (Randomisierung des letzten Patienten bzw. der letzten Patientin): 29.09.2022 Voraussichtliches Studienende: Q4/2027
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Es handelt sich um eine laufende Studie. Die primäre Analyse der Studie wurde wie geplant durchgeführt, nachdem alle Patient:innen 24 Wochen der Behandlung abgeschlossen oder die Behandlung zuvor abgebrochen hatten (Datenschnitt der primären Analyse: 31.03.2023).

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Es werden weiterhin Patient:innen im Rahmen der Studie behandelt und (nach)beobachtet.
a: nach CONSORT 2010.		

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

COMMANDS



Ad hoc Datenschnitt vom 22.09.2023

BSC: Best Supportive Care; ITT: Intention to Treat

Abbildung 4-29: Patientenfluss in der Studie COMMANDS

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 4-73 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie COMMANDS

Studie: COMMANDS

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
Studienbericht	A
Studienprotokoll	B

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:

1.

für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

- ja** **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen

- ja** **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

2.

für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)

- ja** **unklar** **nein**

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** **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen**Patient:**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

In der Studie COMMANDS waren weder die Patient:innen noch die Prüfärzt:innen verblindet. A, B

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

In der Studie COMMANDS waren weder die Patient:innen noch die Prüfärzt:innen verblindet. A, B

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Insgesamt wird das Verzerrungspotential auf Studienebene aufgrund des offenen Studiendesigns als hoch eingestuft. Die Studie ist dennoch geeignet, um Ergebnisse mit hinreichender Aussagesicherheit für die Nutzenbewertung von Luspatercept zu liefern.

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 COMMANDS waren weder die Patient:innen noch die Prüfarzt:innen verblindet.
A, B

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

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:

In der Studie COMMANDS waren weder die Patient:innen noch die Prüfarzt:innen verblindet, sodass bereits auf Studienebene ein hohes Verzerrungspotenzial vorliegt. Ungeachtet dessen kann der Endpunkt Mortalität jedoch eindeutig und frei von subjektiver Beeinflussung bewertet werden, da der Eintritt des Todes ein objektives Kriterium darstellt. Insgesamt ergibt sich somit für den vorliegenden Endpunkt ein niedriges Verzerrungspotenzial.

Endpunkt: Morbidität – Transfusionsfreiheit**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

In der Studie COMMANDS waren weder die Patient:innen noch die Prüffärzt:innen verblindet.
A, B

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

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:

Insgesamt ergibt sich für den vorliegenden Endpunkt aufgrund der Tatsache, dass weder die Patient:innen noch die Prüffärzt:innen verblindet waren, ein hohes Verzerrungspotenzial. Ungeachtet dessen bieten die Ergebnisse eine hinreichende Aussagesicherheit für die Bewertung des Zusatznutzens von Luspatercept.

Endpunkt: Morbidität – Symptomatik gemäß EORTC QLQ-C30**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

In der Studie COMMANDS waren weder die Patient:innen noch die Prüfärzt:innen verblindet.
A, B

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Bei der Auswertung wurden alle randomisierten Patient:innen berücksichtigt, für die zu Baseline und zu mindestens einem Zeitpunkt nach Therapiebeginn eine Bewertung der Symptomatik vorliegt (HRQoL-Evaluable-Population). Hierin wird keine relevante Verletzung des ITT-Prinzips gesehen.
A, B

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

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:

In der Studie COMMANDS waren weder die Patient:innen noch die Prüfärzt:innen verblindet, sodass bereits auf Studienebene ein hohes Verzerrungspotenzial vorliegt. Da zudem die Aussagekraft der Ergebnisse des EORTC QLQ-C30 aufgrund geringer Rücklaufquoten als zu niedrig für die Nutzenbewertung betrachtet wird, werden die Ergebnisse zur Symptomatik gemäß EORTC QLQ-C30 nur ergänzend dargestellt.

Endpunkt: Lebensqualität – gemäß EORTC QLQ-C30**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

In der Studie COMMANDS waren weder die Patient:innen noch die Prüfärzt:innen verblindet.
A, B

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Bei der Auswertung wurden alle randomisierten Patient:innen berücksichtigt, für die zu Baseline und zu mindestens einem Zeitpunkt nach Therapiebeginn eine Bewertung der Lebensqualität vorliegt (HRQoL-Evaluable-Population). Hierin wird keine relevante Verletzung des ITT-Prinzips gesehen.
A, B

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

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:

In der Studie COMMANDS waren weder die Patient:innen noch die Prüfärzt:innen verblindet, sodass bereits auf Studienebene ein hohes Verzerrungspotenzial vorliegt. Da zudem die Aussagekraft der Ergebnisse des EORTC QLQ-C30 aufgrund geringer Rücklaufquoten als zu niedrig für die Nutzenbewertung betrachtet wird, werden die Ergebnisse zur Lebensqualität gemäß EORTC QLQ-C30 nur ergänzend dargestellt.

Endpunkt: Lebensqualität – gemäß FACT-An**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

In der Studie COMMANDS waren weder die Patient:innen noch die Prüfärzt:innen verblindet.
A, B

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Bei der Auswertung wurden alle randomisierten Patient:innen berücksichtigt, für die zu Baseline und zu mindestens einem Zeitpunkt nach Therapiebeginn eine Bewertung der Lebensqualität vorliegt (HRQoL-Evaluable-Population). Hierin wird keine relevante Verletzung des ITT-Prinzips gesehen.
A, B

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

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:

Insgesamt ergibt sich für den vorliegenden Endpunkt aufgrund der Tatsache, dass weder die Patient:innen noch die Prüfärzt:innen verblindet waren, sowie aufgrund sinkender Rücklaufquoten ein hohes Verzerrungspotenzial. Ungeachtet dessen bieten die Ergebnisse eine hinreichende Aussagesicherheit für die Bewertung des Zusatznutzens von Luspatercept.

Endpunkt: Sicherheit**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

In der Studie COMMANDS waren weder die Patient:innen noch die Prüfärzt:innen verblindet.
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 alle randomisierten Patient:innen ein, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben (Safety-Population). Da noch vor der ersten Dosis 2 randomisierte Patient:innen im Epoetin-Arm ihre Einwilligungserklärung zurückzogen, unterscheidet sich die Safety-Population zwar von der ITT-Population. Hierin wird jedoch keine relevante Verletzung des ITT-Prinzips gesehen.
A, B

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

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:

Insgesamt ergibt sich für den vorliegenden Endpunkt aufgrund der Tatsache, dass weder die Patient:innen noch die Prüfärzt:innen verblindet waren, ein hohes Verzerrungspotenzial. Ungeachtet dessen bieten die Ergebnisse eine hinreichende Aussagesicherheit für die Bewertung des Zusatznutzens von Luspatercept.

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: endpunkübergreifend; 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 Patienten 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-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.

- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten 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-Patienten (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-Patienten 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: Weitere Auswertungen

Auf den nachfolgenden Seiten finden sich weitere Auswertungen der Studie COMMANDS als Ausgabe der Statistik-Software. Diese Auswertungen umfassen (i) alle im Ergebnisteil nicht oder nicht vollständig dargestellten Zusatzanalysen und Subgruppenanalysen zur Gesamtpopulation sowie (ii) Analysen zur Teilpopulation der Patient:innen mit einem sEPO-Spiegel zu Baseline < 200 U/l für sämtliche Endpunkte (inkl. Subgruppenanalysen).

Inhalt

Ergänzende Auswertungen zur Gesamtpopulation	270
<i>Mortalität</i>	270
Subgruppenanalysen zum Gesamtüberleben.....	270
<i>Transfusionsfreiheit</i>	276
Subgruppenanalysen zur Transfusionsfreiheit	276
Ergänzende Kaplan-Meier-Kurven zur Dauer der Transfusionsfreiheit	281
Verlauf der Hb-Werte (bis Studienende)	283
<i>Symptomatik und Lebensqualität</i>	289
EORTC QLQ-C30	289
Rücklaufquoten	289
MMRM-Subgruppenanalysen.....	292
Line-Plots zum mittleren Verlauf (bis Studienende)	427
FACT-An	457
Rücklaufquoten	457
MMRM-Subgruppenanalysen.....	463
Line-Plots zum mittleren Verlauf (bis Studienende)	479
QUALMS-P	497
Rücklaufquoten	497
<i>Sicherheit</i>	498
Subgruppenanalysen zu den Gesamtraten der UE	498
UE auf Ebene der SOC und PT.....	522
UE von besonderem Interesse.....	615
Progression in eine AML	661
Hospitalisierungen	663
Auswertungen zu Patient:innen mit sEPO-Spiegel zu Baseline < 200 U/l	664
<i>Mortalität</i>	664
Todesfälle.....	664
Gesamtüberleben.....	665

Transfusionsfreiheit	673
Transfusionsfreiheit und Dauer der Transfusionsfreiheit.....	673
Veränderung und Verlauf der Hb-Werte.....	684
Transfusionsfreiheit mit gleichzeitigem Anstieg der Hb-Werte	687
Symptomatik und Lebensqualität	688
EORTC QLQ-C30	688
Rücklaufquoten	688
MMRM-Analysen.....	691
Line-Plots zum mittleren Verlauf	829
FACT-An	859
Rücklaufquoten	859
MMRM-Analysen.....	865
Line-Plots zum mittleren Verlauf	884
Sicherheit	902
Gesamtraten der UE.....	902
UE auf Ebene der SOC und PT.....	927
UE von besonderem Interesse	1004
Progression in eine AML	1050
Hospitalisierungen	1052
Sonstige Angaben	1053
Therapie- und Studienabbrüche	1053
Patientencharakteristika	1060
Therapiedauer.....	1067

Protocol: ACE-536-MDS-002

Page 1 of 6

Table 81.1
Summary of Overall Survival - Subgroup Analysis
All Study Subjects - New Cutoff
ITT Population

	Luspatercept N = 182			Epoetin Alfa N = 181			Luspatercept vs. Epoetin Alfa		
	N	Events n (%)	Kaplan Meier median (95% CI) (months)	N	Events n (%)	Kaplan Meier median (95% CI) (months)	Hazard ratio (95% CI) (a)	p-value (b)	Inter- -action (c)
AGE GROUP (YEARS)									
<= 64	27	4 (14.8)	N.A. (33.61, N.A.)	25	2 (8.0)	N.A.	1.810 (0.331, 9.897)	0.4870	0.5567
65 - 74	68	15 (22.1)	N.A. (35.25, N.A.)	66	15 (22.7)	42.35 (37.29, N.A.)	1.040 (0.508, 2.129)	0.9154	
>= 75	87	27 (31.0)	N.A. (33.94, N.A.)	90	30 (33.3)	42.81 (27.07, N.A.)	0.784 (0.465, 1.321)	0.3596	
GENDER									
MALE	109	35 (32.1)	N.A. (32.95, N.A.)	92	32 (34.8)	40.15 (27.07, N.A.)	0.921 (0.570, 1.488)	0.7360	0.6576
FEMALE	73	11 (15.1)	N.A.	89	15 (16.9)	46.65 (46.65, N.A.)	0.760 (0.348, 1.658)	0.4892	
RACE									
WHITE	146	42 (28.8)	N.A. (33.97, N.A.)	143	40 (28.0)	42.81 (37.29, N.A.)	1.023 (0.663, 1.579)	0.9184	0.3749
NON-WHITE	21	2 (9.5)	N.A.	25	4 (16.0)	N.A. (24.34, N.A.)	0.453 (0.082, 2.519)	0.3541	

Cut-off date: 22-Sep-2023

Overall survival is defined as the time between randomization and death of any cause.

(a) Hazard ratio from an unstratified Cox proportional hazard model.

(b) p-value from unstratified log-rank test.

(c) p-value for treatment*subgroup-factor interaction from an unstratified Cox proportional hazards model with treatment, subgroup factor, and treatment*subgroup-factor interaction as independent variables.

Program Source: /projects/bms214671/stats/market/mamds002_202309/prog/tables/rt-ef-osittallsubbh15-ebr1705.sas

07MAR2024:05:04:00

Protocol: ACE-536-MDS-002

Page 2 of 6

Table 81.1
Summary of Overall Survival - Subgroup Analysis
All Study Subjects - New Cutoff
ITT Population

	Luspatercept N = 182			Epoetin Alfa N = 181			Luspatercept vs. Epoetin Alfa		
	N	Events n (%)	Kaplan Meier median (95% CI) (months)	N	Events n (%)	Kaplan Meier median (95% CI) (months)	Hazard ratio (95% CI) (a)	p-value (b)	Inter- action (c)
BASELINE TRANSFUSION BURDEN (UNITS)									
< 4	118	28 (23.7)	N.A. (37.22, N.A.)	110	26 (23.6)	42.81 (40.15, N.A.)	0.968 (0.566, 1.655)	0.9057	0.8305
≥ 4	64	18 (28.1)	N.A. (30.26, N.A.)	71	21 (29.6)	N.A. (26.25, N.A.)	0.897 (0.477, 1.689)	0.7361	
RING SIDEROBLAST STATUS									
RS+	133	32 (24.1)	N.A. (37.22, N.A.)	130	29 (22.3)	42.81 (40.15, N.A.)	0.942 (0.569, 1.559)	0.8164	0.9375
RS-	49	14 (28.6)	N.A. (30.26, N.A.)	50	17 (34.0)	33.51 (25.82, N.A.)	0.908 (0.447, 1.845)	0.7887	
SERUM EPO (U/L)									
≤ 200	145	34 (23.4)	N.A. (37.22, N.A.)	144	33 (22.9)	46.65 (42.35, N.A.)	0.917 (0.568, 1.482)	0.7244	0.8091
> 200	37	12 (32.4)	33.94 (17.58, N.A.)	37	14 (37.8)	37.29 (26.25, N.A.)	0.981 (0.449, 2.144)	0.9610	

Cut-off date: 22-Sep-2023

Overall survival is defined as the time between randomization and death of any cause.

(a) Hazard ratio from an unstratified Cox proportional hazard model.

(b) p-value from unstratified log-rank test.

(c) p-value for treatment*subgroup-factor interaction from an unstratified Cox proportional hazards model with treatment, subgroup factor, and treatment*subgroup-factor interaction as independent variables.

Program Source: /projects/bms214671/stats/market/mamds002_202309/prog/tables/rt-ef-osittallsubbh15-ebr1705.sas

07MAR2024:05:04:00

Protocol: ACE-536-MDS-002

Page 3 of 6

Table 81.1
Summary of Overall Survival - Subgroup Analysis
All Study Subjects - New Cutoff
ITT Population

	Luspatercept N = 182			Epoetin Alfa N = 181			Luspatercept vs. Epoetin Alfa		
	N	Events n (%)	Kaplan Meier median (95% CI) (months)	N	Events n (%)	Kaplan Meier median (95% CI) (months)	Hazard ratio (95% CI) (a)	p-value (b)	Inter- -action (c)
MDS CLASSIFICATION WHO 2016 AT BASELINE									0.9013
MDS-MLD	50	15 (30.0)	33.94 (30.26, N.A.)	47	15 (31.9)	33.51 (25.82, N.A.)	0.986 (0.481, 2.020)	0.9685	
MDS-RS-MLD	127	31 (24.4)	N.A. (37.22, N.A.)	118	25 (21.2)	42.81 (40.15, N.A.)	1.037 (0.611, 1.759)	0.8930	
TIME SINCE ORIGINAL MDS DIAGNOSIS (YEARS)									0.7608
<= 1	103	26 (25.2)	N.A. (34.46, N.A.)	123	34 (27.6)	40.15 (33.51, N.A.)	0.851 (0.510, 1.420)	0.5373	
> 1 TO <= 2	26	8 (30.8)	33.94 (20.47, N.A.)	21	4 (19.0)	N.A. (18.27, N.A.)	1.596 (0.480, 5.308)	0.4412	
> 2 TO <= 5	31	8 (25.8)	N.A. (33.97, N.A.)	22	6 (27.3)	42.81 (26.25, N.A.)	0.756 (0.260, 2.192)	0.6050	
> 5	22	4 (18.2)	N.A. (27.73, N.A.)	15	3 (20.0)	46.65 (46.65, N.A.)	1.170 (0.256, 5.355)	0.8398	

Cut-off date: 22-Sep-2023

Overall survival is defined as the time between randomization and death of any cause.

(a) Hazard ratio from an unstratified Cox proportional hazard model.

(b) p-value from unstratified log-rank test.

(c) p-value for treatment*subgroup-factor interaction from an unstratified Cox proportional hazards model with treatment, subgroup factor, and treatment*subgroup-factor interaction as independent variables.

Program Source: /projects/bms214671/stats/market/mamds002_202309/prog/tables/rt-ef-osittallsubbh15-ebr1705.sas

07MAR2024:05:04:00

Protocol: ACE-536-MDS-002

Page 4 of 6

Table 81.1
Summary of Overall Survival - Subgroup Analysis
All Study Subjects - New Cutoff
ITT Population

	Luspatercept N = 182			Epoetin Alfa N = 181			Luspatercept vs. Epoetin Alfa		
	N	Events n (%)	Kaplan Meier median (95% CI) (months)	N	Events n (%)	Kaplan Meier median (95% CI) (months)	Hazard ratio (95% CI) (a)	p-value (b)	Inter- action (c)
ECOG PERFORMANCE									
0 OR 1	178	45 (25.3)	N.A. (35.25, N.A.)	164	40 (24.4)	42.81 (37.29, N.A.)	0.976 (0.637, 1.495)	0.9109	0.9992
2	4	1 (25.0)	N.A. (2.73, N.A.)	17	7 (41.2)	N.A. (6.37, N.A.)	0.683 (0.084, 5.590)	0.7209	
IPSS-R RISK CLASSIFICATION AT BASELINE									0.9908
VERY LOW	16	4 (25.0)	N.A. (19.94, N.A.)	17	4 (23.5)	N.A. (22.54, N.A.)	0.972 (0.238, 3.968)	0.9682	
LOW	130	29 (22.3)	N.A. (37.22, N.A.)	133	33 (24.8)	42.81 (40.15, N.A.)	0.876 (0.532, 1.445)	0.6035	
INTERMEDIATE	34	12 (35.3)	33.97 (24.67, N.A.)	29	9 (31.0)	37.29 (20.53, N.A.)	0.837 (0.351, 1.995)	0.6883	

Cut-off date: 22-Sep-2023

Overall survival is defined as the time between randomization and death of any cause.

(a) Hazard ratio from an unstratified Cox proportional hazard model.

(b) p-value from unstratified log-rank test.

(c) p-value for treatment*subgroup-factor interaction from an unstratified Cox proportional hazards model with treatment, subgroup factor, and treatment*subgroup-factor interaction as independent variables.

Program Source: /projects/bms214671/stats/market/mamds002_202309/prog/tables/rt-ef-osittallsubbh15-ebr1705.sas

07MAR2024:05:04:00

Protocol: ACE-536-MDS-002

Page 5 of 6

Table 81.1
Summary of Overall Survival - Subgroup Analysis
All Study Subjects - New Cutoff
ITT Population

	Luspatercept N = 182			Epoetin Alfa N = 181			Luspatercept vs. Epoetin Alfa		
	N	Events n (%)	Kaplan Meier median (95% CI) (months)	N	Events n (%)	Kaplan Meier median (95% CI) (months)	Hazard ratio (95% CI) (a)	p-value (b)	Inter- action (c)
SF3B1									
MUTATED	114	22 (19.3)	N.A.	101	19 (18.8)	N.A. (40.15, N.A.)	0.916 (0.495, 1.694)	0.7809	0.6760
NON-MUTATED	65	24 (36.9)	33.94 (21.65, N.A.)	72	27 (37.5)	34.23 (25.82, 46.65)	1.094 (0.631, 1.898)	0.7505	
PLATELET (10 ⁹ /L)									
< 100	26	10 (38.5)	33.94 (21.65, N.A.)	20	13 (65.0)	24.44 (11.10, 37.29)	0.622 (0.265, 1.457)	0.2698	0.5987
100 - 450	149	35 (23.5)	N.A.	148	34 (23.0)	N.A. (40.15, N.A.)	0.954 (0.594, 1.530)	0.8445	
> 450	6	1 (16.7)	N.A. (17.12, N.A.)	13	0	N.A.	N.E.	0.1266	

Cut-off date: 22-Sep-2023

Overall survival is defined as the time between randomization and death of any cause.

(a) Hazard ratio from an unstratified Cox proportional hazard model.

(b) p-value from unstratified log-rank test.

(c) p-value for treatment*subgroup-factor interaction from an unstratified Cox proportional hazards model with treatment, subgroup factor, and treatment*subgroup-factor interaction as independent variables.

Program Source: /projects/bms214671/stats/market/mamds002_202309/prog/tables/rt-ef-osittallsubbh15-ebr1705.sas

07MAR2024:05:04:00

Protocol: ACE-536-MDS-002

Page 6 of 6

Table 81.1
Summary of Overall Survival - Subgroup Analysis
All Study Subjects - New Cutoff
ITT Population

	Luspatercept N = 182			Epoetin Alfa N = 181			Luspatercept vs. Epoetin Alfa		
	N	Events n (%)	Kaplan Meier median (95% CI) (months)	N	Events n (%)	Kaplan Meier median (95% CI) (months)	Hazard ratio (95% CI) (a)	p-value (b)	Inter- action (c)
REGION									0.6911
NORTH AMERICA	14	3 (21.4)	N.A. (37.22, N.A.)	14	7 (50.0)	40.15 (25.40, N.A.)	0.518 (0.133, 2.017)	0.3343	
EUROPE	111	30 (27.0)	N.A. (33.97, N.A.)	108	29 (26.9)	46.65 (34.23, N.A.)	0.966 (0.579, 1.612)	0.8956	
ASIA	16	2 (12.5)	N.A.	23	3 (13.0)	N.A. (24.34, N.A.)	0.779 (0.126, 4.807)	0.7873	
REST OF WORLD	41	11 (26.8)	N.A. (23.36, N.A.)	36	8 (22.2)	42.81 (27.07, N.A.)	1.196 (0.480, 2.977)	0.7001	

Cut-off date: 22-Sep-2023

Overall survival is defined as the time between randomization and death of any cause.

(a) Hazard ratio from an unstratified Cox proportional hazard model.

(b) p-value from unstratified log-rank test.

(c) p-value for treatment*subgroup-factor interaction from an unstratified Cox proportional hazards model with treatment, subgroup factor, and treatment*subgroup-factor interaction as independent variables.

Program Source: /projects/bms214671/stats/market/mamds002_202309/prog/tables/rt-ef-osittallsubbh15-ebr1705.sas

07MAR2024:05:04:00

Protocol: ACE-536-MDS-002

Page 1 of 5

Table 85.1
RBC-TI >= 24 in Week 1-24 - Subgroup Analysis
All Study Subjects - New Cutoff
ITT Population

	Luspatercept (N=182)		Epoetin Alfa (N=181)		Luspatercept vs. Epoetin Alfa		
	N	Response n (%)	N	Response n (%)	Risk ratio (95% CI) [a]	p-value [a]	Q test [b]
AGE CATEGORIES (YEARS)							0.2719
<= 64	27	15 (55.6)	25	7 (28.0)	1.98 (0.97, 4.05)	0.0598	
65-74	68	32 (47.1)	66	16 (24.2)	1.94 (1.18, 3.19)	0.0087	
>= 75	87	40 (46.0)	90	33 (36.7)	1.25 (0.88, 1.79)	0.2108	
GENDER							0.5826
MALE	109	56 (51.4)	92	29 (31.5)	1.63 (1.15, 2.32)	0.0066	
FEMALE	73	31 (42.5)	89	27 (30.3)	1.40 (0.93, 2.12)	0.1103	
RACE							0.9551
WHITE	146	63 (43.2)	143	40 (28.0)	1.54 (1.12, 2.13)	0.0084	
NON-WHITE	21	14 (66.7)	25	11 (44.0)	1.52 (0.89, 2.59)	0.1285	
BASELINE TRANSFUSION BURDEN							0.4022
< 4 UNITS	118	71 (60.2)	110	47 (42.7)	1.41 (1.08, 1.83)	0.0103	
> 4 UNITS	64	16 (25.0)	71	9 (12.7)	1.97 (0.94, 4.15)	0.0734	

Cut-off date: 22-Sep-2023

Response is defined as the absence of transfusions for a consecutive period of at least 24 weeks

(a) Unadjusted Risk Ratio. CI and p-value are based on normal approximation.

(b) p-value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups calculated using the Cochran's Q test.

Program: ./primary/./pgm_code/./primary/rpt/pgm_code/rt-ef-ittallsubjrctiti24sgbh17.sas

29MAR2024:11:17:48

Protocol: ACE-536-MDS-002

Page 2 of 5

Table 85.1
RBC-TI >= 24 in Week 1-24 - Subgroup Analysis
All Study Subjects - New Cutoff
ITT Population

	Luspatercept (N=182)		Epoetin Alfa (N=181)		Luspatercept vs. Epoetin Alfa		
	N	Response n (%)	N	Response n (%)	Risk ratio (95% CI) [a]	p-value [a]	Q test [b]
RING SIDEROBLAST STATUS							
RS+	133	67 (50.4)	130	35 (26.9)	1.87 (1.35, 2.60)	0.0002	0.0251
RS-	49	20 (40.8)	50	21 (42.0)	0.97 (0.61, 1.55)	0.9049	
BASELINE SERUM EPO							
<= 200 U/L	145	79 (54.5)	144	55 (38.2)	1.43 (1.10, 1.84)	0.0064	0.0983
> 200 U/L	37	8 (21.6)	37	1 (2.7)	8.00 (1.05, 60.81)	0.0445	

Cut-off date: 22-Sep-2023

Response is defined as the absence of transfusions for a consecutive period of at least 24 weeks

(a) Unadjusted Risk Ratio. CI and p-value are based on normal approximation.

(b) p-value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups calculated using the Cochran's Q test.

Program: ./primary/./pgm_code/./primary/rpt/pgm_code/rt-ef-ittallsubjrctiti24sgbh17.sas

29MAR2024:11:17:48

Protocol: ACE-536-MDS-002

Page 3 of 5

Table 85.1
RBC-TI >= 24 in Week 1-24 - Subgroup Analysis
All Study Subjects - New Cutoff
ITT Population

	Luspatercept (N=182)		Epoetin Alfa (N=181)		Luspatercept vs. Epoetin Alfa		
	N	Response n (%)	N	Response n (%)	Risk ratio (95% CI) [a]	p-value [a]	Q test [b]
MDS WHO CLASSIFICATION AT BASELINE							
MDS-MLD	50	20 (40.0)	47	19 (40.4)	0.99 (0.61, 1.61)	0.9659	0.0412
MDS-RS-MLD	127	65 (51.2)	118	33 (28.0)	1.83 (1.31, 2.56)	0.0004	
TIME SINCE INITIAL DIAGNOSIS AT BASELINE							
<= 1 YEARS	103	53 (51.5)	123	38 (30.9)	1.67 (1.20, 2.30)	0.0020	0.2021
> 1 to 2 YEARS	26	12 (46.2)	21	6 (28.6)	1.62 (0.73, 3.57)	0.2362	
> 2 to 5 YEARS	31	15 (48.4)	22	5 (22.7)	2.13 (0.91, 4.99)	0.0821	
> 5 YEARS	22	7 (31.8)	15	7 (46.7)	0.68 (0.30, 1.54)	0.3580	
ECOG PERFORMANCE STATUS AT BASELINE							
0 or 1	178	86 (48.3)	164	50 (30.5)	1.58 (1.20, 2.09)	0.0011	0.3901
2	4	1 (25.0)	17	6 (35.3)	0.71 (0.12, 4.35)	0.7097	

Cut-off date: 22-Sep-2023

Response is defined as the absence of transfusions for a consecutive period of at least 24 weeks

(a) Unadjusted Risk Ratio. CI and p-value are based on normal approximation.

(b) p-value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups calculated using the Cochran's Q test.

Program: ./primary/./pgm_code/./primary/rpt/pgm_code/rt-ef-ittallsubjrbctiti24sgbh17.sas

29MAR2024:11:17:48

Protocol: ACE-536-MDS-002

Page 4 of 5

Table 85.1
RBC-TI >= 24 in Week 1-24 - Subgroup Analysis
All Study Subjects - New Cutoff
ITT Population

	Luspatercept (N=182)		Epoetin Alfa (N=181)		Luspatercept vs. Epoetin Alfa		
	N	Response n (%)	N	Response n (%)	Risk ratio (95% CI) [a]	p-value [a]	Q test [b]
BASELINE IPSS-R RISK							0.3923
VERY LOW	16	11 (68.8)	17	8 (47.1)	1.46 (0.80, 2.67)	0.2177	
LOW	130	61 (46.9)	133	43 (32.3)	1.45 (1.07, 1.97)	0.0172	
INTERMEDIATE	34	14 (41.2)	29	4 (13.8)	2.99 (1.10, 8.07)	0.0311	
SF3B1							0.1373
MUTATED	114	61 (53.5)	101	29 (28.7)	1.86 (1.31, 2.65)	0.0005	
NON-MUTATED	65	25 (38.5)	72	23 (31.9)	1.20 (0.76, 1.90)	0.4252	
BASELINE PLATELETS							0.7210
< 100 10 ⁹ /L	26	11 (42.3)	20	4 (20.0)	2.12 (0.79, 5.66)	0.1359	
100 to 450 10 ⁹ /L	149	74 (49.7)	148	50 (33.8)	1.47 (1.11, 1.94)	0.0065	
> 450 10 ⁹ /L	6	2 (33.3)	13	2 (15.4)	2.17 (0.39, 11.92)	0.3740	

Cut-off date: 22-Sep-2023

Response is defined as the absence of transfusions for a consecutive period of at least 24 weeks

(a) Unadjusted Risk Ratio. CI and p-value are based on normal approximation.

(b) p-value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups calculated using the Cochran's Q test.

Program: ./primary/./pgm_code/./primary/rpt/pgm_code/rt-ef-ittallsubjrbctiti24sgbh17.sas

29MAR2024:11:17:48

Protocol: ACE-536-MDS-002

Page 5 of 5

Table 85.1
RBC-TI >= 24 in Week 1-24 - Subgroup Analysis
All Study Subjects - New Cutoff
ITT Population

	Luspatercept (N=182)		Epoetin Alfa (N=181)		Luspatercept vs. Epoetin Alfa		
	N	Response n (%)	N	Response n (%)	Risk ratio (95% CI) [a]	p-value [a]	Q test [b]
REGION							0.6682
NORTH AMERICA	14	9 (64.3)	14	3 (21.4)	3.00 (1.02, 8.80)	0.0454	
EUROPE	111	51 (45.9)	108	33 (30.6)	1.50 (1.06, 2.13)	0.0218	
ASIA	16	11 (68.8)	23	10 (43.5)	1.58 (0.89, 2.80)	0.1159	
REST OF WORLD	41	16 (39.0)	36	10 (27.8)	1.40 (0.73, 2.69)	0.3061	

Cut-off date: 22-Sep-2023

Response is defined as the absence of transfusions for a consecutive period of at least 24 weeks

(a) Unadjusted Risk Ratio. CI and p-value are based on normal approximation.

(b) p-value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups calculated using the Cochran's Q test.

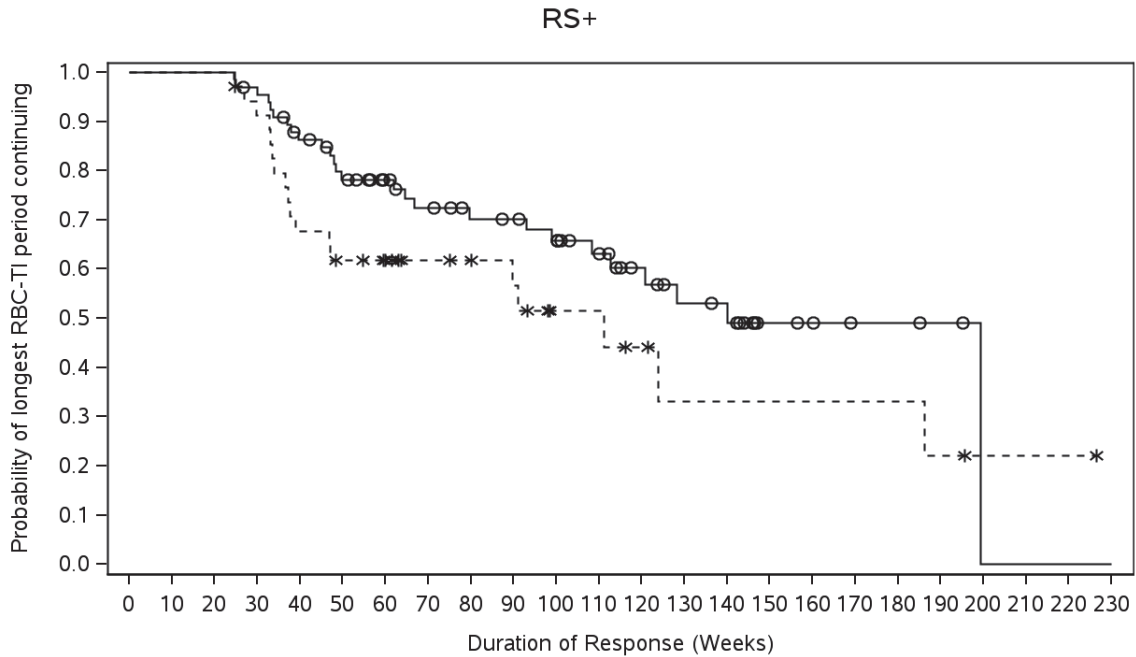
Program: ./primary/./pgm_code/./primary/rpt/pgm_code/rt-ef-ittallsubjrbcctiti24sgbh17.sas

29MAR2024:11:17:48

Protocol: ACE-536-MDS-002

Page 1 of 2

Figure 19.1:
KM Plot of Duration of RBC-TI \geq 24 weeks by RS status - All Study Subjects - New Cutoff - ITT Population



Number of Subjects at Risk

Luspatercept

67 67 67 64 55 48 42 37 33 32 29 24 18 14 13 6 5 3 3 2 0 0 0 0

Epoetin Alfa

35 35 35 31 23 20 18 14 13 11 7 7 5 3 3 3 3 3 3 2 1 1 1 0

—○— Luspatercept (events: 26/67), median and 95% CI: 140.1 (108.3, N.A.)

--*-- Epoetin Alfa (events: 18/35), median and 95% CI: 111.1 (39.0, 186.1)

Luspatercept vs. Epoetin Alfa - hazard ratio and 95% CI: 0.60 (0.33, 1.10); pvalue: 0.0978

Cut-off date: 22-Sep-2023.

Duration of response is defined as the longest RBC-TI period after first dose date through EOT visit.

(a) This analysis includes only subjects who achieved RBC-TI \geq 24 response in Weeks 1-24.

(b) Hazard ratio calculated by an unstratified Cox proportional hazard model.

(c) p-value from an unstratified log-rank test.

Program Source: /projects/bms214671/stats/market/mamds002_202309/prog/figures

Program Name: rg-ef-ittdurrbcti24-ebr1705.sas

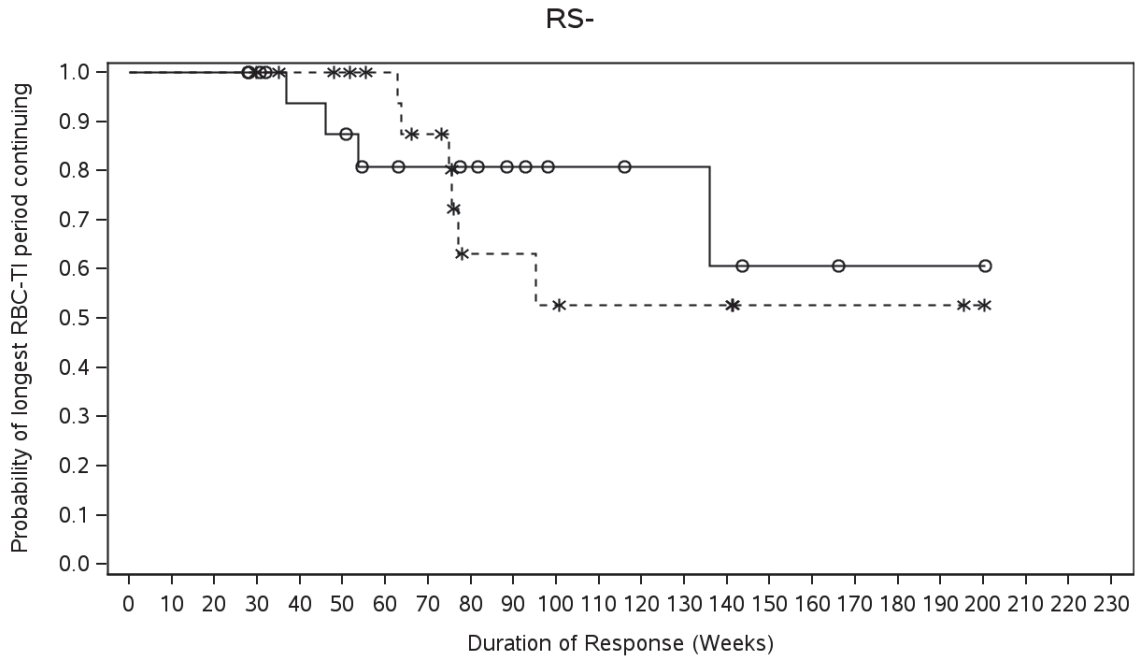
04MAR2024:23:37:45

Protocol: ACE-536-MDS-002

Page 2 of 2

Figure 19.1:

KM Plot of Duration of RBC-TI \geq 24 weeks by RS status - All Study Subjects - New Cutoff - ITT Population



Number of Subjects at Risk

Luspatercept

20 20 20 18 15 14 11 10 9 7 5 5 4 4 3 2 2 1 1 1 1 0 0 0

Epoetin Alfa

21 21 21 20 19 18 16 13 6 6 5 4 4 4 4 2 2 2 2 2 1 0 0 0

—○— Luspatercept (events: 4/20), median and 95% CI: N.A. (135.9, N.A.)

--*-- Epoetin Alfa (events: 6/21), median and 95% CI: N.A. (75.6, N.A.)

Luspatercept vs. Epoetin Alfa - hazard ratio and 95% CI: 0.77 (0.21, 2.73); pvalue: 0.6794

Cut-off date: 22-Sep-2023.

Duration of response is defined as the longest RBC-TI period after first dose date through EOT visit.

(a) This analysis includes only subjects who achieved RBC-TI \geq 24 response in Weeks 1-24.

(b) Hazard ratio calculated by an unstratified Cox proportional hazard model.

(c) p-value from an unstratified log-rank test.

Program Source: /projects/bms214671/stats/market/mamds002_202309/prog/figures

Program Name: rg-ef-ittdurrbcti24-ebr1705.sas

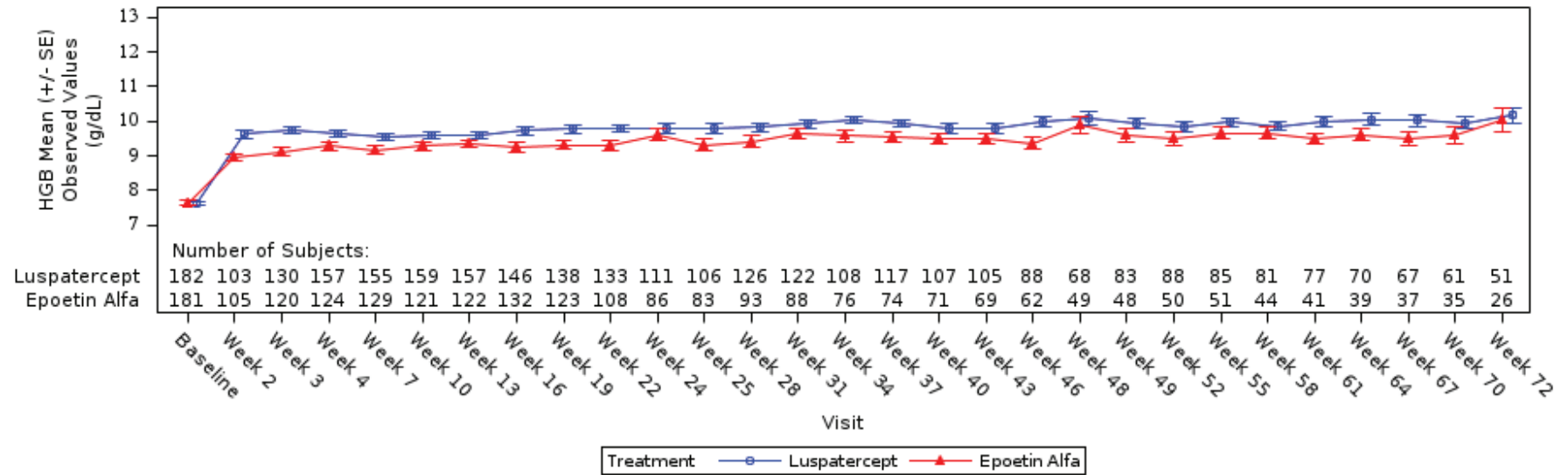
04MAR2024:23:37:45

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Protocol: ACE-536-MDS-002

Page 1 of 2

Figure 17.1:
Line Plot of Mean Hemoglobin Over Time - All Study Subjects - New Cutoff - ITT Population



Cut-off date: 22-Sep-2023

Standardized scores are presented. SE = Standard error.

Only central laboratory results are included.

Program Source: /projects/bms214671/stats/market/mamds002_202309/prog/figures

Program Name: rg-ef-ittallsubjmh-ebr1705.sas

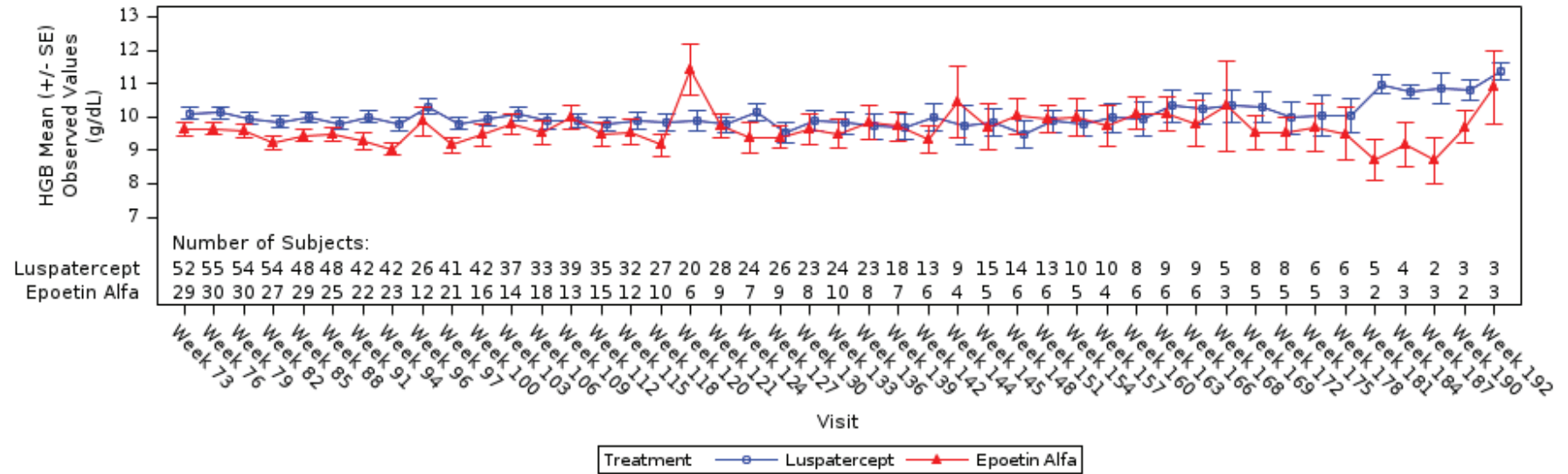
04MAR2024:23:36:01

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Protocol: ACE-536-MDS-002

Page 2 of 2

Figure 17.1:
Line Plot of Mean Hemoglobin Over Time - All Study Subjects - New Cutoff - ITT Population



Cut-off date: 22-Sep-2023

Standardized scores are presented. SE = Standard error.

Only central laboratory results are included.

Program Source: /projects/bms214671/stats/market/mamds002_202309/prog/figures

Program Name: rg-ef-ittallsubjmh-ebr1705.sas

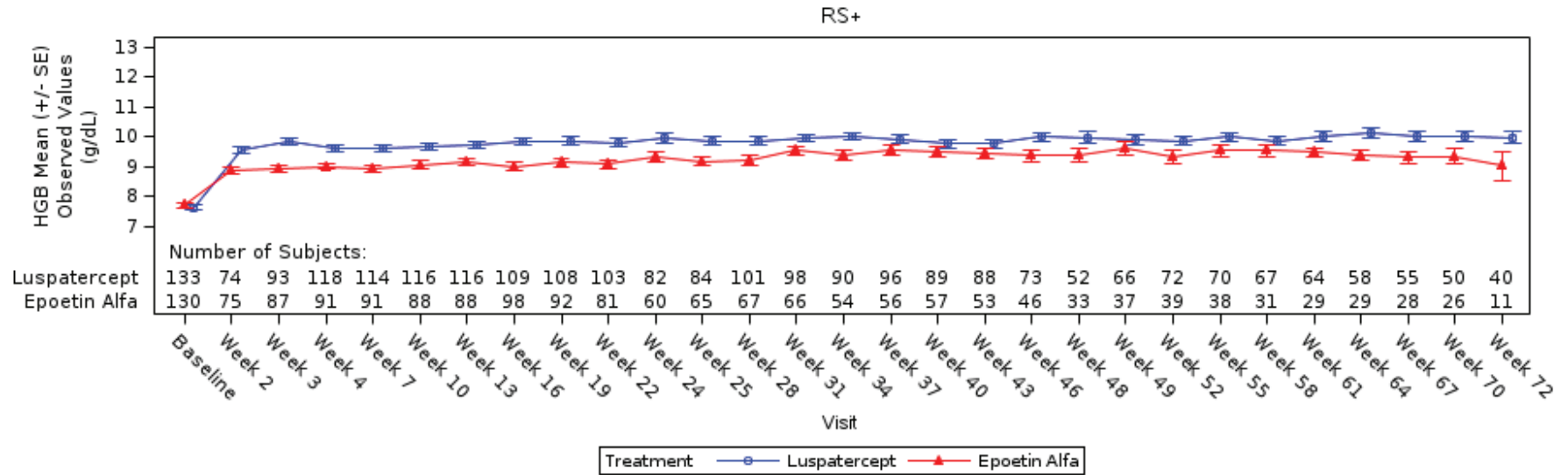
04MAR2024:23:36:01

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Protocol: ACE-536-MDS-002

Page 1 of 4

Figure 22.1:
Line Plot of Mean Hemoglobin Over Time by RS Status - All Study Subjects - New Cutoff - ITT Population



Cut-off date: 22-Sep-2023

Standardized scores are presented. SE = Standard error.

Only central laboratory results are included.

Program Source: /projects/bms214671/stats/mamds002_202309/prog/figures

Program Name: rg-ef-ittallsubjmhbl-b19-ebr1705.sas

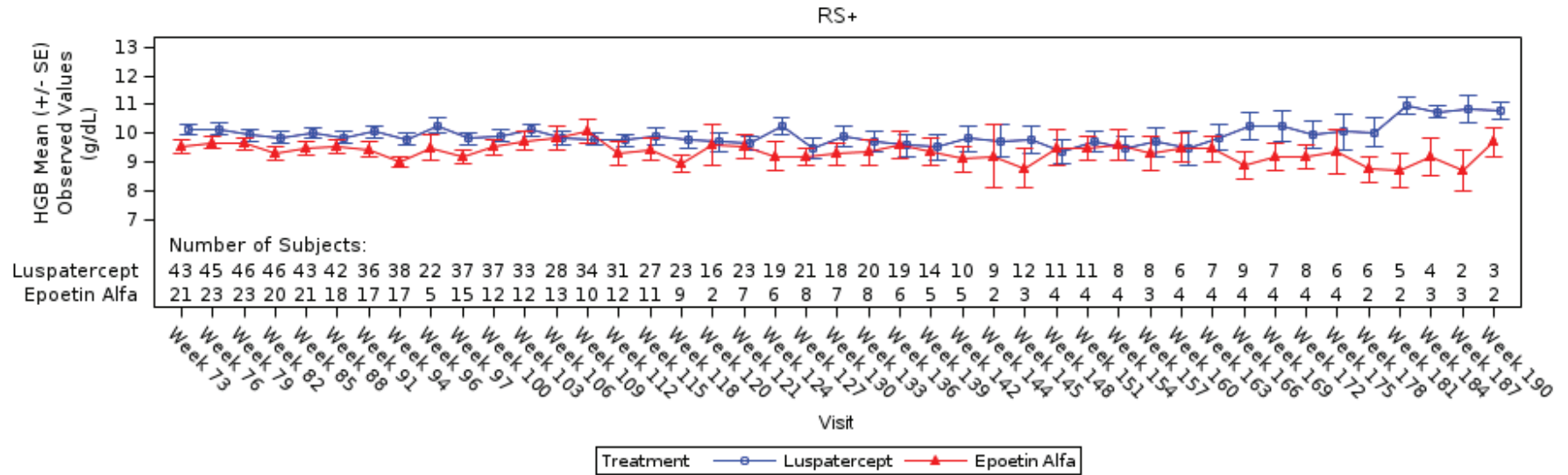
26MAR2024:04:41:20

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Protocol: ACE-536-MDS-002

Page 2 of 4

Figure 22.1:
Line Plot of Mean Hemoglobin Over Time by RS Status - All Study Subjects - New Cutoff - ITT Population



Cut-off date: 22-Sep-2023

Standardized scores are presented. SE = Standard error.

Only central laboratory results are included.

Program Source: /projects/bms214671/stats/market/mamds002_202309/prog/figures

Program Name: rg-ef-ittallsubjmhbl-b19-ebr1705.sas

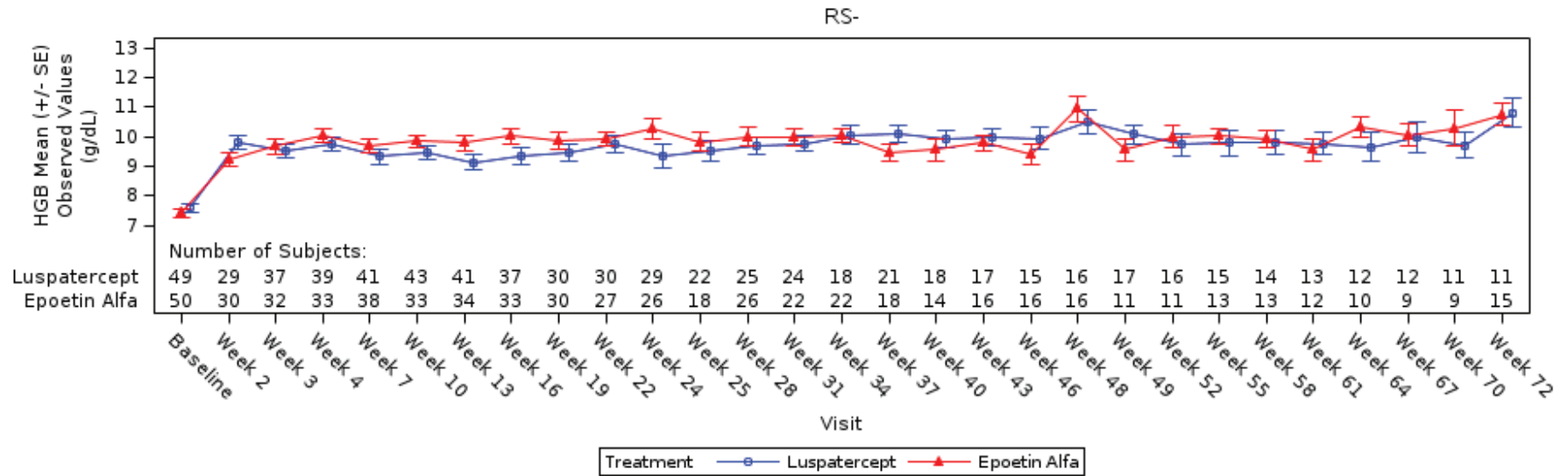
26MAR2024:04:41:20

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Protocol: ACE-536-MDS-002

Page 3 of 4

Figure 22.1:
Line Plot of Mean Hemoglobin Over Time by RS Status - All Study Subjects - New Cutoff - ITT Population



Cut-off date: 22-Sep-2023

Standardized scores are presented. SE = Standard error.

Only central laboratory results are included.

Program Source: /projects/bms214671/stats/mamds002_202309/prog/figures

Program Name: rg-ef-ittallsubjmhbl-b19-ebr1705.sas

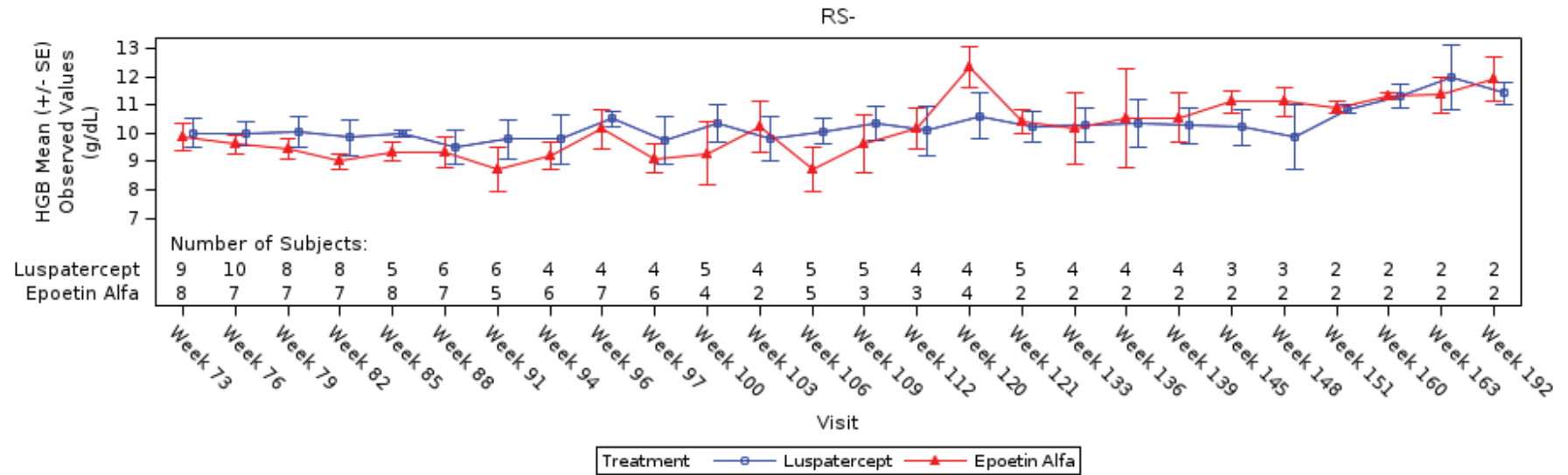
26MAR2024:04:41:20

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Protocol: ACE-536-MDS-002

Page 4 of 4

Figure 22.1:
Line Plot of Mean Hemoglobin Over Time by RS Status - All Study Subjects - New Cutoff - ITT Population



Cut-off date: 22-Sep-2023

Standardized scores are presented. SE = Standard error.

Only central laboratory results are included.

Program Source: /projects/bms214671/stats/mamds002_202309/prog/figures

Program Name: rg-ef-ittallsubjmhbl-b19-ebr1705.sas

26MAR2024:04:41:20

Protocol: ACE-536-MDS-002

Page 1 of 3

Table 56.1
 EORTC QLQ-C30: Available Data Rate and Completion Rate by Visit
 With the Numerators Based on the Availability of Non-Missing Scores for Analysis
 All Study Subjects
 ITT Population

Parameter	Available Data Rate			Completion Rate		
	Luspatercept	Epoetin Alfa	Total	Luspatercept	Epoetin Alfa	Total
BASELINE	174/182 (95.6%)	172/181 (95.0%)	346/363 (95.3%)	174/182 (95.6%)	172/181 (95.0%)	346/363 (95.3%)
W7D1	139/182 (76.4%)	129/181 (71.3%)	268/363 (73.8%)	139/179 (77.7%)	129/165 (78.2%)	268/344 (77.9%)
W13D1	132/182 (72.5%)	124/181 (68.5%)	256/363 (70.5%)	132/171 (77.2%)	124/156 (79.5%)	256/327 (78.3%)
W19D1	126/182 (69.2%)	118/181 (65.2%)	244/363 (67.2%)	126/160 (78.8%)	118/151 (78.1%)	244/311 (78.5%)
D169	127/182 (69.8%)	115/181 (63.5%)	242/363 (66.7%)	127/165 (77.0%)	115/143 (80.4%)	242/308 (78.6%)
W25D1	124/182 (68.1%)	96/181 (53.0%)	220/363 (60.6%)	124/153 (81.0%)	96/131 (73.3%)	220/284 (77.5%)
W31D1	101/182 (55.5%)	78/181 (43.1%)	179/363 (49.3%)	101/129 (78.3%)	78/ 95 (82.1%)	179/224 (79.9%)
W37D1	88/182 (48.4%)	73/181 (40.3%)	161/363 (44.4%)	88/114 (77.2%)	73/ 82 (89.0%)	161/196 (82.1%)
W43D1	82/182 (45.1%)	62/181 (34.3%)	144/363 (39.7%)	82/101 (81.2%)	62/ 76 (81.6%)	144/177 (81.4%)
D337	82/182 (45.1%)	55/181 (30.4%)	137/363 (37.7%)	82/102 (80.4%)	55/ 75 (73.3%)	137/177 (77.4%)
W49D1	79/182 (43.4%)	48/181 (26.5%)	127/363 (35.0%)	79/ 94 (84.0%)	48/ 64 (75.0%)	127/158 (80.4%)
W55D1	69/182 (37.9%)	35/181 (19.3%)	104/363 (28.7%)	69/ 82 (84.1%)	35/ 51 (68.6%)	104/133 (78.2%)
W61D1	58/182 (31.9%)	26/181 (14.4%)	84/363 (23.1%)	58/ 72 (80.6%)	26/ 40 (65.0%)	84/112 (75.0%)

Cut-off date: 31-Mar-2023

For both rates, the numerator for a given scheduled visit, is the number of subjects per treatment arm with a non-missing score for at least one summary scale / subscale / domain at that visit.

For the available data rate, the denominators for all scheduled visits are fixed, which is the ITT population.

For the completion rate, the denominators for a given scheduled visit are based on the number of subjects eligible for assessment at that visit per treatment arm.

Program Source: /projects/bms214671/stats/market/mamds002_202305/prog/tables/rt-ef-ittallsubjdr-cr-ebr1705.sas

28JAN2024:22:57:45

Protocol: ACE-536-MDS-002

Page 2 of 3

Table 56.1
 EORTC QLQ-C30: Available Data Rate and Completion Rate by Visit
 With the Numerators Based on the Availability of Non-Missing Scores for Analysis
 All Study Subjects
 ITT Population

Parameter	Available Data Rate			Completion Rate		
	Luspatercept	Epoetin Alfa	Total	Luspatercept	Epoetin Alfa	Total
W67D1	53/182 (29.1%)	26/181 (14.4%)	79/363 (21.8%)	53/ 64 (82.8%)	26/ 37 (70.3%)	79/101 (78.2%)
W73D1	52/182 (28.6%)	26/181 (14.4%)	78/363 (21.5%)	52/ 60 (86.7%)	26/ 33 (78.8%)	78/ 93 (83.9%)
W79D1	48/182 (26.4%)	22/181 (12.2%)	70/363 (19.3%)	48/ 53 (90.6%)	22/ 29 (75.9%)	70/ 82 (85.4%)
W85D1	45/182 (24.7%)	23/181 (12.7%)	68/363 (18.7%)	45/ 50 (90.0%)	23/ 27 (85.2%)	68/ 77 (88.3%)
W91D1	38/182 (20.9%)	16/181 (8.8%)	54/363 (14.9%)	38/ 42 (90.5%)	16/ 26 (61.5%)	54/ 68 (79.4%)
W97D1	31/182 (17.0%)	14/181 (7.7%)	45/363 (12.4%)	31/ 38 (81.6%)	14/ 19 (73.7%)	45/ 57 (78.9%)
W103D1	30/182 (16.5%)	11/181 (6.1%)	41/363 (11.3%)	30/ 33 (90.9%)	11/ 15 (73.3%)	41/ 48 (85.4%)
W109D1	25/182 (13.7%)	10/181 (5.5%)	35/363 (9.6%)	25/ 32 (78.1%)	10/ 13 (76.9%)	35/ 45 (77.8%)
W115D1	24/182 (13.2%)	10/181 (5.5%)	34/363 (9.4%)	24/ 28 (85.7%)	10/ 12 (83.3%)	34/ 40 (85.0%)
W121D1	20/182 (11.0%)	9/181 (5.0%)	29/363 (8.0%)	20/ 24 (83.3%)	9/ 11 (81.8%)	29/ 35 (82.9%)
W127D1	18/182 (9.9%)	8/181 (4.4%)	26/363 (7.2%)	18/ 21 (85.7%)	8/ 11 (72.7%)	26/ 32 (81.3%)
W133D1	11/182 (6.0%)	7/181 (3.9%)	18/363 (5.0%)	11/ 17 (64.7%)	7/ 11 (63.6%)	18/ 28 (64.3%)
W139D1	13/182 (7.1%)	9/181 (5.0%)	22/363 (6.1%)	13/ 14 (92.9%)	9/ 10 (90.0%)	22/ 24 (91.7%)

Cut-off date: 31-Mar-2023

For both rates, the numerator for a given scheduled visit, is the number of subjects per treatment arm with a non-missing score for at least one summary scale / subscale / domain at that visit.

For the available data rate, the denominators for all scheduled visits are fixed, which is the ITT population.

For the completion rate, the denominators for a given scheduled visit are based on the number of subjects eligible for assessment at that visit per treatment arm.

Program Source: /projects/bms214671/stats/market/mamds002_202305/prog/tables/rt-ef-ittallsubjdr-cr-ebr1705.sas

28JAN2024:22:57:45

Protocol: ACE-536-MDS-002

Page 3 of 3

Table 56.1
 EORTC QLQ-C30: Available Data Rate and Completion Rate by Visit
 With the Numerators Based on the Availability of Non-Missing Scores for Analysis
 All Study Subjects
 ITT Population

Parameter	Available Data Rate			Completion Rate		
	Luspatercept	Epoetin Alfa	Total	Luspatercept	Epoetin Alfa	Total
W145D1	8/182 (4.4%)	6/181 (3.3%)	14/363 (3.9%)	8/ 10 (80.0%)	6/ 8 (75.0%)	14/ 18 (77.8%)
W151D1	8/182 (4.4%)	5/181 (2.8%)	13/363 (3.6%)	8/ 8 (100.0%)	5/ 7 (71.4%)	13/ 15 (86.7%)
W157D1	6/182 (3.3%)	5/181 (2.8%)	11/363 (3.0%)	6/ 6 (100.0%)	5/ 6 (83.3%)	11/ 12 (91.7%)
W163D1	4/182 (2.2%)	4/181 (2.2%)	8/363 (2.2%)	4/ 4 (100.0%)	4/ 5 (80.0%)	8/ 9 (88.9%)
W169D1	1/182 (0.5%)	2/181 (1.1%)	3/363 (0.8%)	1/ 4 (25.0%)	2/ 5 (40.0%)	3/ 9 (33.3%)
W175D1	2/182 (1.1%)	3/181 (1.7%)	5/363 (1.4%)	2/ 2 (100.0%)	3/ 3 (100.0%)	5/ 5 (100.0%)
W181D1	0	2/181 (1.1%)	2/363 (0.6%)	0	2/ 3 (66.7%)	2/ 3 (66.7%)
W187D1	0	1/181 (0.6%)	1/363 (0.3%)	0	1/ 1 (100.0%)	1/ 1 (100.0%)
W193D1	0	1/181 (0.6%)	1/363 (0.3%)	0	1/ 1 (100.0%)	1/ 1 (100.0%)
EOT	51/182 (28.0%)	69/181 (38.1%)	120/363 (33.1%)	51/110 (46.4%)	69/131 (52.7%)	120/241 (49.8%)

Cut-off date: 31-Mar-2023

For both rates, the numerator for a given scheduled visit, is the number of subjects per treatment arm with a non-missing score for at least one summary scale / subscale / domain at that visit.

For the available data rate, the denominators for all scheduled visits are fixed, which is the ITT population.

For the completion rate, the denominators for a given scheduled visit are based on the number of subjects eligible for assessment at that visit per treatment arm.

Program Source: /projects/bms214671/stats/market/mamds002_202305/prog/tables/rt-ef-ittallsubjdr-cr-ebr1705.sas

28JAN2024:22:57:45

Protocol: ACE-536-MDS-002

Page 1 of 135

Table 61.1
 EORTC QLQ-C30 Scales: MMRM Analysis of Change from Baseline in Week 1-24 - Subgroup Analysis
 All Study Subjects
 HRQoL Evaluable Population - EORTC QLQ-C30

	Luspatercept (N=166)			Epoetin Alfa (N=159)			Luspatercept vs. Epoetin Alfa		Inter- -action (d)
	N (a)	Baseline mean (SD)	Change LS mean (SE) [b]	N (a)	Baseline mean (SD)	Change LS mean (SE) [b]	LS mean difference (95% CI) p-value (b)	Hedges'g (95% CI) (c)	
GLOBAL HEALTH STATUS/QOL AGE CATEGORIES (YEARS)									
<= 64	26	66.0 (18.25)	1.9 (2.55)	20	59.6 (17.79)	5.2 (2.92)	-3.32 (-11.2, 4.55) 0.3997	-0.10 (-0.32, 0.13)	0.5736
65-74	60	58.5 (17.32)	3.9 (1.78)	46	57.8 (19.59)	2.3 (2.04)	1.68 (-3.69, 7.04) 0.5366	0.07 (-0.15, 0.30)	
>= 75	75	63.0 (19.09)	0.2 (1.56)	77	58.0 (21.82)	0.4 (1.58)	-0.15 (-4.54, 4.24) 0.9457	-0.01 (-0.23, 0.22)	
GENDER									
MALE	98	64.5 (18.82)	1.3 (1.28)	70	58.1 (20.80)	0.0 (1.59)	1.26 (-2.79, 5.30) 0.5406	0.07 (-0.16, 0.30)	0.3928
FEMALE	63	57.5 (17.05)	2.3 (1.82)	73	58.2 (20.29)	3.8 (1.66)	-1.48 (-6.34, 3.39) 0.5486	-0.07 (-0.29, 0.16)	

Cut-off date: 31-Mar-2023

(a) Number of subjects included in the model.

(b) MMRM based on assessments occurring on or before Study Day 171 at the dosing visits up to W25D1, with change from baseline treated as the dependent variable.

The baseline score, treatment, visit, the baseline*visit interaction, and the treatment*visit interaction are included as fixed effects. Visit is treated as a repeated effect using an UN covariance matrix, if possible, and CS otherwise. The LS means are overall estimates across all post-baseline visits included in the model.

(c) Calculated based on the LS mean difference and an approximate pooled SD derived from the SE of the LS mean difference.

(d) p-value for heterogeneity of the LS mean difference across subgroups calculated using the Cochran's Q test.

Program: ./primary/./pgm_code/./primary/rpt/pgm_code/rf-ef-hrq30mmrchgw24sub.sas

03APR2024:16:55:26

Protocol: ACE-536-MDS-002

Page 2 of 135

Table 61.1
 EORTC QLQ-C30 Scales: MMRM Analysis of Change from Baseline in Week 1-24 - Subgroup Analysis
 All Study Subjects
 HRQoL Evaluable Population - EORTC QLQ-C30

	Luspatercept (N=166)			Epoetin Alfa (N=159)			Luspatercept vs. Epoetin Alfa		Inter- -action (d)
	N (a)	Baseline mean (SD)	Change LS mean (SE) [b]	N (a)	Baseline mean (SD)	Change LS mean (SE) [b]	LS mean difference (95% CI) p-value (b)	Hedges'g (95% CI) (c)	
GLOBAL HEALTH STATUS/QOL									
RACE									0.0054
WHITE	128	61.7 (18.24)	1.7 (1.17)	112	56.0 (18.93)	3.6 (1.25)	-1.93 (-5.32, 1.47) 0.2644	-0.13 (-0.35, 0.10)	
NON-WHITE	20	59.2 (17.91)	7.4 (3.34)	21	63.5 (23.20)	-4.7 (3.37)	12.14 (2.52, 21.77) 0.0148	0.29 (0.07, 0.52)	
BASELINE TRANSFUSION BURDEN									0.2207
< 4 UNITS	103	61.7 (17.86)	2.1 (1.33)	86	59.6 (18.81)	0.7 (1.45)	1.43 (-2.45, 5.31) 0.4687	0.08 (-0.14, 0.31)	
> 4 UNITS	58	62.1 (19.51)	0.7 (1.82)	57	56.0 (22.75)	3.3 (1.92)	-2.62 (-7.89, 2.65) 0.3261	-0.11 (-0.34, 0.11)	

Cut-off date: 31-Mar-2023

(a) Number of subjects included in the model.

(b) MMRM based on assessments occurring on or before Study Day 171 at the dosing visits up to W25D1, with change from baseline treated as the dependent variable.

The baseline score, treatment, visit, the baseline*visit interaction, and the treatment*visit interaction are included as fixed effects. Visit is treated as a repeated effect using an UN covariance matrix, if possible, and CS otherwise. The LS means are overall estimates across all post-baseline visits included in the model.

(c) Calculated based on the LS mean difference and an approximate pooled SD derived from the SE of the LS mean difference.

(d) p-value for heterogeneity of the LS mean difference across subgroups calculated using the Cochran's Q test.

Program: ./primary/./pgm_code/./primary/rpt/pgm_code/ef-hrq30mmrchgw24sub.sas

03APR2024:16:55:26

Protocol: ACE-536-MDS-002

Page 3 of 135

Table 61.1
 EORTC QLQ-C30 Scales: MMRM Analysis of Change from Baseline in Week 1-24 - Subgroup Analysis
 All Study Subjects
 HRQoL Evaluable Population - EORTC QLQ-C30

	Luspatercept (N=166)			Epoetin Alfa (N=159)			Luspatercept vs. Epoetin Alfa		Inter- -action (d)
	N (a)	Baseline mean (SD)	Change LS mean (SE) [b]	N (a)	Baseline mean (SD)	Change LS mean (SE) [b]	LS mean difference (95% CI) p-value (b)	Hedges'g (95% CI) (c)	
GLOBAL HEALTH STATUS/QOL									
RING SIDEROBLAST STATUS									
RS+	120	62.4 (17.45)	1.1 (1.16)	107	60.3 (19.48)	1.6 (1.25)	-0.50 (-3.85, 2.86) 0.7709	-0.03 (-0.26, 0.19)	0.6527
RS-	41	60.0 (21.10)	4.1 (2.63)	35	51.4 (22.46)	2.7 (2.82)	1.41 (-6.33, 9.15) 0.7173	0.04 (-0.18, 0.27)	
BASELINE SERUM EPO									
<= 200 U/L	128	60.4 (17.95)	1.6 (1.20)	116	59.1 (20.49)	1.7 (1.28)	-0.09 (-3.55, 3.36) 0.9571	-0.01 (-0.23, 0.22)	0.5621
> 200 U/L	33	67.4 (19.36)	3.3 (2.24)	27	54.3 (20.33)	1.1 (2.57)	2.17 (-4.82, 9.17) 0.5366	0.07 (-0.15, 0.30)	

Cut-off date: 31-Mar-2023

(a) Number of subjects included in the model.

(b) MMRM based on assessments occurring on or before Study Day 171 at the dosing visits up to W25D1, with change from baseline treated as the dependent variable.

The baseline score, treatment, visit, the baseline*visit interaction, and the treatment*visit interaction are included as fixed effects. Visit is treated as a repeated effect using an UN covariance matrix, if possible, and CS otherwise. The LS means are overall estimates across all post-baseline visits included in the model.

(c) Calculated based on the LS mean difference and an approximate pooled SD derived from the SE of the LS mean difference.

(d) p-value for heterogeneity of the LS mean difference across subgroups calculated using the Cochran's Q test.

Program: ./primary/./pgm_code/./primary/rpt/pgm_code/rf-ef-hrq30mmrchgw24sub.sas

03APR2024:16:55:26

Protocol: ACE-536-MDS-002

Page 4 of 135

Table 61.1
 EORTC QLQ-C30 Scales: MMRM Analysis of Change from Baseline in Week 1-24 - Subgroup Analysis
 All Study Subjects
 HRQoL Evaluable Population - EORTC QLQ-C30

	Luspatercept (N=166)			Epoetin Alfa (N=159)			Luspatercept vs. Epoetin Alfa		
	N (a)	Baseline mean (SD)	Change LS mean (SE) [b]	N (a)	Baseline mean (SD)	Change LS mean (SE) [b]	LS mean difference (95% CI) p-value (b)	Hedges'g (95% CI) (c)	Inter- action (d)
GLOBAL HEALTH STATUS/QOL MDS WHO CLASSIFICATION AT BASELINE									0.5948
MDS-MLD	42	59.7 (21.22)	5.4 (2.62)	33	51.0 (22.89)	3.9 (2.94)	1.52 (-6.38, 9.41) 0.7030	0.04 (-0.18, 0.27)	
MDS-RS-MLD	116	62.7 (17.22)	1.0 (1.20)	96	59.4 (19.73)	1.8 (1.35)	-0.80 (-4.37, 2.77) 0.6591	-0.05 (-0.28, 0.17)	

Cut-off date: 31-Mar-2023

(a) Number of subjects included in the model.

(b) MMRM based on assessments occurring on or before Study Day 171 at the dosing visits up to W25D1, with change from baseline treated as the dependent variable.

The baseline score, treatment, visit, the baseline*visit interaction, and the treatment*visit interaction are included as fixed effects. Visit is treated as a repeated effect using an UN covariance matrix, if possible, and CS otherwise. The LS means are overall estimates across all post-baseline visits included in the model.

(c) Calculated based on the LS mean difference and an approximate pooled SD derived from the SE of the LS mean difference.

(d) p-value for heterogeneity of the LS mean difference across subgroups calculated using the Cochran's Q test.

Program: ./primary/./pgm_code/./primary/rpt/pgm_code/rf-ef-hrq30mmrchgw24sub.sas

03APR2024:16:55:26

Protocol: ACE-536-MDS-002

Page 5 of 135

Table 61.1
 EORTC QLQ-C30 Scales: MMRM Analysis of Change from Baseline in Week 1-24 - Subgroup Analysis
 All Study Subjects
 HRQoL Evaluable Population - EORTC QLQ-C30

	Luspatercept (N=166)			Epoetin Alfa (N=159)			Luspatercept vs. Epoetin Alfa		
	N (a)	Baseline mean (SD)	Change LS mean (SE) [b]	N (a)	Baseline mean (SD)	Change LS mean (SE) [b]	LS mean difference (95% CI) p-value (b)	Hedges'g (95% CI) (c)	Inter- action (d)
GLOBAL HEALTH STATUS/QOL TIME SINCE INITIAL DIAGNOSIS AT BASELINE									0.1197
<= 1 YEARS	90	62.7 (19.12)	1.9 (1.36)	94	59.2 (21.43)	-0.2 (1.35)	2.08 (-1.69, 5.86) 0.2777	0.12 (-0.10, 0.35)	
> 1 to 2 YEARS	22	65.5 (17.31)	3.3 (3.42)	19	53.5 (20.66)	1.9 (3.82)	1.39 (-9.32,12.10) 0.7943	0.03 (-0.20, 0.26)	
> 2 to 5 YEARS	29	61.8 (17.47)	2.7 (2.67)	18	60.2 (16.06)	3.9 (3.41)	-1.17 (-9.90, 7.56) 0.7882	-0.03 (-0.26, 0.19)	
> 5 YEARS	20	53.8 (16.55)	0.2 (3.10)	12	54.2 (18.97)	11.2 (4.10)	-10.99 (-21.5,-0.47) 0.0413	-0.24 (-0.47,-0.02)	

Cut-off date: 31-Mar-2023

(a) Number of subjects included in the model.

(b) MMRM based on assessments occurring on or before Study Day 171 at the dosing visits up to W25D1, with change from baseline treated as the dependent variable.

The baseline score, treatment, visit, the baseline*visit interaction, and the treatment*visit interaction are included as fixed effects. Visit is treated as a repeated effect using an UN covariance matrix, if possible, and CS otherwise. The LS means are overall estimates across all post-baseline visits included in the model.

(c) Calculated based on the LS mean difference and an approximate pooled SD derived from the SE of the LS mean difference.

(d) p-value for heterogeneity of the LS mean difference across subgroups calculated using the Cochran's Q test.

Program: ./primary/./pgm_code/./primary/rpt/pgm_code/rf-ef-hrq30mmrchgw24sub.sas

03APR2024:16:55:26

Protocol: ACE-536-MDS-002

Page 6 of 135

Table 61.1
 EORTC QLQ-C30 Scales: MMRM Analysis of Change from Baseline in Week 1-24 - Subgroup Analysis
 All Study Subjects
 HRQoL Evaluable Population - EORTC QLQ-C30

	Luspatercept (N=166)			Epoetin Alfa (N=159)			Luspatercept vs. Epoetin Alfa		Inter- -action (d)
	N (a)	Baseline mean (SD)	Change LS mean (SE) [b]	N (a)	Baseline mean (SD)	Change LS mean (SE) [b]	LS mean difference (95% CI) p-value (b)	Hedges'g (95% CI) (c)	
GLOBAL HEALTH STATUS/QOL ECOG PERFORMANCE STATUS AT BASELINE 0 or 1	158	62.1 (18.37)	1.3 (1.09)	127	59.4 (20.22)	1.8 (1.22)	-0.52 (-3.74, 2.70) 0.7512	-0.04 (-0.26, 0.19)	N.D.
2	3	44.4 (12.73)	N.E N.E	16	48.4 (20.46)	N.E N.E	N.E N.E	N.E N.E	
BASELINE IPSS-R RISK VERY LOW	13	69.9 (16.85)	5.0 (2.74)	13	64.1 (16.10)	-4.8 (2.59)	9.80 (1.81,17.79) 0.0184	0.29 (0.06, 0.52)	0.0239
LOW	114	60.2 (18.42)	2.1 (1.20)	106	56.5 (20.38)	3.6 (1.26)	-1.49 (-4.92, 1.94) 0.3934	-0.10 (-0.32, 0.13)	
INTERMEDIATE	32	64.3 (18.84)	0.2 (2.83)	22	64.0 (21.27)	-3.1 (3.47)	3.29 (-5.68,12.27) 0.4649	0.08 (-0.14, 0.31)	

Cut-off date: 31-Mar-2023

(a) Number of subjects included in the model.

(b) MMRM based on assessments occurring on or before Study Day 171 at the dosing visits up to W25D1, with change from baseline treated as the dependent variable.

The baseline score, treatment, visit, the baseline*visit interaction, and the treatment*visit interaction are included as fixed effects. Visit is treated as a repeated effect using an UN covariance matrix, if possible, and CS otherwise. The LS means are overall estimates across all post-baseline visits included in the model.

(c) Calculated based on the LS mean difference and an approximate pooled SD derived from the SE of the LS mean difference.

(d) p-value for heterogeneity of the LS mean difference across subgroups calculated using the Cochran's Q test.

Program: ./primary/./pgm_code/./primary/rpt/pgm_code/rf-ef-hrq30mmrchgw24sub.sas

03APR2024:16:55:26

Protocol: ACE-536-MDS-002

Page 7 of 135

Table 61.1
 EORTC QLQ-C30 Scales: MMRM Analysis of Change from Baseline in Week 1-24 - Subgroup Analysis
 All Study Subjects
 HRQoL Evaluable Population - EORTC QLQ-C30

	Luspatercept (N=166)			Epoetin Alfa (N=159)			Luspatercept vs. Epoetin Alfa		
	N (a)	Baseline mean (SD)	Change LS mean (SE) [b]	N (a)	Baseline mean (SD)	Change LS mean (SE) [b]	LS mean difference (95% CI) p-value (b)	Hedges'g (95% CI) (c)	Inter- action (d)
GLOBAL HEALTH STATUS/QOL SF36I									0.1407
MUTATED	102	62.3 (17.89)	1.3 (1.28)	85	60.7 (18.75)	2.6 (1.43)	-1.32 (-5.11, 2.47) 0.4938	-0.08 (-0.30, 0.15)	
NON-MUTATED	56	60.4 (19.41)	4.2 (2.02)	52	53.2 (22.76)	0.3 (2.11)	3.87 (-1.98, 9.71) 0.1925	0.15 (-0.08, 0.38)	

Cut-off date: 31-Mar-2023

(a) Number of subjects included in the model.

(b) MMRM based on assessments occurring on or before Study Day 171 at the dosing visits up to W25D1, with change from baseline treated as the dependent variable.

The baseline score, treatment, visit, the baseline*visit interaction, and the treatment*visit interaction are included as fixed effects. Visit is treated as a repeated effect using an UN covariance matrix, if possible, and CS otherwise. The LS means are overall estimates across all post-baseline visits included in the model.

(c) Calculated based on the LS mean difference and an approximate pooled SD derived from the SE of the LS mean difference.

(d) p-value for heterogeneity of the LS mean difference across subgroups calculated using the Cochran's Q test.

Program: ./primary/./pgm_code/./primary/rpt/pgm_code/ef-hrq30mmrchgw24sub.sas

03APR2024:16:55:26

Protocol: ACE-536-MDS-002

Page 8 of 135

Table 61.1
 EORTC QLQ-C30 Scales: MMRM Analysis of Change from Baseline in Week 1-24 - Subgroup Analysis
 All Study Subjects
 HRQoL Evaluable Population - EORTC QLQ-C30

	Luspatercept (N=166)		Epoetin Alfa (N=159)		Luspatercept vs. Epoetin Alfa		Inter- -action (d)		
	N (a)	Baseline mean (SD)	Change LS mean (SE) [b]	N (a)	Baseline mean (SD)	Change LS mean (SE) [b]		LS mean difference (95% CI) p-value (b)	Hedges'g (95% CI) (c)
GLOBAL HEALTH STATUS/QOL									
BASELINE PLATELETS									
< 100 10 ⁹ /L	22	58.3 (21.52)	9.7 (3.37)	16	46.4 (16.93)	3.4 (3.95)	6.30 (-4.49, 17.09) 0.2438	0.14 (-0.09, 0.36)	0.1729
100 to 450 10 ⁹ /L	133	62.3 (17.96)	0.8 (1.15)	116	59.3 (20.94)	1.3 (1.26)	-0.56 (-3.92, 2.80) 0.7433	-0.04 (-0.26, 0.19)	
> 450 10 ⁹ /L	5	60.0 (19.00)	-3.6 (5.03)	11	62.9 (14.61)	4.9 (3.01)	-8.53 (-21.2, 4.15) 0.1699	-0.17 (-0.39, 0.06)	

Cut-off date: 31-Mar-2023

(a) Number of subjects included in the model.

(b) MMRM based on assessments occurring on or before Study Day 171 at the dosing visits up to W25D1, with change from baseline treated as the dependent variable.

The baseline score, treatment, visit, the baseline*visit interaction, and the treatment*visit interaction are included as fixed effects. Visit is treated as a repeated effect using an UN covariance matrix, if possible, and CS otherwise. The LS means are overall estimates across all post-baseline visits included in the model.

(c) Calculated based on the LS mean difference and an approximate pooled SD derived from the SE of the LS mean difference.

(d) p-value for heterogeneity of the LS mean difference across subgroups calculated using the Cochran's Q test.

Program: ./primary/./pgm_code/./primary/rpt/pgm_code/ef-hrq30mmrchgw24sub.sas

03APR2024:16:55:26

Protocol: ACE-536-MDS-002

Page 9 of 135

Table 61.1
 EORTC QLQ-C30 Scales: MMRM Analysis of Change from Baseline in Week 1-24 - Subgroup Analysis
 All Study Subjects
 HRQoL Evaluable Population - EORTC QLQ-C30

	Luspatercept (N=166)			Epoetin Alfa (N=159)			Luspatercept vs. Epoetin Alfa		Inter- -action (d)
	N (a)	Baseline mean (SD)	Change LS mean (SE) [b]	N (a)	Baseline mean (SD)	Change LS mean (SE) [b]	LS mean difference (95% CI) p-value (b)	Hedges'g (95% CI) (c)	
GLOBAL HEALTH STATUS/QOL									0.0983
REGION									
NORTH AMERICA	12	62.5 (20.87)	N.E N.E	10	56.7 (18.34)	N.E N.E	N.E N.E	N.E N.E	
EUROPE	98	62.2 (18.23)	1.7 (1.29)	83	57.4 (20.62)	3.4 (1.40)	-1.72 (-5.49, 2.04) 0.3673	-0.10 (-0.33, 0.12)	
ASIA	15	55.6 (13.97)	7.3 (4.06)	19	63.6 (24.41)	-3.3 (3.68)	10.56 (-0.72, 21.84) 0.0655	0.22 (-0.01, 0.44)	
REST OF WORLD	36	63.2 (19.86)	0.5 (2.28)	31	57.3 (18.48)	2.8 (2.45)	-2.25 (-8.99, 4.48) 0.5068	-0.08 (-0.30, 0.15)	

Cut-off date: 31-Mar-2023

(a) Number of subjects included in the model.

(b) MMRM based on assessments occurring on or before Study Day 171 at the dosing visits up to W25D1, with change from baseline treated as the dependent variable.

The baseline score, treatment, visit, the baseline*visit interaction, and the treatment*visit interaction are included as fixed effects. Visit is treated as a repeated effect using an UN covariance matrix, if possible, and CS otherwise. The LS means are overall estimates across all post-baseline visits included in the model.

(c) Calculated based on the LS mean difference and an approximate pooled SD derived from the SE of the LS mean difference.

(d) p-value for heterogeneity of the LS mean difference across subgroups calculated using the Cochran's Q test.

Program: ./primary/./pgm_code/./primary/rpt/pgm_code/rf-ef-hrq30mmrchgw24sub.sas

03APR2024:16:55:26

Protocol: ACE-536-MDS-002

Page 10 of 135

Table 61.1
 EORTC QLQ-C30 Scales: MMRM Analysis of Change from Baseline in Week 1-24 - Subgroup Analysis
 All Study Subjects
 HRQoL Evaluable Population - EORTC QLQ-C30

	Luspatercept (N=166)			Epoetin Alfa (N=159)			Luspatercept vs. Epoetin Alfa		
	N (a)	Baseline mean (SD)	Change LS mean (SE) [b]	N (a)	Baseline mean (SD)	Change LS mean (SE) [b]	LS mean difference (95% CI) p-value (b)	Hedges'g (95% CI) (c)	Inter- action (d)
PHYSICAL FUNCTIONING									
AGE CATEGORIES (YEARS)									
<= 64	26	75.6 (20.74)	4.9 (2.74)	20	67.7 (19.62)	3.5 (3.12)	1.40 (-7.05, 9.85) 0.7393	0.04 (-0.19, 0.26)	0.6256
65-74	60	70.1 (19.62)	-0.5 (1.57)	46	69.4 (18.89)	2.6 (1.79)	-3.09 (-7.82, 1.65) 0.1992	-0.15 (-0.37, 0.08)	
>= 75	75	68.8 (20.09)	1.1 (1.76)	77	57.9 (22.09)	3.9 (1.80)	-2.86 (-7.88, 2.16) 0.2619	-0.13 (-0.35, 0.10)	
GENDER									
MALE	98	73.7 (19.60)	0.5 (1.41)	70	62.8 (23.08)	2.1 (1.73)	-1.60 (-6.07, 2.87) 0.4809	-0.08 (-0.31, 0.14)	0.8704
FEMALE	63	65.3 (19.79)	2.2 (1.82)	73	63.2 (19.72)	4.3 (1.66)	-2.14 (-7.01, 2.73) 0.3854	-0.10 (-0.33, 0.13)	

Cut-off date: 31-Mar-2023

(a) Number of subjects included in the model.

(b) MMRM based on assessments occurring on or before Study Day 171 at the dosing visits up to W25D1, with change from baseline treated as the dependent variable.

The baseline score, treatment, visit, the baseline*visit interaction, and the treatment*visit interaction are included as fixed effects. Visit is treated as a repeated effect using an UN covariance matrix, if possible, and CS otherwise. The LS means are overall estimates across all post-baseline visits included in the model.

(c) Calculated based on the LS mean difference and an approximate pooled SD derived from the SE of the LS mean difference.

(d) p-value for heterogeneity of the LS mean difference across subgroups calculated using the Cochran's Q test.

Program: ./primary/./pgm_code/./primary/rpt/pgm_code/rf-ef-hrq30mmrchgw24sub.sas

03APR2024:16:55:26

Protocol: ACE-536-MDS-002

Page 11 of 135

Table 61.1
 EORTC QLQ-C30 Scales: MMRM Analysis of Change from Baseline in Week 1-24 - Subgroup Analysis
 All Study Subjects
 HRQoL Evaluable Population - EORTC QLQ-C30

	Luspatercept (N=166)			Epoetin Alfa (N=159)			Luspatercept vs. Epoetin Alfa		Inter- -action (d)
	N (a)	Baseline mean (SD)	Change LS mean (SE) [b]	N (a)	Baseline mean (SD)	Change LS mean (SE) [b]	LS mean difference (95% CI) p-value (b)	Hedges'g (95% CI) (c)	
PHYSICAL FUNCTIONING									
RACE									0.1049
WHITE	128	69.8 (19.99)	1.6 (1.29)	112	62.0 (20.58)	4.4 (1.39)	-2.79 (-6.56, 0.99) 0.1471	-0.17 (-0.39, 0.06)	
NON-WHITE	20	73.7 (18.54)	0.3 (2.46)	21	67.9 (21.15)	-3.5 (2.52)	3.74 (-3.43, 10.90) 0.2975	0.12 (-0.10, 0.35)	
BASELINE TRANSFUSION BURDEN									0.2178
< 4 UNITS	103	70.2 (18.29)	0.4 (1.33)	86	64.4 (21.32)	3.6 (1.47)	-3.23 (-7.16, 0.70) 0.1066	-0.19 (-0.41, 0.04)	
> 4 UNITS	58	70.7 (22.99)	2.5 (1.99)	57	60.8 (21.42)	1.3 (2.08)	1.12 (-4.65, 6.88) 0.7021	0.04 (-0.18, 0.27)	

Cut-off date: 31-Mar-2023

(a) Number of subjects included in the model.

(b) MMRM based on assessments occurring on or before Study Day 171 at the dosing visits up to W25D1, with change from baseline treated as the dependent variable.

The baseline score, treatment, visit, the baseline*visit interaction, and the treatment*visit interaction are included as fixed effects. Visit is treated as a repeated effect using an UN covariance matrix, if possible, and CS otherwise. The LS means are overall estimates across all post-baseline visits included in the model.

(c) Calculated based on the LS mean difference and an approximate pooled SD derived from the SE of the LS mean difference.

(d) p-value for heterogeneity of the LS mean difference across subgroups calculated using the Cochran's Q test.

Program: ./primary/./pgm_code/./primary/rpt/pgm_code/ef-hrq30mmrchgw24sub.sas

03APR2024:16:55:26

Protocol: ACE-536-MDS-002

Page 12 of 135

Table 61.1
 EORTC QLQ-C30 Scales: MMRM Analysis of Change from Baseline in Week 1-24 - Subgroup Analysis
 All Study Subjects
 HRQoL Evaluable Population - EORTC QLQ-C30

	Luspatercept (N=166)		Epoetin Alfa (N=159)		Luspatercept vs. Epoetin Alfa		Inter- -action (d)		
	N (a)	Baseline mean (SD)	Change LS mean (SE) [b]	N (a)	Baseline mean (SD)	Change LS mean (SE) [b]		LS mean difference (95% CI) p-value (b)	Hedges'g (95% CI) (c)
PHYSICAL FUNCTIONING									
RING SIDEROBLAST STATUS									
RS+	120	70.3 (19.78)	1.3 (1.24)	107	65.0 (21.32)	2.7 (1.33)	-1.42 (-5.02, 2.17) 0.4352	-0.09 (-0.31, 0.14)	0.4539
RS-	41	70.7 (21.02)	1.4 (2.62)	35	56.4 (20.54)	6.2 (2.89)	-4.72 (-12.7, 3.25) 0.2421	-0.14 (-0.36, 0.09)	
BASELINE SERUM EPO									
<= 200 U/L	128	68.6 (20.48)	1.7 (1.25)	116	63.0 (21.67)	2.9 (1.32)	-1.15 (-4.75, 2.44) 0.5285	-0.07 (-0.30, 0.15)	0.7949
> 200 U/L	33	77.4 (16.74)	0.1 (2.30)	27	62.7 (20.36)	2.3 (2.64)	-2.21 (-9.49, 5.07) 0.5458	-0.07 (-0.29, 0.16)	

Cut-off date: 31-Mar-2023

(a) Number of subjects included in the model.

(b) MMRM based on assessments occurring on or before Study Day 171 at the dosing visits up to W25D1, with change from baseline treated as the dependent variable.

The baseline score, treatment, visit, the baseline*visit interaction, and the treatment*visit interaction are included as fixed effects. Visit is treated as a repeated effect using an UN covariance matrix, if possible, and CS otherwise. The LS means are overall estimates across all post-baseline visits included in the model.

(c) Calculated based on the LS mean difference and an approximate pooled SD derived from the SE of the LS mean difference.

(d) p-value for heterogeneity of the LS mean difference across subgroups calculated using the Cochran's Q test.

Program: ./primary/./pgm_code/./primary/rpt/pgm_code/rf-ef-hrq30mmrchgw24sub.sas

03APR2024:16:55:26

Protocol: ACE-536-MDS-002

Page 13 of 135

Table 61.1
 EORTC QLQ-C30 Scales: MMRM Analysis of Change from Baseline in Week 1-24 - Subgroup Analysis
 All Study Subjects
 HRQoL Evaluable Population - EORTC QLQ-C30

	Luspatercept (N=166)			Epoetin Alfa (N=159)			Luspatercept vs. Epoetin Alfa		
	N (a)	Baseline mean (SD)	Change LS mean (SE) [b]	N (a)	Baseline mean (SD)	Change LS mean (SE) [b]	LS mean difference (95% CI) p-value (b)	Hedges'g (95% CI) (c)	Inter- action (d)
PHYSICAL FUNCTIONING									
MDS WHO CLASSIFICATION									0.5657
AT BASELINE									
MDS-MLD	42	71.0 (20.81)	1.6 (2.58)	33	58.6 (19.63)	6.3 (2.96)	-4.72 (-12.7, 3.22) 0.2398	-0.14 (-0.36, 0.09)	
MDS-RS-MLD	116	70.2 (20.10)	1.5 (1.24)	96	63.6 (21.61)	3.7 (1.40)	-2.19 (-5.90, 1.52) 0.2456	-0.13 (-0.36, 0.09)	

Cut-off date: 31-Mar-2023

(a) Number of subjects included in the model.

(b) MMRM based on assessments occurring on or before Study Day 171 at the dosing visits up to W25D1, with change from baseline treated as the dependent variable.

The baseline score, treatment, visit, the baseline*visit interaction, and the treatment*visit interaction are included as fixed effects. Visit is treated as a repeated effect using an UN covariance matrix, if possible, and CS otherwise. The LS means are overall estimates across all post-baseline visits included in the model.

(c) Calculated based on the LS mean difference and an approximate pooled SD derived from the SE of the LS mean difference.

(d) p-value for heterogeneity of the LS mean difference across subgroups calculated using the Cochran's Q test.

Program: ./primary/./pgm_code/./primary/rpt/pgm_code/rf-ef-hrq30mmrchgw24sub.sas

03APR2024:16:55:26

Protocol: ACE-536-MDS-002

Page 14 of 135

Table 61.1
 EORTC QLQ-C30 Scales: MMRM Analysis of Change from Baseline in Week 1-24 - Subgroup Analysis
 All Study Subjects
 HRQoL Evaluable Population - EORTC QLQ-C30

	Luspatercept (N=166)			Epoetin Alfa (N=159)			Luspatercept vs. Epoetin Alfa		
	N (a)	Baseline mean (SD)	Change LS mean (SE) [b]	N (a)	Baseline mean (SD)	Change LS mean (SE) [b]	LS mean difference (95% CI) p-value (b)	Hedges'g (95% CI) (c)	Inter- action (d)
PHYSICAL FUNCTIONING TIME SINCE INITIAL DIAGNOSIS AT BASELINE <= 1 YEARS	90	69.9 (21.76)	2.8 (1.45)	94	61.9 (23.19)	3.4 (1.44)	-0.66 (-4.72, 3.39) 0.7477	-0.04 (-0.26, 0.19)	0.4965
> 1 to 2 YEARS	22	74.5 (16.28)	-0.4 (3.45)	19	59.3 (19.49)	3.0 (3.88)	-3.44 (-14.4, 7.50) 0.5284	-0.07 (-0.30, 0.15)	
> 2 to 5 YEARS	29	68.7 (20.71)	2.5 (2.77)	18	69.3 (15.53)	2.6 (3.54)	-0.08 (-9.12, 8.97) 0.9865	-0.00 (-0.23, 0.22)	
> 5 YEARS	20	70.7 (14.57)	-6.2 (3.02)	12	67.8 (15.00)	2.5 (4.03)	-8.71 (-19.1, 1.71) 0.0979	-0.20 (-0.42, 0.03)	

Cut-off date: 31-Mar-2023

(a) Number of subjects included in the model.

(b) MMRM based on assessments occurring on or before Study Day 171 at the dosing visits up to W25D1, with change from baseline treated as the dependent variable.

The baseline score, treatment, visit, the baseline*visit interaction, and the treatment*visit interaction are included as fixed effects. Visit is treated as a repeated effect using an UN covariance matrix, if possible, and CS otherwise. The LS means are overall estimates across all post-baseline visits included in the model.

(c) Calculated based on the LS mean difference and an approximate pooled SD derived from the SE of the LS mean difference.

(d) p-value for heterogeneity of the LS mean difference across subgroups calculated using the Cochran's Q test.

Program: ./primary/./pgm_code/./primary/rpt/pgm_code/rf-ef-hrq30mmrchgw24sub.sas

03APR2024:16:55:26

Protocol: ACE-536-MDS-002

Page 15 of 135

Table 61.1
 EORTC QLQ-C30 Scales: MMRM Analysis of Change from Baseline in Week 1-24 - Subgroup Analysis
 All Study Subjects
 HRQoL Evaluable Population - EORTC QLQ-C30

	Luspatercept (N=166)			Epoetin Alfa (N=159)			Luspatercept vs. Epoetin Alfa		
	N (a)	Baseline mean (SD)	Change LS mean (SE) [b]	N (a)	Baseline mean (SD)	Change LS mean (SE) [b]	LS mean difference (95% CI) p-value (b)	Hedges'g (95% CI) (c)	Inter- -action (d)
PHYSICAL FUNCTIONING ECOG PERFORMANCE STATUS AT BASELINE 0 or 1	158	70.7 (19.96)	0.9 (1.12)	127	65.1 (21.02)	2.7 (1.26)	-1.84 (-5.17, 1.50) 0.2800	-0.12 (-0.35, 0.10)	N.D.
2	3	53.3 (20.00)	N.E N.E	16	46.3 (16.41)	N.E N.E	N.E N.E	N.E N.E	
BASELINE IPSS-R RISK VERY LOW	13	68.2 (25.55)	3.5 (3.58)	13	67.2 (19.52)	5.5 (3.49)	-1.92 (-12.3, 8.42) 0.7042	-0.04 (-0.27, 0.18)	0.2337
LOW	114	69.5 (19.69)	0.8 (1.30)	106	63.3 (21.17)	4.0 (1.36)	-3.24 (-6.97, 0.48) 0.0876	-0.20 (-0.42, 0.03)	
INTERMEDIATE	32	75.2 (18.95)	0.4 (2.45)	22	62.4 (21.34)	-3.9 (3.06)	4.30 (-3.73,12.34) 0.2873	0.12 (-0.10, 0.35)	

Cut-off date: 31-Mar-2023

(a) Number of subjects included in the model.

(b) MMRM based on assessments occurring on or before Study Day 171 at the dosing visits up to W25D1, with change from baseline treated as the dependent variable.

The baseline score, treatment, visit, the baseline*visit interaction, and the treatment*visit interaction are included as fixed effects. Visit is treated as a repeated effect using an UN covariance matrix, if possible, and CS otherwise. The LS means are overall estimates across all post-baseline visits included in the model.

(c) Calculated based on the LS mean difference and an approximate pooled SD derived from the SE of the LS mean difference.

(d) p-value for heterogeneity of the LS mean difference across subgroups calculated using the Cochran's Q test.

Program: ./primary/./pgm_code/./primary/rpt/pgm_code/rf-ef-hrq30mmrchgw24sub.sas

03APR2024:16:55:26

Protocol: ACE-536-MDS-002

Page 16 of 135

Table 61.1
 EORTC QLQ-C30 Scales: MMRM Analysis of Change from Baseline in Week 1-24 - Subgroup Analysis
 All Study Subjects
 HRQoL Evaluable Population - EORTC QLQ-C30

	Luspatercept (N=166)			Epoetin Alfa (N=159)			Luspatercept vs. Epoetin Alfa		
	N (a)	Baseline mean (SD)	Change LS mean (SE) [b]	N (a)	Baseline mean (SD)	Change LS mean (SE) [b]	LS mean difference (95% CI) p-value (b)	Hedges'g (95% CI) (c)	Inter- action (d)
PHYSICAL FUNCTIONING									
SF36I									0.5637
MUTATED	102	69.7 (19.85)	1.8 (1.28)	85	66.7 (20.71)	3.5 (1.43)	-1.63 (-5.42, 2.17) 0.3991	-0.10 (-0.32, 0.13)	
NON-MUTATED	56	71.3 (20.61)	0.0 (2.22)	52	56.5 (20.98)	3.9 (2.36)	-3.85 (-10.5, 2.77) 0.2514	-0.13 (-0.36, 0.09)	

Cut-off date: 31-Mar-2023

(a) Number of subjects included in the model.

(b) MMRM based on assessments occurring on or before Study Day 171 at the dosing visits up to W25D1, with change from baseline treated as the dependent variable.

The baseline score, treatment, visit, the baseline*visit interaction, and the treatment*visit interaction are included as fixed effects. Visit is treated as a repeated effect using an UN covariance matrix, if possible, and CS otherwise. The LS means are overall estimates across all post-baseline visits included in the model.

(c) Calculated based on the LS mean difference and an approximate pooled SD derived from the SE of the LS mean difference.

(d) p-value for heterogeneity of the LS mean difference across subgroups calculated using the Cochran's Q test.

Program: ./primary/./pgm_code/./primary/rpt/pgm_code/ef-hrq30mmrchgw24sub.sas

03APR2024:16:55:26

Protocol: ACE-536-MDS-002

Page 17 of 135

Table 61.1
 EORTC QLQ-C30 Scales: MMRM Analysis of Change from Baseline in Week 1-24 - Subgroup Analysis
 All Study Subjects
 HRQoL Evaluable Population - EORTC QLQ-C30

	Luspatercept (N=166)			Epoetin Alfa (N=159)			Luspatercept vs. Epoetin Alfa		
	N (a)	Baseline mean (SD)	Change LS mean (SE) [b]	N (a)	Baseline mean (SD)	Change LS mean (SE) [b]	LS mean difference (95% CI) p-value (b)	Hedges'g (95% CI) (c)	Inter- action (d)
PHYSICAL FUNCTIONING									
BASELINE PLATELETS < 100 10 ⁹ /L	22	73.6 (17.52)	1.5 (3.55)	16	54.2 (16.49)	4.1 (4.24)	-2.64 (-14.7, 9.38) 0.6581	-0.05 (-0.28, 0.17)	0.9474
100 to 450 10 ⁹ /L	133	69.4 (20.60)	1.4 (1.21)	116	63.3 (22.11)	3.3 (1.32)	-1.93 (-5.48, 1.62) 0.2845	-0.12 (-0.35, 0.10)	
> 450 10 ⁹ /L	5	80.0 (13.33)	-2.2 (5.99)	11	72.7 (14.74)	-2.5 (3.94)	0.32 (-15.5,16.09) 0.9660	0.00 (-0.22, 0.23)	

Cut-off date: 31-Mar-2023

(a) Number of subjects included in the model.

(b) MMRM based on assessments occurring on or before Study Day 171 at the dosing visits up to W25D1, with change from baseline treated as the dependent variable.

The baseline score, treatment, visit, the baseline*visit interaction, and the treatment*visit interaction are included as fixed effects. Visit is treated as a repeated effect using an UN covariance matrix, if possible, and CS otherwise. The LS means are overall estimates across all post-baseline visits included in the model.

(c) Calculated based on the LS mean difference and an approximate pooled SD derived from the SE of the LS mean difference.

(d) p-value for heterogeneity of the LS mean difference across subgroups calculated using the Cochran's Q test.

Program: ./primary/./pgm_code/./primary/rpt/pgm_code/ef-hrq30mmrchgw24sub.sas

03APR2024:16:55:26

Protocol: ACE-536-MDS-002

Page 18 of 135

Table 61.1
 EORTC QLQ-C30 Scales: MMRM Analysis of Change from Baseline in Week 1-24 - Subgroup Analysis
 All Study Subjects
 HRQoL Evaluable Population - EORTC QLQ-C30

	Luspatercept (N=166)			Epoetin Alfa (N=159)			Luspatercept vs. Epoetin Alfa		
	N (a)	Baseline mean (SD)	Change LS mean (SE) [b]	N (a)	Baseline mean (SD)	Change LS mean (SE) [b]	LS mean difference (95% CI) p-value (b)	Hedges'g (95% CI) (c)	Inter- action (d)
PHYSICAL FUNCTIONING									0.3692
REGION									
NORTH AMERICA	12	65.6 (24.26)	N.E N.E	10	66.0 (13.50)	N.E N.E	N.E N.E	N.E N.E	
EUROPE	98	71.2 (19.87)	0.7 (1.47)	83	63.0 (23.08)	4.8 (1.61)	-4.12 (-8.45, 0.22) 0.0626	-0.21 (-0.44, 0.01)	
ASIA	15	78.7 (11.87)	-1.2 (3.02)	19	66.0 (20.83)	-2.7 (2.78)	1.50 (-7.05, 10.05) 0.7231	0.04 (-0.18, 0.27)	
REST OF WORLD	36	66.5 (21.11)	3.9 (2.48)	31	60.2 (19.28)	3.6 (2.69)	0.28 (-7.08, 7.64) 0.9392	0.01 (-0.22, 0.23)	

Cut-off date: 31-Mar-2023

(a) Number of subjects included in the model.

(b) MMRM based on assessments occurring on or before Study Day 171 at the dosing visits up to W25D1, with change from baseline treated as the dependent variable.

The baseline score, treatment, visit, the baseline*visit interaction, and the treatment*visit interaction are included as fixed effects. Visit is treated as a repeated effect using an UN covariance matrix, if possible, and CS otherwise. The LS means are overall estimates across all post-baseline visits included in the model.

(c) Calculated based on the LS mean difference and an approximate pooled SD derived from the SE of the LS mean difference.

(d) p-value for heterogeneity of the LS mean difference across subgroups calculated using the Cochran's Q test.

Program: ./primary/./pgm_code/./primary/rpt/pgm_code/rf-ef-hrq30mmrchgw24sub.sas

03APR2024:16:55:26

Protocol: ACE-536-MDS-002

Page 19 of 135

Table 61.1
 EORTC QLQ-C30 Scales: MMRM Analysis of Change from Baseline in Week 1-24 - Subgroup Analysis
 All Study Subjects
 HRQoL Evaluable Population - EORTC QLQ-C30

	Luspatercept (N=166)			Epoetin Alfa (N=159)			Luspatercept vs. Epoetin Alfa		
	N (a)	Baseline mean (SD)	Change LS mean (SE) [b]	N (a)	Baseline mean (SD)	Change LS mean (SE) [b]	LS mean difference (95% CI) p-value (b)	Hedges'g (95% CI) (c)	Inter- -action (d)
ROLE FUNCTIONING									
AGE CATEGORIES (YEARS)									
<= 64	26	76.3 (27.15)	5.3 (3.27)	20	72.5 (24.94)	6.6 (3.74)	-1.31 (-11.4, 8.75) 0.7945	-0.03 (-0.26, 0.20)	0.4872
65-74	60	74.4 (23.06)	-3.5 (2.12)	46	75.4 (23.76)	-1.0 (2.45)	-2.44 (-8.86, 3.98) 0.4528	-0.09 (-0.31, 0.14)	
>= 75	75	73.3 (26.28)	0.7 (2.21)	77	70.3 (27.26)	-2.1 (2.23)	2.81 (-3.40, 9.03) 0.3721	0.10 (-0.12, 0.33)	
GENDER									
MALE	98	76.9 (24.48)	0.3 (1.91)	70	70.7 (27.57)	-2.6 (2.34)	2.97 (-3.00, 8.95) 0.3275	0.11 (-0.11, 0.34)	0.1912
FEMALE	63	70.1 (25.78)	-0.6 (2.19)	73	73.7 (24.04)	1.9 (1.99)	-2.56 (-8.42, 3.30) 0.3885	-0.10 (-0.32, 0.13)	

Cut-off date: 31-Mar-2023

(a) Number of subjects included in the model.

(b) MMRM based on assessments occurring on or before Study Day 171 at the dosing visits up to W25D1, with change from baseline treated as the dependent variable.

The baseline score, treatment, visit, the baseline*visit interaction, and the treatment*visit interaction are included as fixed effects. Visit is treated as a repeated effect using an UN covariance matrix, if possible, and CS otherwise. The LS means are overall estimates across all post-baseline visits included in the model.

(c) Calculated based on the LS mean difference and an approximate pooled SD derived from the SE of the LS mean difference.

(d) p-value for heterogeneity of the LS mean difference across subgroups calculated using the Cochran's Q test.

Program: ./primary/./pgm_code/./primary/rpt/pgm_code/rf-ef-hrq30mmrchgw24sub.sas

03APR2024:16:55:26

Protocol: ACE-536-MDS-002

Page 20 of 135

Table 61.1
 EORTC QLQ-C30 Scales: MMRM Analysis of Change from Baseline in Week 1-24 - Subgroup Analysis
 All Study Subjects
 HRQoL Evaluable Population - EORTC QLQ-C30

	Luspatercept (N=166)			Epoetin Alfa (N=159)			Luspatercept vs. Epoetin Alfa		Inter- -action (d)
	N (a)	Baseline mean (SD)	Change LS mean (SE) [b]	N (a)	Baseline mean (SD)	Change LS mean (SE) [b]	LS mean difference (95% CI) p-value (b)	Hedges'g (95% CI) (c)	
ROLE FUNCTIONING									
RACE									0.0301
WHITE	128	73.0 (25.37)	0.4 (1.59)	112	68.8 (25.72)	1.7 (1.70)	-1.25 (-5.85, 3.35) 0.5930	-0.06 (-0.29, 0.16)	
NON-WHITE	20	77.5 (24.35)	1.1 (3.98)	21	86.5 (19.45)	-11.0 (4.01)	12.06 (0.57, 23.54) 0.0401	0.24 (0.02, 0.47)	
BASELINE TRANSFUSION BURDEN									0.8746
< 4 UNITS	103	73.8 (24.32)	0.0 (1.75)	86	73.1 (25.46)	-0.7 (1.92)	0.73 (-4.40, 5.86) 0.7796	0.03 (-0.19, 0.26)	
> 4 UNITS	58	75.0 (26.72)	-0.0 (2.47)	57	71.1 (26.45)	-0.1 (2.58)	0.03 (-7.08, 7.14) 0.9935	0.00 (-0.22, 0.23)	

Cut-off date: 31-Mar-2023

(a) Number of subjects included in the model.

(b) MMRM based on assessments occurring on or before Study Day 171 at the dosing visits up to W25D1, with change from baseline treated as the dependent variable.

The baseline score, treatment, visit, the baseline*visit interaction, and the treatment*visit interaction are included as fixed effects. Visit is treated as a repeated effect using an UN covariance matrix, if possible, and CS otherwise. The LS means are overall estimates across all post-baseline visits included in the model.

(c) Calculated based on the LS mean difference and an approximate pooled SD derived from the SE of the LS mean difference.

(d) p-value for heterogeneity of the LS mean difference across subgroups calculated using the Cochran's Q test.

Program: ./primary/./pgm_code/./primary/rpt/pgm_code/rf-ef-hrq30mmchgw24sub.sas

03APR2024:16:55:26

Protocol: ACE-536-MDS-002

Page 21 of 135

Table 61.1
 EORTC QLQ-C30 Scales: MMRM Analysis of Change from Baseline in Week 1-24 - Subgroup Analysis
 All Study Subjects
 HRQoL Evaluable Population - EORTC QLQ-C30

	Luspatercept (N=166)			Epoetin Alfa (N=159)			Luspatercept vs. Epoetin Alfa		Inter- -action (d)
	N (a)	Baseline mean (SD)	Change LS mean (SE) [b]	N (a)	Baseline mean (SD)	Change LS mean (SE) [b]	LS mean difference (95% CI) p-value (b)	Hedges'g (95% CI) (c)	
ROLE FUNCTIONING									
RING SIDEROBLAST STATUS									
RS+	120	74.4 (24.63)	-1.2 (1.53)	107	75.9 (24.36)	-1.6 (1.66)	0.36 (-4.09, 4.80) 0.8751	0.02 (-0.21, 0.24)	0.8959
RS-	41	73.6 (26.87)	4.5 (3.62)	35	61.4 (27.64)	3.4 (3.87)	1.12 (-9.62, 11.86) 0.8361	0.02 (-0.20, 0.25)	
BASELINE SERUM EPO									
<= 200 U/L	128	72.4 (25.31)	1.0 (1.62)	116	71.8 (25.48)	-0.8 (1.72)	1.84 (-2.81, 6.49) 0.4369	0.09 (-0.14, 0.31)	0.1873
> 200 U/L	33	81.3 (23.48)	-4.3 (2.71)	27	74.1 (27.48)	0.1 (3.08)	-4.43 (-12.7, 3.83) 0.2875	-0.12 (-0.35, 0.10)	

Cut-off date: 31-Mar-2023

(a) Number of subjects included in the model.

(b) MMRM based on assessments occurring on or before Study Day 171 at the dosing visits up to W25D1, with change from baseline treated as the dependent variable.

The baseline score, treatment, visit, the baseline*visit interaction, and the treatment*visit interaction are included as fixed effects. Visit is treated as a repeated effect using an UN covariance matrix, if possible, and CS otherwise. The LS means are overall estimates across all post-baseline visits included in the model.

(c) Calculated based on the LS mean difference and an approximate pooled SD derived from the SE of the LS mean difference.

(d) p-value for heterogeneity of the LS mean difference across subgroups calculated using the Cochran's Q test.

Program: ./primary/./pgm_code/./primary/rpt/pgm_code/rf-ef-hrq30mmrchgw24sub.sas

03APR2024:16:55:26

Protocol: ACE-536-MDS-002

Page 22 of 135

Table 61.1
 EORTC QLQ-C30 Scales: MMRM Analysis of Change from Baseline in Week 1-24 - Subgroup Analysis
 All Study Subjects
 HRQoL Evaluable Population - EORTC QLQ-C30

	Luspatercept (N=166)			Epoetin Alfa (N=159)			Luspatercept vs. Epoetin Alfa		
	N (a)	Baseline mean (SD)	Change LS mean (SE) [b]	N (a)	Baseline mean (SD)	Change LS mean (SE) [b]	LS mean difference (95% CI) p-value (b)	Hedges'g (95% CI) (c)	Inter- action (d)
ROLE FUNCTIONING									
MDS WHO CLASSIFICATION									0.9538
AT BASELINE									
MDS-MLD	42	74.2 (26.85)	3.5 (3.52)	33	64.1 (27.99)	2.8 (3.93)	0.73 (-9.93, 11.38) 0.8922	0.02 (-0.21, 0.24)	
MDS-RS-MLD	116	74.0 (24.80)	-0.6 (1.58)	96	75.7 (24.41)	-1.6 (1.77)	1.07 (-3.61, 5.74) 0.6536	0.05 (-0.17, 0.28)	

Cut-off date: 31-Mar-2023

(a) Number of subjects included in the model.

(b) MMRM based on assessments occurring on or before Study Day 171 at the dosing visits up to W25D1, with change from baseline treated as the dependent variable.

The baseline score, treatment, visit, the baseline*visit interaction, and the treatment*visit interaction are included as fixed effects. Visit is treated as a repeated effect using an UN covariance matrix, if possible, and CS otherwise. The LS means are overall estimates across all post-baseline visits included in the model.

(c) Calculated based on the LS mean difference and an approximate pooled SD derived from the SE of the LS mean difference.

(d) p-value for heterogeneity of the LS mean difference across subgroups calculated using the Cochran's Q test.

Program: ./primary/./pgm_code/./primary/rpt/pgm_code/ef-hrq30mmrchgw24sub.sas

03APR2024:16:55:26

Protocol: ACE-536-MDS-002

Page 23 of 135

Table 61.1
 EORTC QLQ-C30 Scales: MMRM Analysis of Change from Baseline in Week 1-24 - Subgroup Analysis
 All Study Subjects
 HRQoL Evaluable Population - EORTC QLQ-C30

	Luspatercept (N=166)		Epoetin Alfa (N=159)		Luspatercept vs. Epoetin Alfa		Inter- -action (d)		
	N (a)	Baseline mean (SD)	Change LS mean (SE) [b]	N (a)	Baseline mean (SD)	Change LS mean (SE) [b]		LS mean difference (95% CI) p-value (b)	Hedges'g (95% CI) (c)
ROLE FUNCTIONING TIME SINCE INITIAL DIAGNOSIS AT BASELINE <= 1 YEARS	90	74.8 (25.26)	1.2 (1.92)	94	70.4 (27.45)	0.3 (1.90)	0.89 (-4.45, 6.23) 0.7425	0.04 (-0.19, 0.26)	0.6161
> 1 to 2 YEARS	22	76.5 (19.69)	1.7 (3.72)	19	69.3 (25.01)	-4.0 (4.13)	5.70 (-5.67,17.07) 0.3168	0.12 (-0.11, 0.34)	
> 2 to 5 YEARS	29	73.0 (28.32)	-2.2 (3.40)	18	77.8 (21.39)	2.6 (4.34)	-4.74 (-15.9, 6.37) 0.3945	-0.10 (-0.32, 0.13)	
> 5 YEARS	20	70.8 (26.42)	-5.5 (4.29)	12	83.3 (15.89)	-5.0 (5.86)	-0.47 (-15.5,14.55) 0.9496	-0.01 (-0.23, 0.22)	

Cut-off date: 31-Mar-2023

(a) Number of subjects included in the model.

(b) MMRM based on assessments occurring on or before Study Day 171 at the dosing visits up to W25D1, with change from baseline treated as the dependent variable.

The baseline score, treatment, visit, the baseline*visit interaction, and the treatment*visit interaction are included as fixed effects. Visit is treated as a repeated effect using an UN covariance matrix, if possible, and CS otherwise. The LS means are overall estimates across all post-baseline visits included in the model.

(c) Calculated based on the LS mean difference and an approximate pooled SD derived from the SE of the LS mean difference.

(d) p-value for heterogeneity of the LS mean difference across subgroups calculated using the Cochran's Q test.

Program: ./primary/./pgm_code/./primary/rpt/pgm_code/rf-ef-hrq30mmrchgw24sub.sas

03APR2024:16:55:26

Protocol: ACE-536-MDS-002

Page 24 of 135

Table 61.1
 EORTC QLQ-C30 Scales: MMRM Analysis of Change from Baseline in Week 1-24 - Subgroup Analysis
 All Study Subjects
 HRQoL Evaluable Population - EORTC QLQ-C30

	Luspatercept (N=166)			Epoetin Alfa (N=159)			Luspatercept vs. Epoetin Alfa		Inter- -action (d)
	N (a)	Baseline mean (SD)	Change LS mean (SE) [b]	N (a)	Baseline mean (SD)	Change LS mean (SE) [b]	LS mean difference (95% CI) p-value (b)	Hedges'g (95% CI) (c)	
ROLE FUNCTIONING ECOG PERFORMANCE STATUS AT BASELINE 0 or 1	158	74.9 (24.87)	-0.6 (1.41)	127	74.0 (23.91)	-0.1 (1.58)	-0.49 (-4.66, 3.67) 0.8159	-0.03 (-0.25, 0.20)	N.D.
2	3	38.9 (9.62)	N.E N.E	16	58.3 (35.49)	N.E N.E	N.E N.E	N.E N.E	0.2794
BASELINE IPSS-R RISK VERY LOW	13	71.8 (25.81)	5.0 (3.74)	13	74.4 (23.19)	0.7 (3.84)	4.39 (-6.71, 15.50) 0.4213	0.09 (-0.13, 0.32)	
LOW	114	73.5 (25.17)	-1.1 (1.69)	106	73.4 (25.69)	0.9 (1.77)	-1.97 (-6.80, 2.85) 0.4210	-0.09 (-0.32, 0.13)	
INTERMEDIATE	32	79.2 (24.68)	-0.1 (3.27)	22	68.2 (26.68)	-6.0 (4.05)	5.84 (-4.71, 16.40) 0.2716	0.13 (-0.10, 0.35)	

Cut-off date: 31-Mar-2023

(a) Number of subjects included in the model.

(b) MMRM based on assessments occurring on or before Study Day 171 at the dosing visits up to W25D1, with change from baseline treated as the dependent variable.

The baseline score, treatment, visit, the baseline*visit interaction, and the treatment*visit interaction are included as fixed effects. Visit is treated as a repeated effect using an UN covariance matrix, if possible, and CS otherwise. The LS means are overall estimates across all post-baseline visits included in the model.

(c) Calculated based on the LS mean difference and an approximate pooled SD derived from the SE of the LS mean difference.

(d) p-value for heterogeneity of the LS mean difference across subgroups calculated using the Cochran's Q test.

Program: ./primary/./pgm_code/./primary/rpt/pgm_code/rf-ef-hrq30mmrchgw24sub.sas

03APR2024:16:55:26

Protocol: ACE-536-MDS-002

Page 25 of 135

Table 61.1
 EORTC QLQ-C30 Scales: MMRM Analysis of Change from Baseline in Week 1-24 - Subgroup Analysis
 All Study Subjects
 HRQoL Evaluable Population - EORTC QLQ-C30

	Luspatercept (N=166)			Epoetin Alfa (N=159)			Luspatercept vs. Epoetin Alfa		
	N (a)	Baseline mean (SD)	Change LS mean (SE) [b]	N (a)	Baseline mean (SD)	Change LS mean (SE) [b]	LS mean difference (95% CI) p-value (b)	Hedges'g (95% CI) (c)	Inter- action (d)
ROLE FUNCTIONING									
SF36I									0.4719
MUTATED	102	74.7 (23.89)	-1.0 (1.61)	85	76.7 (23.32)	-0.1 (1.79)	-0.83 (-5.58, 3.92) 0.7303	-0.04 (-0.26, 0.19)	
NON-MUTATED	56	73.2 (27.83)	1.3 (3.00)	52	66.7 (28.20)	-1.4 (3.11)	2.74 (-5.88, 11.37) 0.5293	0.07 (-0.15, 0.30)	

Cut-off date: 31-Mar-2023

(a) Number of subjects included in the model.

(b) MMRM based on assessments occurring on or before Study Day 171 at the dosing visits up to W25D1, with change from baseline treated as the dependent variable.

The baseline score, treatment, visit, the baseline*visit interaction, and the treatment*visit interaction are included as fixed effects. Visit is treated as a repeated effect using an UN covariance matrix, if possible, and CS otherwise. The LS means are overall estimates across all post-baseline visits included in the model.

(c) Calculated based on the LS mean difference and an approximate pooled SD derived from the SE of the LS mean difference.

(d) p-value for heterogeneity of the LS mean difference across subgroups calculated using the Cochran's Q test.

Program: ./primary/./pgm_code/./primary/rpt/pgm_code/ef-hrq30mmrchgw24sub.sas

03APR2024:16:55:26

Protocol: ACE-536-MDS-002

Page 26 of 135

Table 61.1
 EORTC QLQ-C30 Scales: MMRM Analysis of Change from Baseline in Week 1-24 - Subgroup Analysis
 All Study Subjects
 HRQoL Evaluable Population - EORTC QLQ-C30

	Luspatercept (N=166)			Epoetin Alfa (N=159)			Luspatercept vs. Epoetin Alfa		
	N (a)	Baseline mean (SD)	Change LS mean (SE) [b]	N (a)	Baseline mean (SD)	Change LS mean (SE) [b]	LS mean difference (95% CI) p-value (b)	Hedges'g (95% CI) (c)	Inter- -action (d)
ROLE FUNCTIONING									
BASELINE PLATELETS									0.1001
< 100 10 ⁹ /L	22	75.8 (28.51)	7.4 (4.38)	16	55.2 (24.13)	8.1 (5.18)	-0.67 (-14.9, 13.59) 0.9247	-0.01 (-0.24, 0.21)	
100 to 450 10 ⁹ /L	133	74.2 (24.49)	-1.0 (1.55)	116	73.9 (25.75)	-1.0 (1.69)	0.08 (-4.44, 4.59) 0.9732	0.00 (-0.22, 0.23)	
> 450 10 ⁹ /L	5	63.3 (29.81)	1.4 (3.99)	11	80.3 (19.46)	-9.8 (2.56)	11.26 (0.94, 21.59) 0.0348	0.27 (0.04, 0.50)	

Cut-off date: 31-Mar-2023

(a) Number of subjects included in the model.

(b) MMRM based on assessments occurring on or before Study Day 171 at the dosing visits up to W25D1, with change from baseline treated as the dependent variable.

The baseline score, treatment, visit, the baseline*visit interaction, and the treatment*visit interaction are included as fixed effects. Visit is treated as a repeated effect using an UN covariance matrix, if possible, and CS otherwise. The LS means are overall estimates across all post-baseline visits included in the model.

(c) Calculated based on the LS mean difference and an approximate pooled SD derived from the SE of the LS mean difference.

(d) p-value for heterogeneity of the LS mean difference across subgroups calculated using the Cochran's Q test.

Program: ./primary/./pgm_code/./primary/rpt/pgm_code/ef-hrq30mmrchgw24sub.sas

03APR2024:16:55:26

Protocol: ACE-536-MDS-002

Page 27 of 135

Table 61.1
 EORTC QLQ-C30 Scales: MMRM Analysis of Change from Baseline in Week 1-24 - Subgroup Analysis
 All Study Subjects
 HRQoL Evaluable Population - EORTC QLQ-C30

	Luspatercept (N=166)			Epoetin Alfa (N=159)			Luspatercept vs. Epoetin Alfa		Inter- -action (d)
	N (a)	Baseline mean (SD)	Change LS mean (SE) [b]	N (a)	Baseline mean (SD)	Change LS mean (SE) [b]	LS mean difference (95% CI) p-value (b)	Hedges'g (95% CI) (c)	
ROLE FUNCTIONING									0.0778
REGION									
NORTH AMERICA	12	65.3 (31.35)	N.E N.E	10	75.0 (21.15)	N.E N.E	N.E N.E	N.E N.E	
EUROPE	98	75.9 (23.83)	-0.7 (1.76)	83	68.5 (27.05)	2.4 (1.91)	-3.09 (-8.23, 2.06) 0.2384	-0.14 (-0.36, 0.09)	
ASIA	15	82.2 (19.38)	-1.1 (4.83)	19	86.0 (20.23)	-11.8 (4.41)	10.69 (-2.66,24.03) 0.1125	0.19 (-0.04, 0.41)	
REST OF WORLD	36	69.4 (27.75)	2.6 (3.20)	31	73.1 (24.60)	-2.2 (3.43)	4.79 (-4.59,14.17) 0.3119	0.12 (-0.11, 0.34)	

Cut-off date: 31-Mar-2023

(a) Number of subjects included in the model.

(b) MMRM based on assessments occurring on or before Study Day 171 at the dosing visits up to W25D1, with change from baseline treated as the dependent variable.

The baseline score, treatment, visit, the baseline*visit interaction, and the treatment*visit interaction are included as fixed effects. Visit is treated as a repeated effect using an UN covariance matrix, if possible, and CS otherwise. The LS means are overall estimates across all post-baseline visits included in the model.

(c) Calculated based on the LS mean difference and an approximate pooled SD derived from the SE of the LS mean difference.

(d) p-value for heterogeneity of the LS mean difference across subgroups calculated using the Cochran's Q test.

Program: ./primary/./pgm_code/./primary/rpt/pgm_code/ef-hrq30mmrchgw24sub.sas

03APR2024:16:55:26

Protocol: ACE-536-MDS-002

Page 28 of 135

Table 61.1
 EORTC QLQ-C30 Scales: MMRM Analysis of Change from Baseline in Week 1-24 - Subgroup Analysis
 All Study Subjects
 HRQoL Evaluable Population - EORTC QLQ-C30

	Luspatercept (N=166)			Epoetin Alfa (N=159)			Luspatercept vs. Epoetin Alfa		
	N (a)	Baseline mean (SD)	Change LS mean (SE) [b]	N (a)	Baseline mean (SD)	Change LS mean (SE) [b]	LS mean difference (95% CI) p-value (b)	Hedges'g (95% CI) (c)	Inter- -action (d)
EMOTIONAL FUNCTIONING									
AGE CATEGORIES (YEARS)									
<= 64	26	79.5 (16.03)	3.4 (2.57)	20	74.6 (19.59)	3.9 (2.93)	-0.43 (-8.33, 7.46) 0.9121	-0.01 (-0.24, 0.21)	0.6755
65-74	60	76.4 (20.01)	5.5 (1.64)	46	71.7 (19.76)	4.3 (1.87)	1.21 (-3.73, 6.15) 0.6289	0.06 (-0.17, 0.28)	
>= 75	75	80.8 (18.68)	0.8 (1.58)	77	73.5 (21.83)	2.5 (1.59)	-1.77 (-6.25, 2.70) 0.4344	-0.09 (-0.32, 0.14)	
GENDER									
MALE	98	82.1 (18.74)	2.2 (1.27)	70	74.5 (21.56)	1.6 (1.55)	0.63 (-3.37, 4.63) 0.7561	0.04 (-0.19, 0.26)	0.4066
FEMALE	63	74.1 (17.97)	3.7 (1.82)	73	71.7 (20.02)	5.7 (1.66)	-2.02 (-6.89, 2.86) 0.4145	-0.09 (-0.32, 0.13)	

Cut-off date: 31-Mar-2023

(a) Number of subjects included in the model.

(b) MMRM based on assessments occurring on or before Study Day 171 at the dosing visits up to W25D1, with change from baseline treated as the dependent variable.

The baseline score, treatment, visit, the baseline*visit interaction, and the treatment*visit interaction are included as fixed effects. Visit is treated as a repeated effect using an UN covariance matrix, if possible, and CS otherwise. The LS means are overall estimates across all post-baseline visits included in the model.

(c) Calculated based on the LS mean difference and an approximate pooled SD derived from the SE of the LS mean difference.

(d) p-value for heterogeneity of the LS mean difference across subgroups calculated using the Cochran's Q test.

Program: ./primary/./pgm_code/./primary/rpt/pgm_code/rf-ef-hrq30mmrchgw24sub.sas

03APR2024:16:55:26

Protocol: ACE-536-MDS-002

Page 29 of 135

Table 61.1
 EORTC QLQ-C30 Scales: MMRM Analysis of Change from Baseline in Week 1-24 - Subgroup Analysis
 All Study Subjects
 HRQoL Evaluable Population - EORTC QLQ-C30

	Luspatercept (N=166)			Epoetin Alfa (N=159)			Luspatercept vs. Epoetin Alfa		Inter- -action (d)
	N (a)	Baseline mean (SD)	Change LS mean (SE) [b]	N (a)	Baseline mean (SD)	Change LS mean (SE) [b]	LS mean difference (95% CI) p-value (b)	Hedges'g (95% CI) (c)	
EMOTIONAL FUNCTIONING									
RACE									
WHITE	128	78.8 (18.88)	3.6 (1.23)	112	70.0 (20.30)	4.2 (1.30)	-0.58 (-4.15, 2.99) 0.7477	-0.04 (-0.26, 0.19)	0.2094
NON-WHITE	20	84.6 (16.28)	1.9 (2.39)	21	82.5 (19.53)	-2.4 (2.43)	4.26 (-2.64, 11.16) 0.2188	0.14 (-0.08, 0.37)	
BASELINE TRANSFUSION BURDEN									
< 4 UNITS	103	78.9 (18.92)	2.4 (1.32)	86	71.8 (21.13)	3.4 (1.44)	-0.99 (-4.88, 2.89) 0.6142	-0.06 (-0.28, 0.17)	0.5056
> 4 UNITS	58	79.0 (18.75)	3.8 (1.72)	57	75.0 (20.23)	2.7 (1.79)	1.12 (-3.82, 6.07) 0.6540	0.05 (-0.17, 0.28)	

Cut-off date: 31-Mar-2023

(a) Number of subjects included in the model.

(b) MMRM based on assessments occurring on or before Study Day 171 at the dosing visits up to W25D1, with change from baseline treated as the dependent variable.

The baseline score, treatment, visit, the baseline*visit interaction, and the treatment*visit interaction are included as fixed effects. Visit is treated as a repeated effect using an UN covariance matrix, if possible, and CS otherwise. The LS means are overall estimates across all post-baseline visits included in the model.

(c) Calculated based on the LS mean difference and an approximate pooled SD derived from the SE of the LS mean difference.

(d) p-value for heterogeneity of the LS mean difference across subgroups calculated using the Cochran's Q test.

Program: ./primary/./pgm_code/./primary/rpt/pgm_code/rf-ef-hrq30mmrchgw24sub.sas

03APR2024:16:55:26

Protocol: ACE-536-MDS-002

Page 30 of 135

Table 61.1
 EORTC QLQ-C30 Scales: MMRM Analysis of Change from Baseline in Week 1-24 - Subgroup Analysis
 All Study Subjects
 HRQoL Evaluable Population - EORTC QLQ-C30

	Luspatercept (N=166)		Epoetin Alfa (N=159)		Luspatercept vs. Epoetin Alfa		Inter- -action (d)		
	N (a)	Baseline mean (SD)	Change LS mean (SE) [b]	N (a)	Baseline mean (SD)	Change LS mean (SE) [b]		LS mean difference (95% CI) p-value (b)	Hedges'g (95% CI) (c)
EMOTIONAL FUNCTIONING									
RING SIDEROBLAST STATUS									
RS+	120	76.9 (18.57)	3.1 (1.16)	107	74.7 (20.60)	3.6 (1.25)	-0.54 (-3.91, 2.83) 0.7513	-0.04 (-0.26, 0.19)	0.5686
RS-	41	85.0 (18.37)	3.5 (2.58)	35	68.1 (21.05)	1.6 (2.75)	1.90 (-5.94, 9.75) 0.6300	0.06 (-0.17, 0.28)	
BASELINE SERUM EPO									
<= 200 U/L	128	77.3 (19.20)	3.2 (1.20)	116	72.8 (20.68)	4.1 (1.26)	-0.88 (-4.32, 2.57) 0.6162	-0.06 (-0.28, 0.17)	0.6337
> 200 U/L	33	85.1 (15.97)	1.7 (2.08)	27	74.1 (21.48)	0.9 (2.37)	0.87 (-5.59, 7.33) 0.7880	0.03 (-0.19, 0.26)	

Cut-off date: 31-Mar-2023

(a) Number of subjects included in the model.

(b) MMRM based on assessments occurring on or before Study Day 171 at the dosing visits up to W25D1, with change from baseline treated as the dependent variable.

The baseline score, treatment, visit, the baseline*visit interaction, and the treatment*visit interaction are included as fixed effects. Visit is treated as a repeated effect using an UN covariance matrix, if possible, and CS otherwise. The LS means are overall estimates across all post-baseline visits included in the model.

(c) Calculated based on the LS mean difference and an approximate pooled SD derived from the SE of the LS mean difference.

(d) p-value for heterogeneity of the LS mean difference across subgroups calculated using the Cochran's Q test.

Program: ./primary/./pgm_code/./primary/rpt/pgm_code/rf-ef-hrq30mmrchgw24sub.sas

03APR2024:16:55:26

Protocol: ACE-536-MDS-002

Page 31 of 135

Table 61.1
 EORTC QLQ-C30 Scales: MMRM Analysis of Change from Baseline in Week 1-24 - Subgroup Analysis
 All Study Subjects
 HRQoL Evaluable Population - EORTC QLQ-C30

	Luspatercept (N=166)			Epoetin Alfa (N=159)			Luspatercept vs. Epoetin Alfa		
	N (a)	Baseline mean (SD)	Change LS mean (SE) [b]	N (a)	Baseline mean (SD)	Change LS mean (SE) [b]	LS mean difference (95% CI) p-value (b)	Hedges'g (95% CI) (c)	Inter- action (d)
EMOTIONAL FUNCTIONING									
MDS WHO CLASSIFICATION									0.5805
AT BASELINE									
MDS-MLD	42	85.1 (18.18)	2.3 (2.50)	33	69.9 (21.24)	0.4 (2.82)	1.93 (-5.84, 9.70) 0.6223	0.06 (-0.17, 0.28)	
MDS-RS-MLD	116	76.5 (18.64)	3.2 (1.18)	96	75.0 (19.76)	3.7 (1.33)	-0.44 (-3.95, 3.07) 0.8051	-0.03 (-0.25, 0.20)	

Cut-off date: 31-Mar-2023

(a) Number of subjects included in the model.

(b) MMRM based on assessments occurring on or before Study Day 171 at the dosing visits up to W25D1, with change from baseline treated as the dependent variable.

The baseline score, treatment, visit, the baseline*visit interaction, and the treatment*visit interaction are included as fixed effects. Visit is treated as a repeated effect using an UN covariance matrix, if possible, and CS otherwise. The LS means are overall estimates across all post-baseline visits included in the model.

(c) Calculated based on the LS mean difference and an approximate pooled SD derived from the SE of the LS mean difference.

(d) p-value for heterogeneity of the LS mean difference across subgroups calculated using the Cochran's Q test.

Program: /./primary/./pgm_code/./primary/rpt/pgm_code/ef-hrq30mmrchgw24sub.sas

03APR2024:16:55:26

Protocol: ACE-536-MDS-002

Page 32 of 135

Table 61.1
 EORTC QLQ-C30 Scales: MMRM Analysis of Change from Baseline in Week 1-24 - Subgroup Analysis
 All Study Subjects
 HRQoL Evaluable Population - EORTC QLQ-C30

	Luspatercept (N=166)		Epoetin Alfa (N=159)		Luspatercept vs. Epoetin Alfa		Inter- -action (d)		
	N (a)	Baseline mean (SD)	Change LS mean (SE) [b]	N (a)	Baseline mean (SD)	Change LS mean (SE) [b]		LS mean difference (95% CI) p-value (b)	Hedges'g (95% CI) (c)
EMOTIONAL FUNCTIONING TIME SINCE INITIAL DIAGNOSIS AT BASELINE <= 1 YEARS	90	79.1 (18.96)	2.4 (1.44)	94	73.6 (21.61)	4.3 (1.42)	-1.92 (-5.92, 2.08) 0.3458	-0.11 (-0.33, 0.12)	0.7138
> 1 to 2 YEARS	22	80.7 (20.80)	0.7 (3.36)	19	71.9 (22.77)	2.2 (3.65)	-1.43 (-11.6, 8.74) 0.7774	-0.03 (-0.26, 0.19)	
> 2 to 5 YEARS	29	79.0 (18.04)	7.1 (2.22)	18	69.0 (18.92)	5.2 (2.83)	1.96 (-5.41, 9.33) 0.5950	0.06 (-0.16, 0.29)	
> 5 YEARS	20	76.3 (17.99)	0.0 (2.53)	12	77.1 (12.87)	-2.2 (3.46)	2.20 (-6.57, 10.97) 0.6117	0.06 (-0.17, 0.28)	

Cut-off date: 31-Mar-2023

(a) Number of subjects included in the model.

(b) MMRM based on assessments occurring on or before Study Day 171 at the dosing visits up to W25D1, with change from baseline treated as the dependent variable.

The baseline score, treatment, visit, the baseline*visit interaction, and the treatment*visit interaction are included as fixed effects. Visit is treated as a repeated effect using an UN covariance matrix, if possible, and CS otherwise. The LS means are overall estimates across all post-baseline visits included in the model.

(c) Calculated based on the LS mean difference and an approximate pooled SD derived from the SE of the LS mean difference.

(d) p-value for heterogeneity of the LS mean difference across subgroups calculated using the Cochran's Q test.

Program: ./primary/./pgm_code/./primary/rpt/pgm_code/rf-ef-hrq30mmrchgw24sub.sas

03APR2024:16:55:26

Protocol: ACE-536-MDS-002

Page 33 of 135

Table 61.1
 EORTC QLQ-C30 Scales: MMRM Analysis of Change from Baseline in Week 1-24 - Subgroup Analysis
 All Study Subjects
 HRQoL Evaluable Population - EORTC QLQ-C30

	Luspatercept (N=166)			Epoetin Alfa (N=159)			Luspatercept vs. Epoetin Alfa		Inter- -action (d)
	N (a)	Baseline mean (SD)	Change LS mean (SE) [b]	N (a)	Baseline mean (SD)	Change LS mean (SE) [b]	LS mean difference (95% CI) p-value (b)	Hedges'g (95% CI) (c)	
EMOTIONAL FUNCTIONING ECOG PERFORMANCE STATUS AT BASELINE 0 or 1	158	79.0 (18.95)	2.9 (1.06)	127	73.5 (20.37)	2.9 (1.19)	0.03 (-3.13, 3.20) 0.9828	0.00 (-0.22, 0.23)	N.D.
2	3	75.0 (8.33)	N.E N.E	16	69.8 (24.13)	N.E N.E	N.E N.E	N.E N.E	0.7664
BASELINE IPSS-R RISK VERY LOW	13	81.4 (16.01)	N.E N.E	13	64.1 (19.95)	N.E N.E	N.E N.E	N.E N.E	
LOW	114	78.3 (19.97)	3.1 (1.23)	106	73.3 (21.35)	3.5 (1.29)	-0.37 (-3.90, 3.15) 0.8350	-0.02 (-0.25, 0.20)	
INTERMEDIATE	32	80.7 (16.04)	1.1 (2.28)	22	77.7 (18.25)	2.6 (2.85)	-1.58 (-8.92, 5.75) 0.6669	-0.05 (-0.27, 0.18)	

Cut-off date: 31-Mar-2023

(a) Number of subjects included in the model.

(b) MMRM based on assessments occurring on or before Study Day 171 at the dosing visits up to W25D1, with change from baseline treated as the dependent variable.

The baseline score, treatment, visit, the baseline*visit interaction, and the treatment*visit interaction are included as fixed effects. Visit is treated as a repeated effect using an UN covariance matrix, if possible, and CS otherwise. The LS means are overall estimates across all post-baseline visits included in the model.

(c) Calculated based on the LS mean difference and an approximate pooled SD derived from the SE of the LS mean difference.

(d) p-value for heterogeneity of the LS mean difference across subgroups calculated using the Cochran's Q test.

Program: ./primary/./pgm_code/./primary/rpt/pgm_code/rf-ef-hrq30mmrchgw24sub.sas

03APR2024:16:55:26

Protocol: ACE-536-MDS-002

Page 34 of 135

Table 61.1
 EORTC QLQ-C30 Scales: MMRM Analysis of Change from Baseline in Week 1-24 - Subgroup Analysis
 All Study Subjects
 HRQoL Evaluable Population - EORTC QLQ-C30

	Luspatercept (N=166)			Epoetin Alfa (N=159)			Luspatercept vs. Epoetin Alfa		
	N (a)	Baseline mean (SD)	Change LS mean (SE) [b]	N (a)	Baseline mean (SD)	Change LS mean (SE) [b]	LS mean difference (95% CI) p-value (b)	Hedges'g (95% CI) (c)	Inter- action (d)
EMOTIONAL FUNCTIONING									
SF3B1									0.9681
MUTATED	102	77.4 (18.48)	3.5 (1.27)	85	74.0 (20.10)	3.3 (1.41)	0.23 (-3.53, 3.99) 0.9040	0.01 (-0.21, 0.24)	
NON-MUTATED	56	80.7 (19.21)	3.2 (1.93)	52	71.6 (21.41)	2.8 (2.00)	0.37 (-5.21, 5.94) 0.8967	0.01 (-0.21, 0.24)	

Cut-off date: 31-Mar-2023

(a) Number of subjects included in the model.

(b) MMRM based on assessments occurring on or before Study Day 171 at the dosing visits up to W25D1, with change from baseline treated as the dependent variable.

The baseline score, treatment, visit, the baseline*visit interaction, and the treatment*visit interaction are included as fixed effects. Visit is treated as a repeated effect using an UN covariance matrix, if possible, and CS otherwise. The LS means are overall estimates across all post-baseline visits included in the model.

(c) Calculated based on the LS mean difference and an approximate pooled SD derived from the SE of the LS mean difference.

(d) p-value for heterogeneity of the LS mean difference across subgroups calculated using the Cochran's Q test.

Program: ./primary/./pgm_code/./primary/rpt/pgm_code/ef-hrq30mmrchgw24sub.sas

03APR2024:16:55:26

Protocol: ACE-536-MDS-002

Page 35 of 135

Table 61.1
 EORTC QLQ-C30 Scales: MMRM Analysis of Change from Baseline in Week 1-24 - Subgroup Analysis
 All Study Subjects
 HRQoL Evaluable Population - EORTC QLQ-C30

	Luspatercept (N=166)			Epoetin Alfa (N=159)			Luspatercept vs. Epoetin Alfa		Inter- -action (d)
	N (a)	Baseline mean (SD)	Change LS mean (SE) [b]	N (a)	Baseline mean (SD)	Change LS mean (SE) [b]	LS mean difference (95% CI) p-value (b)	Hedges'g (95% CI) (c)	
EMOTIONAL FUNCTIONING									0.1578
BASELINE PLATELETS < 100 10 ⁹ /L	22	84.1 (20.72)	4.7 (3.10)	16	68.8 (20.53)	-1.5 (3.68)	6.20 (-3.94,16.35) 0.2227	0.14 (-0.08, 0.37)	
100 to 450 10 ⁹ /L	133	78.3 (18.38)	2.6 (1.16)	116	74.0 (20.53)	3.9 (1.26)	-1.26 (-4.65, 2.13) 0.4639	-0.08 (-0.31, 0.14)	
> 450 10 ⁹ /L	5	70.0 (20.92)	N.E N.E	11	69.7 (24.23)	N.E N.E	N.E N.E	N.E N.E	

Cut-off date: 31-Mar-2023

(a) Number of subjects included in the model.

(b) MMRM based on assessments occurring on or before Study Day 171 at the dosing visits up to W25D1, with change from baseline treated as the dependent variable.

The baseline score, treatment, visit, the baseline*visit interaction, and the treatment*visit interaction are included as fixed effects. Visit is treated as a repeated effect using an UN covariance matrix, if possible, and CS otherwise. The LS means are overall estimates across all post-baseline visits included in the model.

(c) Calculated based on the LS mean difference and an approximate pooled SD derived from the SE of the LS mean difference.

(d) p-value for heterogeneity of the LS mean difference across subgroups calculated using the Cochran's Q test.

Program: ./primary/./pgm_code/./primary/rpt/pgm_code/ef-hrq30mmrchgw24sub.sas

03APR2024:16:55:26

Protocol: ACE-536-MDS-002

Page 36 of 135

Table 61.1
 EORTC QLQ-C30 Scales: MMRM Analysis of Change from Baseline in Week 1-24 - Subgroup Analysis
 All Study Subjects
 HRQoL Evaluable Population - EORTC QLQ-C30

	Luspatercept (N=166)			Epoetin Alfa (N=159)			Luspatercept vs. Epoetin Alfa		
	N (a)	Baseline mean (SD)	Change LS mean (SE) [b]	N (a)	Baseline mean (SD)	Change LS mean (SE) [b]	LS mean difference (95% CI) p-value (b)	Hedges'g (95% CI) (c)	Inter- action (d)
EMOTIONAL FUNCTIONING									
REGION									0.2837
NORTH AMERICA	12	81.9 (22.43)	1.9 (2.14)	10	73.3 (19.56)	3.1 (3.08)	-1.22 (-9.39, 6.95) 0.7578	-0.04 (-0.26, 0.19)	
EUROPE	98	77.3 (19.84)	2.6 (1.42)	83	70.2 (20.95)	5.2 (1.53)	-2.61 (-6.76, 1.54) 0.2161	-0.14 (-0.37, 0.08)	
ASIA	15	85.0 (13.06)	2.5 (2.99)	19	83.3 (20.22)	-3.0 (2.74)	5.54 (-2.74, 13.82) 0.1821	0.16 (-0.07, 0.38)	
REST OF WORLD	36	79.9 (16.47)	4.7 (2.25)	31	74.5 (19.71)	2.8 (2.40)	1.97 (-4.64, 8.58) 0.5540	0.07 (-0.16, 0.29)	

Cut-off date: 31-Mar-2023

(a) Number of subjects included in the model.

(b) MMRM based on assessments occurring on or before Study Day 171 at the dosing visits up to W25D1, with change from baseline treated as the dependent variable.

The baseline score, treatment, visit, the baseline*visit interaction, and the treatment*visit interaction are included as fixed effects. Visit is treated as a repeated effect using an UN covariance matrix, if possible, and CS otherwise. The LS means are overall estimates across all post-baseline visits included in the model.

(c) Calculated based on the LS mean difference and an approximate pooled SD derived from the SE of the LS mean difference.

(d) p-value for heterogeneity of the LS mean difference across subgroups calculated using the Cochran's Q test.

Program: ./primary/./pgm_code/./primary/rpt/pgm_code/ef-hrq30mmrchgw24sub.sas

03APR2024:16:55:26

Protocol: ACE-536-MDS-002

Page 37 of 135

Table 61.1
 EORTC QLQ-C30 Scales: MMRM Analysis of Change from Baseline in Week 1-24 - Subgroup Analysis
 All Study Subjects
 HRQoL Evaluable Population - EORTC QLQ-C30

	Luspatercept (N=166)			Epoetin Alfa (N=159)			Luspatercept vs. Epoetin Alfa		
	N (a)	Baseline mean (SD)	Change LS mean (SE) [b]	N (a)	Baseline mean (SD)	Change LS mean (SE) [b]	LS mean difference (95% CI) p-value (b)	Hedges'g (95% CI) (c)	Inter- -action (d)
COGNITIVE FUNCTIONING									
AGE CATEGORIES (YEARS)									
<= 64	26	81.4 (16.55)	3.1 (2.25)	20	78.3 (23.63)	2.6 (2.55)	0.54 (-6.31, 7.38) 0.8753	0.02 (-0.21, 0.24)	0.9234
65-74	60	83.9 (20.35)	1.9 (1.74)	46	79.3 (20.54)	1.0 (1.97)	0.88 (-4.33, 6.09) 0.7386	0.04 (-0.19, 0.26)	
>= 75	75	79.6 (23.50)	2.6 (1.69)	77	78.8 (24.28)	0.6 (1.71)	1.99 (-2.76, 6.75) 0.4086	0.09 (-0.13, 0.32)	
GENDER									
MALE	98	84.9 (19.31)	1.2 (1.36)	70	79.3 (23.81)	-0.7 (1.66)	1.95 (-2.31, 6.21) 0.3665	0.10 (-0.12, 0.33)	0.6500
FEMALE	63	76.2 (23.32)	3.8 (1.75)	73	78.5 (22.13)	3.3 (1.60)	0.50 (-4.19, 5.19) 0.8339	0.02 (-0.20, 0.25)	

Cut-off date: 31-Mar-2023

(a) Number of subjects included in the model.

(b) MMRM based on assessments occurring on or before Study Day 171 at the dosing visits up to W25D1, with change from baseline treated as the dependent variable.

The baseline score, treatment, visit, the baseline*visit interaction, and the treatment*visit interaction are included as fixed effects. Visit is treated as a repeated effect using an UN covariance matrix, if possible, and CS otherwise. The LS means are overall estimates across all post-baseline visits included in the model.

(c) Calculated based on the LS mean difference and an approximate pooled SD derived from the SE of the LS mean difference.

(d) p-value for heterogeneity of the LS mean difference across subgroups calculated using the Cochran's Q test.

Program: ./primary/./pgm_code/./primary/rpt/pgm_code/rf-ef-hrq30mmchgw24sub.sas

03APR2024:16:55:26

Protocol: ACE-536-MDS-002

Page 38 of 135

Table 61.1
 EORTC QLQ-C30 Scales: MMRM Analysis of Change from Baseline in Week 1-24 - Subgroup Analysis
 All Study Subjects
 HRQoL Evaluable Population - EORTC QLQ-C30

	Luspatercept (N=166)			Epoetin Alfa (N=159)			Luspatercept vs. Epoetin Alfa		Inter- -action (d)
	N (a)	Baseline mean (SD)	Change LS mean (SE) [b]	N (a)	Baseline mean (SD)	Change LS mean (SE) [b]	LS mean difference (95% CI) p-value (b)	Hedges'g (95% CI) (c)	
COGNITIVE FUNCTIONING									
RACE									0.0505
WHITE	128	81.5 (21.76)	2.6 (1.23)	112	76.8 (23.92)	2.5 (1.31)	0.14 (-3.41, 3.68) 0.9387	0.01 (-0.22, 0.23)	
NON-WHITE	20	79.2 (17.83)	1.2 (2.78)	21	85.7 (14.23)	-7.5 (2.81)	8.70 (0.62,16.77) 0.0355	0.25 (0.02, 0.48)	
BASELINE TRANSFUSION BURDEN									0.9990
< 4 UNITS	103	80.3 (20.04)	2.3 (1.40)	86	75.8 (23.80)	0.7 (1.53)	1.54 (-2.55, 5.64) 0.4581	0.09 (-0.14, 0.31)	
> 4 UNITS	58	83.6 (23.46)	2.6 (1.61)	57	83.6 (20.77)	1.0 (1.69)	1.55 (-3.08, 6.17) 0.5087	0.08 (-0.15, 0.30)	

Cut-off date: 31-Mar-2023

(a) Number of subjects included in the model.

(b) MMRM based on assessments occurring on or before Study Day 171 at the dosing visits up to W25D1, with change from baseline treated as the dependent variable.

The baseline score, treatment, visit, the baseline*visit interaction, and the treatment*visit interaction are included as fixed effects. Visit is treated as a repeated effect using an UN covariance matrix, if possible, and CS otherwise. The LS means are overall estimates across all post-baseline visits included in the model.

(c) Calculated based on the LS mean difference and an approximate pooled SD derived from the SE of the LS mean difference.

(d) p-value for heterogeneity of the LS mean difference across subgroups calculated using the Cochran's Q test.

Program: ./primary/./pgm_code/./primary/rpt/pgm_code/rf-ef-hrq30mmchgw24sub.sas

03APR2024:16:55:26

Protocol: ACE-536-MDS-002

Page 39 of 135

Table 61.1
 EORTC QLQ-C30 Scales: MMRM Analysis of Change from Baseline in Week 1-24 - Subgroup Analysis
 All Study Subjects
 HRQoL Evaluable Population - EORTC QLQ-C30

	Luspatercept (N=166)			Epoetin Alfa (N=159)			Luspatercept vs. Epoetin Alfa		Inter- -action (d)
	N (a)	Baseline mean (SD)	Change LS mean (SE) [b]	N (a)	Baseline mean (SD)	Change LS mean (SE) [b]	LS mean difference (95% CI) p-value (b)	Hedges'g (95% CI) (c)	
COGNITIVE FUNCTIONING									
RING SIDEROBLAST STATUS									
RS+	120	80.7 (20.95)	2.5 (1.24)	107	80.4 (22.06)	1.0 (1.34)	1.49 (-2.11, 5.09) 0.4146	0.09 (-0.13, 0.32)	0.9664
RS-	41	83.7 (22.51)	2.5 (1.92)	35	74.8 (25.36)	0.9 (2.01)	1.63 (-3.96, 7.23) 0.5622	0.07 (-0.16, 0.29)	
BASELINE SERUM EPO									
<= 200 U/L	128	79.6 (22.35)	2.5 (1.17)	116	78.6 (22.50)	0.6 (1.24)	1.87 (-1.48, 5.22) 0.2718	0.13 (-0.10, 0.35)	0.6997
> 200 U/L	33	88.9 (14.83)	2.5 (2.25)	27	80.2 (24.91)	2.1 (2.56)	0.39 (-6.49, 7.27) 0.9090	0.01 (-0.21, 0.24)	

Cut-off date: 31-Mar-2023

(a) Number of subjects included in the model.

(b) MMRM based on assessments occurring on or before Study Day 171 at the dosing visits up to W25D1, with change from baseline treated as the dependent variable.

The baseline score, treatment, visit, the baseline*visit interaction, and the treatment*visit interaction are included as fixed effects. Visit is treated as a repeated effect using an UN covariance matrix, if possible, and CS otherwise. The LS means are overall estimates across all post-baseline visits included in the model.

(c) Calculated based on the LS mean difference and an approximate pooled SD derived from the SE of the LS mean difference.

(d) p-value for heterogeneity of the LS mean difference across subgroups calculated using the Cochran's Q test.

Program: ./primary/./pgm_code/./primary/rpt/pgm_code/ef-hrq30mmrchgw24sub.sas

03APR2024:16:55:26

Protocol: ACE-536-MDS-002

Page 40 of 135

Table 61.1
 EORTC QLQ-C30 Scales: MMRM Analysis of Change from Baseline in Week 1-24 - Subgroup Analysis
 All Study Subjects
 HRQoL Evaluable Population - EORTC QLQ-C30

	Luspatercept (N=166)			Epoetin Alfa (N=159)			Luspatercept vs. Epoetin Alfa		
	N (a)	Baseline mean (SD)	Change LS mean (SE) [b]	N (a)	Baseline mean (SD)	Change LS mean (SE) [b]	LS mean difference (95% CI) p-value (b)	Hedges'g (95% CI) (c)	Inter- action (d)
COGNITIVE FUNCTIONING MDS WHO CLASSIFICATION AT BASELINE									0.8737
MDS-MLD	42	83.7 (22.24)	3.2 (1.96)	33	75.3 (26.06)	1.0 (2.17)	2.15 (-3.72, 8.03) 0.4674	0.08 (-0.14, 0.31)	
MDS-RS-MLD	116	80.6 (21.19)	2.5 (1.29)	96	80.0 (22.38)	0.9 (1.44)	1.59 (-2.22, 5.40) 0.4108	0.09 (-0.13, 0.32)	

Cut-off date: 31-Mar-2023

(a) Number of subjects included in the model.

(b) MMRM based on assessments occurring on or before Study Day 171 at the dosing visits up to W25D1, with change from baseline treated as the dependent variable.

The baseline score, treatment, visit, the baseline*visit interaction, and the treatment*visit interaction are included as fixed effects. Visit is treated as a repeated effect using an UN covariance matrix, if possible, and CS otherwise. The LS means are overall estimates across all post-baseline visits included in the model.

(c) Calculated based on the LS mean difference and an approximate pooled SD derived from the SE of the LS mean difference.

(d) p-value for heterogeneity of the LS mean difference across subgroups calculated using the Cochran's Q test.

Program: /./primary/./pgm_code/./primary/rpt/pgm_code/ef-hrq30mmrchgw24sub.sas

03APR2024:16:55:26

Protocol: ACE-536-MDS-002

Page 41 of 135

Table 61.1
 EORTC QLQ-C30 Scales: MMRM Analysis of Change from Baseline in Week 1-24 - Subgroup Analysis
 All Study Subjects
 HRQoL Evaluable Population - EORTC QLQ-C30

	Luspatercept (N=166)		Epoetin Alfa (N=159)		Luspatercept vs. Epoetin Alfa		Inter- -action (d)		
	N (a)	Baseline mean (SD)	Change LS mean (SE) [b]	N (a)	Baseline mean (SD)	Change LS mean (SE) [b]		LS mean difference (95% CI) p-value (b)	Hedges'g (95% CI) (c)
COGNITIVE FUNCTIONING TIME SINCE INITIAL DIAGNOSIS AT BASELINE <= 1 YEARS	90	80.4 (25.06)	4.1 (1.45)	94	78.2 (23.70)	1.6 (1.43)	2.52 (-1.50, 6.54) 0.2181	0.14 (-0.08, 0.37)	0.8847
> 1 to 2 YEARS	22	86.4 (12.21)	1.1 (2.76)	19	80.7 (25.62)	-0.4 (3.12)	1.58 (-6.88, 10.03) 0.7080	0.04 (-0.18, 0.27)	
> 2 to 5 YEARS	29	83.9 (17.53)	1.6 (2.55)	18	75.9 (20.79)	2.8 (3.27)	-1.23 (-9.68, 7.22) 0.7708	-0.03 (-0.26, 0.19)	
> 5 YEARS	20	77.5 (14.58)	-0.1 (2.87)	12	86.1 (13.91)	-2.1 (3.88)	2.00 (-8.28, 12.28) 0.6933	0.05 (-0.18, 0.27)	

Cut-off date: 31-Mar-2023

(a) Number of subjects included in the model.

(b) MMRM based on assessments occurring on or before Study Day 171 at the dosing visits up to W25D1, with change from baseline treated as the dependent variable.

The baseline score, treatment, visit, the baseline*visit interaction, and the treatment*visit interaction are included as fixed effects. Visit is treated as a repeated effect using an UN covariance matrix, if possible, and CS otherwise. The LS means are overall estimates across all post-baseline visits included in the model.

(c) Calculated based on the LS mean difference and an approximate pooled SD derived from the SE of the LS mean difference.

(d) p-value for heterogeneity of the LS mean difference across subgroups calculated using the Cochran's Q test.

Program: ./primary/./pgm_code/./primary/rpt/pgm_code/rf-ef-hrq30mmrchgw24sub.sas

03APR2024:16:55:26

Protocol: ACE-536-MDS-002

Page 42 of 135

Table 61.1
 EORTC QLQ-C30 Scales: MMRM Analysis of Change from Baseline in Week 1-24 - Subgroup Analysis
 All Study Subjects
 HRQoL Evaluable Population - EORTC QLQ-C30

	Luspatercept (N=166)			Epoetin Alfa (N=159)			Luspatercept vs. Epoetin Alfa		
	N (a)	Baseline mean (SD)	Change LS mean (SE) [b]	N (a)	Baseline mean (SD)	Change LS mean (SE) [b]	LS mean difference (95% CI) p-value (b)	Hedges'g (95% CI) (c)	Inter- action (d)
COGNITIVE FUNCTIONING ECOG PERFORMANCE STATUS AT BASELINE 0 or 1	158	82.1 (20.99)	2.4 (1.05)	127	79.1 (23.00)	1.0 (1.17)	1.35 (-1.74, 4.45) 0.3904	0.10 (-0.13, 0.32)	N.D.
2	3	50.0 (16.67)	N.E N.E	16	77.1 (22.67)	N.E N.E	N.E N.E	N.E N.E	
BASELINE IPSS-R RISK VERY LOW	13	85.9 (21.35)	4.0 (4.44)	13	78.2 (23.94)	4.0 (4.44)	-0.07 (-13.3,13.19) 0.9908	-0.00 (-0.23, 0.22)	0.5833
LOW	114	82.0 (21.51)	2.7 (1.29)	106	77.5 (23.69)	1.3 (1.35)	1.39 (-2.28, 5.07) 0.4558	0.09 (-0.14, 0.31)	
INTERMEDIATE	32	79.2 (17.96)	2.8 (2.07)	22	87.1 (14.49)	-2.3 (2.57)	5.12 (-1.58,11.82) 0.1309	0.18 (-0.05, 0.40)	

Cut-off date: 31-Mar-2023

(a) Number of subjects included in the model.

(b) MMRM based on assessments occurring on or before Study Day 171 at the dosing visits up to W25D1, with change from baseline treated as the dependent variable.

The baseline score, treatment, visit, the baseline*visit interaction, and the treatment*visit interaction are included as fixed effects. Visit is treated as a repeated effect using an UN covariance matrix, if possible, and CS otherwise. The LS means are overall estimates across all post-baseline visits included in the model.

(c) Calculated based on the LS mean difference and an approximate pooled SD derived from the SE of the LS mean difference.

(d) p-value for heterogeneity of the LS mean difference across subgroups calculated using the Cochran's Q test.

Program: ./primary/./pgm_code/./primary/rpt/pgm_code/rf-ef-hrq30mmrchgw24sub.sas

03APR2024:16:55:26

Protocol: ACE-536-MDS-002

Page 43 of 135

Table 61.1
 EORTC QLQ-C30 Scales: MMRM Analysis of Change from Baseline in Week 1-24 - Subgroup Analysis
 All Study Subjects
 HRQoL Evaluable Population - EORTC QLQ-C30

	Luspatercept (N=166)			Epoetin Alfa (N=159)			Luspatercept vs. Epoetin Alfa		
	N (a)	Baseline mean (SD)	Change LS mean (SE) [b]	N (a)	Baseline mean (SD)	Change LS mean (SE) [b]	LS mean difference (95% CI) p-value (b)	Hedges'g (95% CI) (c)	Inter- action (d)
COGNITIVE FUNCTIONING									
SF36I									0.9666
MUTATED	102	79.9 (21.54)	2.9 (1.32)	85	79.0 (22.15)	1.4 (1.47)	1.48 (-2.43, 5.38) 0.4569	0.09 (-0.14, 0.31)	
NON-MUTATED	56	83.9 (21.07)	2.5 (1.76)	52	77.6 (24.89)	1.1 (1.83)	1.34 (-3.68, 6.37) 0.5978	0.06 (-0.16, 0.29)	

Cut-off date: 31-Mar-2023

(a) Number of subjects included in the model.

(b) MMRM based on assessments occurring on or before Study Day 171 at the dosing visits up to W25D1, with change from baseline treated as the dependent variable.

The baseline score, treatment, visit, the baseline*visit interaction, and the treatment*visit interaction are included as fixed effects. Visit is treated as a repeated effect using an UN covariance matrix, if possible, and CS otherwise. The LS means are overall estimates across all post-baseline visits included in the model.

(c) Calculated based on the LS mean difference and an approximate pooled SD derived from the SE of the LS mean difference.

(d) p-value for heterogeneity of the LS mean difference across subgroups calculated using the Cochran's Q test.

Program: ./primary/./pgm_code/./primary/rpt/pgm_code/ef-hrq30mmrchgw24sub.sas

03APR2024:16:55:26

Protocol: ACE-536-MDS-002

Page 44 of 135

Table 61.1
 EORTC QLQ-C30 Scales: MMRM Analysis of Change from Baseline in Week 1-24 - Subgroup Analysis
 All Study Subjects
 HRQoL Evaluable Population - EORTC QLQ-C30

	Luspatercept (N=166)			Epoetin Alfa (N=159)			Luspatercept vs. Epoetin Alfa		
	N (a)	Baseline mean (SD)	Change LS mean (SE) [b]	N (a)	Baseline mean (SD)	Change LS mean (SE) [b]	LS mean difference (95% CI) p-value (b)	Hedges'g (95% CI) (c)	Inter- -action (d)
COGNITIVE FUNCTIONING									
BASELINE PLATELETS									0.2730
< 100 10 ⁹ /L	22	79.5 (24.63)	7.2 (3.76)	16	72.9 (29.74)	1.3 (4.43)	5.90 (-5.95, 17.76) 0.3191	0.12 (-0.11, 0.34)	
100 to 450 10 ⁹ /L	133	81.6 (20.95)	2.1 (1.19)	116	79.9 (21.59)	1.0 (1.29)	1.11 (-2.35, 4.57) 0.5288	0.07 (-0.15, 0.30)	
> 450 10 ⁹ /L	5	83.3 (20.41)	-6.9 (5.63)	11	77.3 (26.11)	1.4 (3.85)	-8.34 (-23.0, 6.34) 0.2414	-0.14 (-0.37, 0.08)	

Cut-off date: 31-Mar-2023

(a) Number of subjects included in the model.

(b) MMRM based on assessments occurring on or before Study Day 171 at the dosing visits up to W25D1, with change from baseline treated as the dependent variable.

The baseline score, treatment, visit, the baseline*visit interaction, and the treatment*visit interaction are included as fixed effects. Visit is treated as a repeated effect using an UN covariance matrix, if possible, and CS otherwise. The LS means are overall estimates across all post-baseline visits included in the model.

(c) Calculated based on the LS mean difference and an approximate pooled SD derived from the SE of the LS mean difference.

(d) p-value for heterogeneity of the LS mean difference across subgroups calculated using the Cochran's Q test.

Program: ./primary/./pgm_code/./primary/rpt/pgm_code/ef-hrq30mmrchgw24sub.sas

03APR2024:16:55:26

Protocol: ACE-536-MDS-002

Page 45 of 135

Table 61.1
 EORTC QLQ-C30 Scales: MMRM Analysis of Change from Baseline in Week 1-24 - Subgroup Analysis
 All Study Subjects
 HRQoL Evaluable Population - EORTC QLQ-C30

	Luspatercept (N=166)			Epoetin Alfa (N=159)			Luspatercept vs. Epoetin Alfa		Inter- -action (d)
	N (a)	Baseline mean (SD)	Change LS mean (SE) [b]	N (a)	Baseline mean (SD)	Change LS mean (SE) [b]	LS mean difference (95% CI) p-value (b)	Hedges'g (95% CI) (c)	
COGNITIVE FUNCTIONING REGION									0.2281
NORTH AMERICA	12	75.0 (30.57)	N.E N.E	10	66.7 (22.22)	N.E N.E	N.E N.E	N.E N.E	
EUROPE	98	83.3 (21.93)	1.8 (1.41)	83	79.9 (24.52)	1.3 (1.53)	0.45 (-3.65, 4.55) 0.8297	0.02 (-0.20, 0.25)	
ASIA	15	81.1 (15.26)	0.2 (3.05)	19	86.0 (13.90)	-7.3 (2.81)	7.47 (-1.06, 15.99) 0.0838	0.20 (-0.02, 0.43)	
REST OF WORLD	36	78.7 (18.09)	2.5 (2.54)	31	75.8 (21.87)	4.1 (2.71)	-1.63 (-9.06, 5.80) 0.6631	-0.05 (-0.28, 0.18)	

Cut-off date: 31-Mar-2023

(a) Number of subjects included in the model.

(b) MMRM based on assessments occurring on or before Study Day 171 at the dosing visits up to W25D1, with change from baseline treated as the dependent variable.

The baseline score, treatment, visit, the baseline*visit interaction, and the treatment*visit interaction are included as fixed effects. Visit is treated as a repeated effect using an UN covariance matrix, if possible, and CS otherwise. The LS means are overall estimates across all post-baseline visits included in the model.

(c) Calculated based on the LS mean difference and an approximate pooled SD derived from the SE of the LS mean difference.

(d) p-value for heterogeneity of the LS mean difference across subgroups calculated using the Cochran's Q test.

Program: ./primary/./pgm_code/./primary/rpt/pgm_code/rf-ef-hrq30mmrchgw24sub.sas

03APR2024:16:55:26

Protocol: ACE-536-MDS-002

Page 46 of 135

Table 61.1
 EORTC QLQ-C30 Scales: MMRM Analysis of Change from Baseline in Week 1-24 - Subgroup Analysis
 All Study Subjects
 HRQoL Evaluable Population - EORTC QLQ-C30

	Luspatercept (N=166)			Epoetin Alfa (N=159)			Luspatercept vs. Epoetin Alfa		Inter- -action (d)
	N (a)	Baseline mean (SD)	Change LS mean (SE) [b]	N (a)	Baseline mean (SD)	Change LS mean (SE) [b]	LS mean difference (95% CI) p-value (b)	Hedges'g (95% CI) (c)	
SOCIAL FUNCTIONING									
AGE CATEGORIES (YEARS)									
<= 64	26	86.5 (17.65)	-0.2 (3.11)	20	75.0 (21.96)	4.2 (3.52)	-4.39 (-14.2, 5.37) 0.3694	-0.10 (-0.33, 0.12)	0.5996
65-74	60	80.8 (22.93)	-1.2 (2.17)	46	78.3 (20.75)	-0.0 (2.49)	-1.18 (-7.72, 5.37) 0.7220	-0.04 (-0.27, 0.18)	
>= 75	75	83.3 (20.69)	-0.1 (1.94)	77	79.2 (24.51)	-1.2 (1.98)	1.10 (-4.36, 6.57) 0.6904	0.05 (-0.18, 0.27)	
GENDER									
MALE	98	82.7 (21.92)	0.1 (1.61)	70	77.6 (23.55)	0.8 (2.01)	-0.68 (-5.78, 4.41) 0.7917	-0.03 (-0.26, 0.19)	0.6706
FEMALE	63	83.3 (19.86)	-2.2 (2.11)	73	79.0 (22.40)	0.1 (1.94)	-2.32 (-8.00, 3.35) 0.4195	-0.09 (-0.32, 0.13)	

Cut-off date: 31-Mar-2023

(a) Number of subjects included in the model.

(b) MMRM based on assessments occurring on or before Study Day 171 at the dosing visits up to W25D1, with change from baseline treated as the dependent variable.

The baseline score, treatment, visit, the baseline*visit interaction, and the treatment*visit interaction are included as fixed effects. Visit is treated as a repeated effect using an UN covariance matrix, if possible, and CS otherwise. The LS means are overall estimates across all post-baseline visits included in the model.

(c) Calculated based on the LS mean difference and an approximate pooled SD derived from the SE of the LS mean difference.

(d) p-value for heterogeneity of the LS mean difference across subgroups calculated using the Cochran's Q test.

Program: ./primary/./pgm_code/./primary/rpt/pgm_code/rf-ef-hrq30mmrchgw24sub.sas

03APR2024:16:55:26

Protocol: ACE-536-MDS-002

Page 47 of 135

Table 61.1
 EORTC QLQ-C30 Scales: MMRM Analysis of Change from Baseline in Week 1-24 - Subgroup Analysis
 All Study Subjects
 HRQoL Evaluable Population - EORTC QLQ-C30

	Luspatercept (N=166)			Epoetin Alfa (N=159)			Luspatercept vs. Epoetin Alfa		Inter- -action (d)
	N (a)	Baseline mean (SD)	Change LS mean (SE) [b]	N (a)	Baseline mean (SD)	Change LS mean (SE) [b]	LS mean difference (95% CI) p-value (b)	Hedges'g (95% CI) (c)	
SOCIAL FUNCTIONING									
RACE									0.5331
WHITE	128	81.6 (21.92)	-0.2 (1.51)	112	76.5 (23.20)	1.1 (1.61)	-1.22 (-5.58, 3.13) 0.5805	-0.06 (-0.29, 0.16)	
NON-WHITE	20	88.3 (18.02)	-3.7 (2.87)	21	84.1 (22.03)	-5.4 (2.91)	1.68 (-6.62, 9.98) 0.6845	0.05 (-0.18, 0.27)	
BASELINE TRANSFUSION BURDEN									0.2456
< 4 UNITS	103	85.1 (19.23)	-2.7 (1.55)	86	79.1 (21.72)	-0.4 (1.70)	-2.26 (-6.83, 2.31) 0.3304	-0.11 (-0.34, 0.11)	
> 4 UNITS	58	79.0 (23.69)	3.0 (2.26)	57	77.2 (24.73)	0.6 (2.38)	2.40 (-4.10, 8.91) 0.4654	0.08 (-0.14, 0.31)	

Cut-off date: 31-Mar-2023

(a) Number of subjects included in the model.

(b) MMRM based on assessments occurring on or before Study Day 171 at the dosing visits up to W25D1, with change from baseline treated as the dependent variable.

The baseline score, treatment, visit, the baseline*visit interaction, and the treatment*visit interaction are included as fixed effects. Visit is treated as a repeated effect using an UN covariance matrix, if possible, and CS otherwise. The LS means are overall estimates across all post-baseline visits included in the model.

(c) Calculated based on the LS mean difference and an approximate pooled SD derived from the SE of the LS mean difference.

(d) p-value for heterogeneity of the LS mean difference across subgroups calculated using the Cochran's Q test.

Program: ./primary/./pgm_code/./primary/rpt/pgm_code/rf-ef-hrq30mmrchgw24sub.sas

03APR2024:16:55:26

Protocol: ACE-536-MDS-002

Page 48 of 135

Table 61.1
 EORTC QLQ-C30 Scales: MMRM Analysis of Change from Baseline in Week 1-24 - Subgroup Analysis
 All Study Subjects
 HRQoL Evaluable Population - EORTC QLQ-C30

	Luspatercept (N=166)			Epoetin Alfa (N=159)			Luspatercept vs. Epoetin Alfa		Inter- -action (d)
	N (a)	Baseline mean (SD)	Change LS mean (SE) [b]	N (a)	Baseline mean (SD)	Change LS mean (SE) [b]	LS mean difference (95% CI) p-value (b)	Hedges'g (95% CI) (c)	
SOCIAL FUNCTIONING									
RING SIDEROBLAST STATUS									
RS+	120	81.4 (21.08)	-0.1 (1.44)	107	80.5 (20.15)	0.9 (1.56)	-1.06 (-5.24, 3.12) 0.6178	-0.06 (-0.28, 0.17)	0.9322
RS-	41	87.4 (20.68)	-1.9 (3.01)	35	71.4 (29.31)	-1.3 (3.19)	-0.64 (-9.60, 8.33) 0.8880	-0.02 (-0.24, 0.21)	
BASELINE SERUM EPO									
<= 200 U/L	128	82.7 (20.21)	-1.1 (1.41)	116	79.2 (22.40)	-0.1 (1.50)	-1.04 (-5.11, 3.03) 0.6148	-0.06 (-0.28, 0.17)	0.7017
> 200 U/L	33	83.8 (24.47)	1.6 (3.12)	27	74.7 (25.05)	0.6 (3.54)	0.95 (-8.62, 10.53) 0.8425	0.02 (-0.20, 0.25)	

Cut-off date: 31-Mar-2023

(a) Number of subjects included in the model.

(b) MMRM based on assessments occurring on or before Study Day 171 at the dosing visits up to W25D1, with change from baseline treated as the dependent variable.

The baseline score, treatment, visit, the baseline*visit interaction, and the treatment*visit interaction are included as fixed effects. Visit is treated as a repeated effect using an UN covariance matrix, if possible, and CS otherwise. The LS means are overall estimates across all post-baseline visits included in the model.

(c) Calculated based on the LS mean difference and an approximate pooled SD derived from the SE of the LS mean difference.

(d) p-value for heterogeneity of the LS mean difference across subgroups calculated using the Cochran's Q test.

Program: ./primary/./pgm_code/./primary/rpt/pgm_code/ef-hrq30mmrchgw24sub.sas

03APR2024:16:55:26

Protocol: ACE-536-MDS-002

Page 49 of 135

Table 61.1
 EORTC QLQ-C30 Scales: MMRM Analysis of Change from Baseline in Week 1-24 - Subgroup Analysis
 All Study Subjects
 HRQoL Evaluable Population - EORTC QLQ-C30

	Luspatercept (N=166)			Epoetin Alfa (N=159)			Luspatercept vs. Epoetin Alfa		
	N (a)	Baseline mean (SD)	Change LS mean (SE) [b]	N (a)	Baseline mean (SD)	Change LS mean (SE) [b]	LS mean difference (95% CI) p-value (b)	Hedges'g (95% CI) (c)	Inter- action (d)
SOCIAL FUNCTIONING MDS WHO CLASSIFICATION AT BASELINE									0.7920
MDS-MLD	42	88.1 (20.59)	-2.2 (2.90)	33	73.2 (29.74)	-2.4 (3.23)	0.21 (-8.63, 9.05) 0.9625	0.01 (-0.22, 0.23)	
MDS-RS-MLD	116	81.5 (20.82)	-0.0 (1.50)	96	79.5 (20.45)	1.1 (1.69)	-1.10 (-5.57, 3.36) 0.6262	-0.06 (-0.28, 0.17)	

Cut-off date: 31-Mar-2023

(a) Number of subjects included in the model.

(b) MMRM based on assessments occurring on or before Study Day 171 at the dosing visits up to W25D1, with change from baseline treated as the dependent variable.

The baseline score, treatment, visit, the baseline*visit interaction, and the treatment*visit interaction are included as fixed effects. Visit is treated as a repeated effect using an UN covariance matrix, if possible, and CS otherwise. The LS means are overall estimates across all post-baseline visits included in the model.

(c) Calculated based on the LS mean difference and an approximate pooled SD derived from the SE of the LS mean difference.

(d) p-value for heterogeneity of the LS mean difference across subgroups calculated using the Cochran's Q test.

Program: /./primary/./pgm_code/./primary/rpt/pgm_code/ef-hrq30mmrchgw24sub.sas

03APR2024:16:55:26

Protocol: ACE-536-MDS-002

Page 50 of 135

Table 61.1
 EORTC QLQ-C30 Scales: MMRM Analysis of Change from Baseline in Week 1-24 - Subgroup Analysis
 All Study Subjects
 HRQoL Evaluable Population - EORTC QLQ-C30

	Luspatercept (N=166)		Epoetin Alfa (N=159)		Luspatercept vs. Epoetin Alfa		Inter- -action (d)		
	N (a)	Baseline mean (SD)	Change LS mean (SE) [b]	N (a)	Baseline mean (SD)	Change LS mean (SE) [b]		LS mean difference (95% CI) p-value (b)	Hedges'g (95% CI) (c)
SOCIAL FUNCTIONING TIME SINCE INITIAL DIAGNOSIS AT BASELINE <= 1 YEARS	90	85.4 (20.42)	0.0 (1.59)	94	79.4 (23.50)	-1.2 (1.57)	1.20 (-3.22, 5.63) 0.5917	0.06 (-0.16, 0.29)	0.5188
> 1 to 2 YEARS	22	81.1 (20.12)	2.8 (4.36)	19	71.1 (23.47)	-0.2 (4.86)	3.01 (-10.4,16.46) 0.6532	0.05 (-0.17, 0.28)	
> 2 to 5 YEARS	29	78.7 (22.23)	0.6 (3.07)	18	80.6 (21.58)	4.9 (3.93)	-4.23 (-14.3, 5.83) 0.4016	-0.10 (-0.32, 0.13)	
> 5 YEARS	20	80.0 (23.32)	-8.5 (4.19)	12	77.8 (19.25)	-1.3 (5.48)	-7.12 (-21.3, 7.05) 0.3125	-0.12 (-0.34, 0.11)	

Cut-off date: 31-Mar-2023

(a) Number of subjects included in the model.

(b) MMRM based on assessments occurring on or before Study Day 171 at the dosing visits up to W25D1, with change from baseline treated as the dependent variable.

The baseline score, treatment, visit, the baseline*visit interaction, and the treatment*visit interaction are included as fixed effects. Visit is treated as a repeated effect using an UN covariance matrix, if possible, and CS otherwise. The LS means are overall estimates across all post-baseline visits included in the model.

(c) Calculated based on the LS mean difference and an approximate pooled SD derived from the SE of the LS mean difference.

(d) p-value for heterogeneity of the LS mean difference across subgroups calculated using the Cochran's Q test.

Program: ./primary/./pgm_code/./primary/rpt/pgm_code/rf-ef-hrq30mmrchgw24sub.sas

03APR2024:16:55:26

Protocol: ACE-536-MDS-002

Page 51 of 135

Table 61.1
 EORTC QLQ-C30 Scales: MMRM Analysis of Change from Baseline in Week 1-24 - Subgroup Analysis
 All Study Subjects
 HRQoL Evaluable Population - EORTC QLQ-C30

	Luspatercept (N=166)			Epoetin Alfa (N=159)			Luspatercept vs. Epoetin Alfa		
	N (a)	Baseline mean (SD)	Change LS mean (SE) [b]	N (a)	Baseline mean (SD)	Change LS mean (SE) [b]	LS mean difference (95% CI) p-value (b)	Hedges'g (95% CI) (c)	Inter- action (d)
SOCIAL FUNCTIONING ECOG PERFORMANCE STATUS AT BASELINE 0 or 1	158	83.1 (21.11)	-0.9 (1.30)	127	79.7 (21.51)	0.6 (1.46)	-1.55 (-5.39, 2.30) 0.4288	-0.09 (-0.32, 0.13)	N.D.
2	3	72.2 (19.25)	N.E N.E	16	67.7 (30.71)	N.E N.E	N.E N.E	N.E N.E	
BASELINE IPSS-R RISK VERY LOW	13	78.2 (23.94)	2.4 (3.27)	13	85.9 (20.24)	-4.2 (3.30)	6.60 (-3.07, 16.27) 0.1712	0.16 (-0.06, 0.39)	0.2918
LOW	114	82.7 (21.03)	0.3 (1.55)	106	77.8 (22.97)	1.8 (1.63)	-1.51 (-5.95, 2.92) 0.5016	-0.08 (-0.30, 0.15)	
INTERMEDIATE	32	87.5 (18.93)	-6.8 (2.94)	22	78.8 (23.11)	-6.1 (3.68)	-0.64 (-10.2, 8.92) 0.8933	-0.02 (-0.24, 0.21)	

Cut-off date: 31-Mar-2023

(a) Number of subjects included in the model.

(b) MMRM based on assessments occurring on or before Study Day 171 at the dosing visits up to W25D1, with change from baseline treated as the dependent variable.

The baseline score, treatment, visit, the baseline*visit interaction, and the treatment*visit interaction are included as fixed effects. Visit is treated as a repeated effect using an UN covariance matrix, if possible, and CS otherwise. The LS means are overall estimates across all post-baseline visits included in the model.

(c) Calculated based on the LS mean difference and an approximate pooled SD derived from the SE of the LS mean difference.

(d) p-value for heterogeneity of the LS mean difference across subgroups calculated using the Cochran's Q test.

Program: ./primary/./pgm_code/./primary/rpt/pgm_code/rf-ef-hrq30mmrchgw24sub.sas

03APR2024:16:55:26

Protocol: ACE-536-MDS-002

Page 52 of 135

Table 61.1
 EORTC QLQ-C30 Scales: MMRM Analysis of Change from Baseline in Week 1-24 - Subgroup Analysis
 All Study Subjects
 HRQoL Evaluable Population - EORTC QLQ-C30

	Luspatercept (N=166)			Epoetin Alfa (N=159)			Luspatercept vs. Epoetin Alfa		
	N (a)	Baseline mean (SD)	Change LS mean (SE) [b]	N (a)	Baseline mean (SD)	Change LS mean (SE) [b]	LS mean difference (95% CI) p-value (b)	Hedges'g (95% CI) (c)	Inter- action (d)
SOCIAL FUNCTIONING									
SF3B1									0.6128
MUTATED	102	82.8 (18.68)	-0.2 (1.51)	85	81.6 (19.92)	1.4 (1.69)	-1.60 (-6.07, 2.87) 0.4806	-0.08 (-0.31, 0.14)	
NON-MUTATED	56	82.4 (25.31)	-0.6 (2.52)	52	73.1 (26.23)	-1.2 (2.62)	0.58 (-6.67, 7.82) 0.8752	0.02 (-0.21, 0.24)	

Cut-off date: 31-Mar-2023

(a) Number of subjects included in the model.

(b) MMRM based on assessments occurring on or before Study Day 171 at the dosing visits up to W25D1, with change from baseline treated as the dependent variable.

The baseline score, treatment, visit, the baseline*visit interaction, and the treatment*visit interaction are included as fixed effects. Visit is treated as a repeated effect using an UN covariance matrix, if possible, and CS otherwise. The LS means are overall estimates across all post-baseline visits included in the model.

(c) Calculated based on the LS mean difference and an approximate pooled SD derived from the SE of the LS mean difference.

(d) p-value for heterogeneity of the LS mean difference across subgroups calculated using the Cochran's Q test.

Program: ./primary/./pgm_code/./primary/rpt/pgm_code/ef-hrq30mmrchgw24sub.sas

03APR2024:16:55:26

Protocol: ACE-536-MDS-002

Page 53 of 135

Table 61.1
 EORTC QLQ-C30 Scales: MMRM Analysis of Change from Baseline in Week 1-24 - Subgroup Analysis
 All Study Subjects
 HRQoL Evaluable Population - EORTC QLQ-C30

	Luspatercept (N=166)			Epoetin Alfa (N=159)			Luspatercept vs. Epoetin Alfa		Inter- -action (d)
	N (a)	Baseline mean (SD)	Change LS mean (SE) [b]	N (a)	Baseline mean (SD)	Change LS mean (SE) [b]	LS mean difference (95% CI) p-value (b)	Hedges'g (95% CI) (c)	
SOCIAL FUNCTIONING									
BASELINE PLATELETS									0.5574
< 100 10 ⁹ /L	22	85.6 (22.00)	2.5 (3.75)	16	64.6 (23.47)	0.3 (4.40)	2.21 (-10.2, 14.58) 0.7190	0.04 (-0.18, 0.27)	
100 to 450 10 ⁹ /L	133	83.2 (19.52)	-1.1 (1.45)	116	79.3 (22.70)	0.5 (1.58)	-1.58 (-5.81, 2.65) 0.4624	-0.08 (-0.31, 0.14)	
> 450 10 ⁹ /L	5	60.0 (43.46)	N.E N.E	11	87.9 (16.82)	N.E N.E	N.E N.E	N.E N.E	

Cut-off date: 31-Mar-2023

(a) Number of subjects included in the model.

(b) MMRM based on assessments occurring on or before Study Day 171 at the dosing visits up to W25D1, with change from baseline treated as the dependent variable.

The baseline score, treatment, visit, the baseline*visit interaction, and the treatment*visit interaction are included as fixed effects. Visit is treated as a repeated effect using an UN covariance matrix, if possible, and CS otherwise. The LS means are overall estimates across all post-baseline visits included in the model.

(c) Calculated based on the LS mean difference and an approximate pooled SD derived from the SE of the LS mean difference.

(d) p-value for heterogeneity of the LS mean difference across subgroups calculated using the Cochran's Q test.

Program: /./primary/./pgm_code/./primary/rpt/pgm_code/rf-ef-hrq30mmrchgw24sub.sas

03APR2024:16:55:26

Protocol: ACE-536-MDS-002

Page 54 of 135

Table 61.1
 EORTC QLQ-C30 Scales: MMRM Analysis of Change from Baseline in Week 1-24 - Subgroup Analysis
 All Study Subjects
 HRQoL Evaluable Population - EORTC QLQ-C30

	Luspatercept (N=166)			Epoetin Alfa (N=159)			Luspatercept vs. Epoetin Alfa		
	N (a)	Baseline mean (SD)	Change LS mean (SE) [b]	N (a)	Baseline mean (SD)	Change LS mean (SE) [b]	LS mean difference (95% CI) p-value (b)	Hedges'g (95% CI) (c)	Inter- action (d)
SOCIAL FUNCTIONING									
REGION									0.5806
NORTH AMERICA	12	75.0 (27.06)	6.0 (5.00)	10	80.0 (23.31)	0.9 (7.08)	5.09 (-13.2, 23.35) 0.5662	0.07 (-0.16, 0.29)	
EUROPE	98	84.5 (18.58)	-1.7 (1.70)	83	77.5 (23.49)	1.8 (1.85)	-3.50 (-8.49, 1.49) 0.1685	-0.16 (-0.38, 0.07)	
ASIA	15	91.1 (13.90)	-3.9 (3.00)	19	82.5 (22.55)	-4.1 (2.73)	0.29 (-8.10, 8.69) 0.9434	0.01 (-0.22, 0.23)	
REST OF WORLD	36	77.8 (26.13)	1.6 (2.97)	31	77.4 (22.17)	-0.2 (3.22)	1.85 (-6.89, 10.60) 0.6735	0.05 (-0.18, 0.27)	

Cut-off date: 31-Mar-2023

(a) Number of subjects included in the model.

(b) MMRM based on assessments occurring on or before Study Day 171 at the dosing visits up to W25D1, with change from baseline treated as the dependent variable.

The baseline score, treatment, visit, the baseline*visit interaction, and the treatment*visit interaction are included as fixed effects. Visit is treated as a repeated effect using an UN covariance matrix, if possible, and CS otherwise. The LS means are overall estimates across all post-baseline visits included in the model.

(c) Calculated based on the LS mean difference and an approximate pooled SD derived from the SE of the LS mean difference.

(d) p-value for heterogeneity of the LS mean difference across subgroups calculated using the Cochran's Q test.

Program: ./primary/./pgm_code/./primary/rpt/pgm_code/rf-ef-hrq30mmrchgw24sub.sas

03APR2024:16:55:26

Protocol: ACE-536-MDS-002

Page 55 of 135

Table 61.1
 EORTC QLQ-C30 Scales: MMRM Analysis of Change from Baseline in Week 1-24 - Subgroup Analysis
 All Study Subjects
 HRQoL Evaluable Population - EORTC QLQ-C30

	Luspatercept (N=166)			Epoetin Alfa (N=159)			Luspatercept vs. Epoetin Alfa		
	N (a)	Baseline mean (SD)	Change LS mean (SE) [b]	N (a)	Baseline mean (SD)	Change LS mean (SE) [b]	LS mean difference (95% CI) p-value (b)	Hedges'g (95% CI) (c)	Inter- -action (d)
FATIGUE									
AGE CATEGORIES (YEARS)									
<= 64	26	34.2 (23.50)	-6.4 (2.96)	20	49.4 (25.10)	-14.0 (3.41)	7.60 (-1.74,16.94) 0.1081	0.19 (-0.04, 0.41)	0.6147
65-74	60	39.8 (20.49)	-2.5 (2.19)	46	45.9 (23.73)	-6.0 (2.50)	3.47 (-3.16,10.10) 0.3015	0.12 (-0.11, 0.34)	
>= 75	75	39.3 (25.00)	-3.2 (1.98)	77	46.3 (26.94)	-5.5 (2.00)	2.26 (-3.32, 7.83) 0.4246	0.09 (-0.13, 0.32)	
GENDER									
MALE	98	32.4 (20.47)	-2.2 (1.67)	70	48.6 (27.23)	-5.4 (2.05)	3.18 (-2.19, 8.55) 0.2439	0.13 (-0.09, 0.36)	0.6091
FEMALE	63	48.3 (23.79)	-4.2 (2.20)	73	44.7 (23.86)	-9.4 (2.01)	5.24 (-0.65,11.13) 0.0806	0.20 (-0.02, 0.43)	

Cut-off date: 31-Mar-2023

(a) Number of subjects included in the model.

(b) MMRM based on assessments occurring on or before Study Day 171 at the dosing visits up to W25D1, with change from baseline treated as the dependent variable.

The baseline score, treatment, visit, the baseline*visit interaction, and the treatment*visit interaction are included as fixed effects. Visit is treated as a repeated effect using an UN covariance matrix, if possible, and CS otherwise. The LS means are overall estimates across all post-baseline visits included in the model.

(c) Calculated based on the LS mean difference and an approximate pooled SD derived from the SE of the LS mean difference.

(d) p-value for heterogeneity of the LS mean difference across subgroups calculated using the Cochran's Q test.

Program: ./primary/./pgm_code/./primary/rpt/pgm_code/rf-ef-hrq30mmrchgw24sub.sas

03APR2024:16:55:26

Protocol: ACE-536-MDS-002

Page 56 of 135

Table 61.1
 EORTC QLQ-C30 Scales: MMRM Analysis of Change from Baseline in Week 1-24 - Subgroup Analysis
 All Study Subjects
 HRQoL Evaluable Population - EORTC QLQ-C30

	Luspatercept (N=166)			Epoetin Alfa (N=159)			Luspatercept vs. Epoetin Alfa		Inter- -action (d)
	N (a)	Baseline mean (SD)	Change LS mean (SE) [b]	N (a)	Baseline mean (SD)	Change LS mean (SE) [b]	LS mean difference (95% CI) p-value (b)	Hedges'g (95% CI) (c)	
FATIGUE									
RACE									0.0002
WHITE	128	38.8 (23.46)	-3.5 (1.52)	112	50.8 (25.08)	-9.0 (1.63)	5.50 (1.04, 9.97) 0.0159	0.28 (0.05, 0.50)	
NON-WHITE	20	38.9 (20.86)	-7.2 (2.94)	21	31.7 (18.69)	5.0 (2.99)	-12.20 (-20.7,-3.68) 0.0062	-0.33 (-0.56,-0.11)	
BASELINE TRANSFUSION BURDEN									0.5039
< 4 UNITS	103	38.5 (20.98)	-3.3 (1.67)	86	46.9 (25.25)	-5.6 (1.82)	2.30 (-2.61, 7.22) 0.3563	0.11 (-0.12, 0.33)	
> 4 UNITS	58	38.9 (26.67)	-3.2 (2.11)	57	46.2 (26.21)	-8.2 (2.21)	4.95 (-1.15,11.05) 0.1105	0.18 (-0.04, 0.41)	

Cut-off date: 31-Mar-2023

(a) Number of subjects included in the model.

(b) MMRM based on assessments occurring on or before Study Day 171 at the dosing visits up to W25D1, with change from baseline treated as the dependent variable.

The baseline score, treatment, visit, the baseline*visit interaction, and the treatment*visit interaction are included as fixed effects. Visit is treated as a repeated effect using an UN covariance matrix, if possible, and CS otherwise. The LS means are overall estimates across all post-baseline visits included in the model.

(c) Calculated based on the LS mean difference and an approximate pooled SD derived from the SE of the LS mean difference.

(d) p-value for heterogeneity of the LS mean difference across subgroups calculated using the Cochran's Q test.

Program: ./primary/./pgm_code/./primary/rpt/pgm_code/ef-hrq30mmrchgw24sub.sas

03APR2024:16:55:26

Protocol: ACE-536-MDS-002

Page 57 of 135

Table 61.1
 EORTC QLQ-C30 Scales: MMRM Analysis of Change from Baseline in Week 1-24 - Subgroup Analysis
 All Study Subjects
 HRQoL Evaluable Population - EORTC QLQ-C30

	Luspatercept (N=166)			Epoetin Alfa (N=159)			Luspatercept vs. Epoetin Alfa		Inter- -action (d)
	N (a)	Baseline mean (SD)	Change LS mean (SE) [b]	N (a)	Baseline mean (SD)	Change LS mean (SE) [b]	LS mean difference (95% CI) p-value (b)	Hedges'g (95% CI) (c)	
FATIGUE									
RING SIDEROBLAST STATUS									
RS+	120	39.4 (20.87)	-3.5 (1.42)	107	44.0 (24.70)	-7.3 (1.53)	3.85 (-0.28, 7.98) 0.0676	0.21 (-0.02, 0.44)	0.9129
RS-	41	36.3 (28.87)	-3.0 (3.42)	35	54.9 (26.94)	-6.3 (3.63)	3.24 (-7.04,13.52) 0.5319	0.07 (-0.15, 0.30)	
BASELINE SERUM EPO									
<= 200 U/L	128	41.1 (23.92)	-3.9 (1.51)	116	46.8 (25.33)	-6.7 (1.60)	2.85 (-1.50, 7.20) 0.1983	0.15 (-0.08, 0.37)	0.7150
> 200 U/L	33	29.0 (16.65)	-2.5 (2.61)	27	45.7 (26.92)	-7.0 (2.92)	4.53 (-3.57,12.64) 0.2676	0.13 (-0.10, 0.35)	

Cut-off date: 31-Mar-2023

(a) Number of subjects included in the model.

(b) MMRM based on assessments occurring on or before Study Day 171 at the dosing visits up to W25D1, with change from baseline treated as the dependent variable.

The baseline score, treatment, visit, the baseline*visit interaction, and the treatment*visit interaction are included as fixed effects. Visit is treated as a repeated effect using an UN covariance matrix, if possible, and CS otherwise. The LS means are overall estimates across all post-baseline visits included in the model.

(c) Calculated based on the LS mean difference and an approximate pooled SD derived from the SE of the LS mean difference.

(d) p-value for heterogeneity of the LS mean difference across subgroups calculated using the Cochran's Q test.

Program: ./primary/./pgm_code/./primary/rpt/pgm_code/ef-hrq30mmrchgw24sub.sas

03APR2024:16:55:26

Protocol: ACE-536-MDS-002

Page 58 of 135

Table 61.1
 EORTC QLQ-C30 Scales: MMRM Analysis of Change from Baseline in Week 1-24 - Subgroup Analysis
 All Study Subjects
 HRQoL Evaluable Population - EORTC QLQ-C30

	Luspatercept (N=166)			Epoetin Alfa (N=159)			Luspatercept vs. Epoetin Alfa		
	N (a)	Baseline mean (SD)	Change LS mean (SE) [b]	N (a)	Baseline mean (SD)	Change LS mean (SE) [b]	LS mean difference (95% CI) p-value (b)	Hedges'g (95% CI) (c)	Inter- action (d)
FATIGUE									
MDS WHO CLASSIFICATION									0.7638
AT BASELINE									
MDS-MLD	42	36.2 (28.52)	-4.6 (3.33)	33	54.2 (26.90)	-7.1 (3.73)	2.47 (-7.79, 12.73) 0.6328	0.05 (-0.17, 0.28)	
MDS-RS-MLD	116	39.7 (21.14)	-3.5 (1.46)	96	44.7 (24.92)	-7.6 (1.63)	4.15 (-0.17, 8.47) 0.0597	0.22 (-0.01, 0.44)	

Cut-off date: 31-Mar-2023

(a) Number of subjects included in the model.

(b) MMRM based on assessments occurring on or before Study Day 171 at the dosing visits up to W25D1, with change from baseline treated as the dependent variable.

The baseline score, treatment, visit, the baseline*visit interaction, and the treatment*visit interaction are included as fixed effects. Visit is treated as a repeated effect using an UN covariance matrix, if possible, and CS otherwise. The LS means are overall estimates across all post-baseline visits included in the model.

(c) Calculated based on the LS mean difference and an approximate pooled SD derived from the SE of the LS mean difference.

(d) p-value for heterogeneity of the LS mean difference across subgroups calculated using the Cochran's Q test.

Program: ./primary/./pgm_code/./primary/rpt/pgm_code/ef-hrq30mmrchgw24sub.sas

03APR2024:16:55:26

Protocol: ACE-536-MDS-002

Page 59 of 135

Table 61.1
 EORTC QLQ-C30 Scales: MMRM Analysis of Change from Baseline in Week 1-24 - Subgroup Analysis
 All Study Subjects
 HRQoL Evaluable Population - EORTC QLQ-C30

	Luspatercept (N=166)			Epoetin Alfa (N=159)			Luspatercept vs. Epoetin Alfa		
	N (a)	Baseline mean (SD)	Change LS mean (SE) [b]	N (a)	Baseline mean (SD)	Change LS mean (SE) [b]	LS mean difference (95% CI) p-value (b)	Hedges'g (95% CI) (c)	Inter- action (d)
FATIGUE TIME SINCE INITIAL DIAGNOSIS AT BASELINE									0.4121
<= 1 YEARS	90	37.2 (24.71)	-4.4 (1.78)	94	45.7 (27.50)	-7.1 (1.75)	2.75 (-2.22, 7.72) 0.2764	0.13 (-0.10, 0.35)	
> 1 to 2 YEARS	22	39.4 (20.50)	-7.2 (3.90)	19	52.6 (23.38)	-5.0 (4.33)	-2.19 (-14.3, 9.90) 0.7157	-0.04 (-0.27, 0.18)	
> 2 to 5 YEARS	29	41.8 (23.88)	-4.7 (3.09)	18	47.5 (21.15)	-10.3 (3.93)	5.59 (-4.55,15.73) 0.2726	0.13 (-0.10, 0.35)	
> 5 YEARS	20	40.0 (17.44)	6.8 (2.99)	12	42.6 (18.85)	-3.3 (4.02)	10.08 (-0.19,20.34) 0.0541	0.23 (0.00, 0.46)	

Cut-off date: 31-Mar-2023

(a) Number of subjects included in the model.

(b) MMRM based on assessments occurring on or before Study Day 171 at the dosing visits up to W25D1, with change from baseline treated as the dependent variable.

The baseline score, treatment, visit, the baseline*visit interaction, and the treatment*visit interaction are included as fixed effects. Visit is treated as a repeated effect using an UN covariance matrix, if possible, and CS otherwise. The LS means are overall estimates across all post-baseline visits included in the model.

(c) Calculated based on the LS mean difference and an approximate pooled SD derived from the SE of the LS mean difference.

(d) p-value for heterogeneity of the LS mean difference across subgroups calculated using the Cochran's Q test.

Program: ./primary/./pgm_code/./primary/rpt/pgm_code/rf-ef-hrq30mmrchgw24sub.sas

03APR2024:16:55:26

Protocol: ACE-536-MDS-002

Page 60 of 135

Table 61.1
 EORTC QLQ-C30 Scales: MMRM Analysis of Change from Baseline in Week 1-24 - Subgroup Analysis
 All Study Subjects
 HRQoL Evaluable Population - EORTC QLQ-C30

	Luspatercept (N=166)			Epoetin Alfa (N=159)			Luspatercept vs. Epoetin Alfa		
	N (a)	Baseline mean (SD)	Change LS mean (SE) [b]	N (a)	Baseline mean (SD)	Change LS mean (SE) [b]	LS mean difference (95% CI) p-value (b)	Hedges'g (95% CI) (c)	Inter- -action (d)
FATIGUE ECOG PERFORMANCE STATUS AT BASELINE 0 or 1	158	38.3 (23.00)	-2.9 (1.33)	127	44.6 (25.00)	-6.5 (1.49)	3.54 (-0.43, 7.50) 0.0800	0.20 (-0.02, 0.43)	N.D.
2	3	59.3 (23.13)	N.E N.E	16	62.5 (24.97)	N.E N.E	N.E N.E	N.E N.E	
BASELINE IPSS-R RISK VERY LOW	13	37.6 (17.88)	-6.8 (4.80)	13	38.5 (17.92)	-2.5 (4.78)	-4.35 (-18.4, 9.67) 0.5276	-0.07 (-0.30, 0.15)	0.2529
LOW	114	40.3 (24.17)	-3.4 (1.54)	106	46.9 (25.29)	-8.5 (1.61)	5.10 (0.69, 9.52) 0.0237	0.26 (0.03, 0.49)	
INTERMEDIATE	32	33.0 (21.21)	-3.1 (3.03)	22	46.0 (27.71)	-1.9 (3.79)	-1.20 (-11.1, 8.72) 0.8091	-0.03 (-0.25, 0.20)	

Cut-off date: 31-Mar-2023

(a) Number of subjects included in the model.

(b) MMRM based on assessments occurring on or before Study Day 171 at the dosing visits up to W25D1, with change from baseline treated as the dependent variable.

The baseline score, treatment, visit, the baseline*visit interaction, and the treatment*visit interaction are included as fixed effects. Visit is treated as a repeated effect using an UN covariance matrix, if possible, and CS otherwise. The LS means are overall estimates across all post-baseline visits included in the model.

(c) Calculated based on the LS mean difference and an approximate pooled SD derived from the SE of the LS mean difference.

(d) p-value for heterogeneity of the LS mean difference across subgroups calculated using the Cochran's Q test.

Program: ./primary/./pgm_code/./primary/rpt/pgm_code/ef-hrq30mmrchgw24sub.sas

03APR2024:16:55:26

Protocol: ACE-536-MDS-002

Page 61 of 135

Table 61.1
 EORTC QLQ-C30 Scales: MMRM Analysis of Change from Baseline in Week 1-24 - Subgroup Analysis
 All Study Subjects
 HRQoL Evaluable Population - EORTC QLQ-C30

	Luspatercept (N=166)			Epoetin Alfa (N=159)			Luspatercept vs. Epoetin Alfa		
	N (a)	Baseline mean (SD)	Change LS mean (SE) [b]	N (a)	Baseline mean (SD)	Change LS mean (SE) [b]	LS mean difference (95% CI) p-value (b)	Hedges'g (95% CI) (c)	Inter- action (d)
FATIGUE SF3B1									
MUTATED	102	40.1 (21.45)	-3.6 (1.49)	85	42.6 (22.74)	-8.8 (1.66)	5.20 (0.80, 9.61) 0.0210	0.27 (0.04, 0.49)	0.3124
NON-MUTATED	56	37.5 (25.48)	-4.6 (2.64)	52	53.4 (28.69)	-5.3 (2.75)	0.64 (-7.14, 8.42) 0.8702	0.02 (-0.21, 0.24)	

Cut-off date: 31-Mar-2023

(a) Number of subjects included in the model.

(b) MMRM based on assessments occurring on or before Study Day 171 at the dosing visits up to W25D1, with change from baseline treated as the dependent variable.

The baseline score, treatment, visit, the baseline*visit interaction, and the treatment*visit interaction are included as fixed effects. Visit is treated as a repeated effect using an UN covariance matrix, if possible, and CS otherwise. The LS means are overall estimates across all post-baseline visits included in the model.

(c) Calculated based on the LS mean difference and an approximate pooled SD derived from the SE of the LS mean difference.

(d) p-value for heterogeneity of the LS mean difference across subgroups calculated using the Cochran's Q test.

Program: ./primary/./pgm_code/./primary/rpt/pgm_code/ef-hrq30mmrchgw24sub.sas

03APR2024:16:55:26

Protocol: ACE-536-MDS-002

Page 62 of 135

Table 61.1
 EORTC QLQ-C30 Scales: MMRM Analysis of Change from Baseline in Week 1-24 - Subgroup Analysis
 All Study Subjects
 HRQoL Evaluable Population - EORTC QLQ-C30

	Luspatercept (N=166)			Epoetin Alfa (N=159)			Luspatercept vs. Epoetin Alfa		
	N (a)	Baseline mean (SD)	Change LS mean (SE) [b]	N (a)	Baseline mean (SD)	Change LS mean (SE) [b]	LS mean difference (95% CI) p-value (b)	Hedges'g (95% CI) (c)	Inter- action (d)
FATIGUE									
BASELINE PLATELETS < 100 10 ⁹ /L	22	32.3 (23.98)	-8.6 (4.56)	16	66.0 (25.81)	-10.3 (5.34)	1.75 (-13.8,17.26) 0.8205	0.03 (-0.20, 0.25)	0.9514
100 to 450 10 ⁹ /L	133	40.0 (23.21)	-3.3 (1.46)	116	44.4 (24.95)	-6.3 (1.58)	3.07 (-1.17, 7.31) 0.1553	0.16 (-0.06, 0.39)	
> 450 10 ⁹ /L	5	33.3 (13.61)	-4.2 (6.32)	11	41.4 (20.54)	-5.1 (4.10)	0.86 (-15.6,17.30) 0.9122	0.01 (-0.21, 0.24)	

Cut-off date: 31-Mar-2023

(a) Number of subjects included in the model.

(b) MMRM based on assessments occurring on or before Study Day 171 at the dosing visits up to W25D1, with change from baseline treated as the dependent variable.

The baseline score, treatment, visit, the baseline*visit interaction, and the treatment*visit interaction are included as fixed effects. Visit is treated as a repeated effect using an UN covariance matrix, if possible, and CS otherwise. The LS means are overall estimates across all post-baseline visits included in the model.

(c) Calculated based on the LS mean difference and an approximate pooled SD derived from the SE of the LS mean difference.

(d) p-value for heterogeneity of the LS mean difference across subgroups calculated using the Cochran's Q test.

Program: /./primary/./pgm_code/./primary/rpt/pgm_code/ef-hrq30mmrchgw24sub.sas

03APR2024:16:55:26

Protocol: ACE-536-MDS-002

Page 63 of 135

Table 61.1
 EORTC QLQ-C30 Scales: MMRM Analysis of Change from Baseline in Week 1-24 - Subgroup Analysis
 All Study Subjects
 HRQoL Evaluable Population - EORTC QLQ-C30

	Luspatercept (N=166)			Epoetin Alfa (N=159)			Luspatercept vs. Epoetin Alfa		
	N (a)	Baseline mean (SD)	Change LS mean (SE) [b]	N (a)	Baseline mean (SD)	Change LS mean (SE) [b]	LS mean difference (95% CI) p-value (b)	Hedges'g (95% CI) (c)	Inter- -action (d)
FATIGUE REGION									0.0020
NORTH AMERICA	12	40.7 (29.33)	N.E N.E	10	53.3 (22.10)	N.E N.E	N.E N.E	N.E N.E	
EUROPE	98	37.8 (23.49)	-2.1 (1.76)	83	47.5 (27.62)	-8.9 (1.91)	6.79 (1.64,11.95) 0.0101	0.30 (0.07, 0.52)	
ASIA	15	41.5 (19.00)	-7.3 (3.61)	19	31.6 (19.69)	5.3 (3.31)	-12.65 (-22.7,-2.57) 0.0156	-0.29 (-0.52,-0.07)	
REST OF WORLD	36	39.2 (22.14)	-4.4 (2.84)	31	51.3 (21.02)	-9.8 (3.06)	5.43 (-3.11,13.96) 0.2087	0.15 (-0.08, 0.37)	

Cut-off date: 31-Mar-2023

(a) Number of subjects included in the model.

(b) MMRM based on assessments occurring on or before Study Day 171 at the dosing visits up to W25D1, with change from baseline treated as the dependent variable.

The baseline score, treatment, visit, the baseline*visit interaction, and the treatment*visit interaction are included as fixed effects. Visit is treated as a repeated effect using an UN covariance matrix, if possible, and CS otherwise. The LS means are overall estimates across all post-baseline visits included in the model.

(c) Calculated based on the LS mean difference and an approximate pooled SD derived from the SE of the LS mean difference.

(d) p-value for heterogeneity of the LS mean difference across subgroups calculated using the Cochran's Q test.

Program: ./primary/./pgm_code/./primary/rpt/pgm_code/rf-ef-hrq30mmrchgw24sub.sas

03APR2024:16:55:26

Protocol: ACE-536-MDS-002

Page 64 of 135

Table 61.1
 EORTC QLQ-C30 Scales: MMRM Analysis of Change from Baseline in Week 1-24 - Subgroup Analysis
 All Study Subjects
 HRQoL Evaluable Population - EORTC QLQ-C30

	Luspatercept (N=166)			Epoetin Alfa (N=159)			Luspatercept vs. Epoetin Alfa		Inter- -action (d)
	N (a)	Baseline mean (SD)	Change LS mean (SE) [b]	N (a)	Baseline mean (SD)	Change LS mean (SE) [b]	LS mean difference (95% CI) p-value (b)	Hedges'g (95% CI) (c)	
NAUSEA AND VOMITING									
AGE CATEGORIES (YEARS)									
<= 64	26	4.5 (8.89)	0.3 (1.62)	20	9.2 (16.64)	-1.0 (1.84)	1.30 (-3.68, 6.27) 0.6018	0.06 (-0.17, 0.29)	0.0347
65-74	60	1.9 (6.21)	3.5 (1.19)	46	6.2 (13.31)	-1.7 (1.35)	5.25 (1.65, 8.85) 0.0046	0.33 (0.11, 0.56)	
>= 75	75	4.7 (11.48)	-0.3 (0.89)	77	3.9 (12.94)	0.2 (0.89)	-0.47 (-2.94, 2.01) 0.7110	-0.04 (-0.27, 0.18)	
GENDER									
MALE	98	2.0 (6.45)	1.1 (0.74)	70	5.7 (14.71)	-0.1 (0.90)	1.13 (-1.20, 3.46) 0.3381	0.11 (-0.12, 0.34)	0.2670
FEMALE	63	6.1 (12.45)	1.8 (1.24)	73	5.0 (12.63)	-1.6 (1.14)	3.41 (0.09, 6.74) 0.0444	0.23 (0.01, 0.46)	

Cut-off date: 31-Mar-2023

(a) Number of subjects included in the model.

(b) MMRM based on assessments occurring on or before Study Day 171 at the dosing visits up to W25D1, with change from baseline treated as the dependent variable.

The baseline score, treatment, visit, the baseline*visit interaction, and the treatment*visit interaction are included as fixed effects. Visit is treated as a repeated effect using an UN covariance matrix, if possible, and CS otherwise. The LS means are overall estimates across all post-baseline visits included in the model.

(c) Calculated based on the LS mean difference and an approximate pooled SD derived from the SE of the LS mean difference.

(d) p-value for heterogeneity of the LS mean difference across subgroups calculated using the Cochran's Q test.

Program: ./primary/./pgm_code/./primary/rpt/pgm_code/rf-ef-hrq30mmrchgw24sub.sas

03APR2024:16:55:26

Protocol: ACE-536-MDS-002

Page 65 of 135

Table 61.1
 EORTC QLQ-C30 Scales: MMRM Analysis of Change from Baseline in Week 1-24 - Subgroup Analysis
 All Study Subjects
 HRQoL Evaluable Population - EORTC QLQ-C30

	Luspatercept (N=166)			Epoetin Alfa (N=159)			Luspatercept vs. Epoetin Alfa		Inter- -action (d)
	N (a)	Baseline mean (SD)	Change LS mean (SE) [b]	N (a)	Baseline mean (SD)	Change LS mean (SE) [b]	LS mean difference (95% CI) p-value (b)	Hedges'g (95% CI) (c)	
NAUSEA AND VOMITING									
RACE									N.D.
WHITE	128	4.0 (10.19)	0.8 (0.77)	112	5.8 (14.79)	-1.3 (0.82)	2.09 (-0.13, 4.31) 0.0648	0.21 (-0.01, 0.44)	
NON-WHITE	20	1.7 (5.13)	N.E N.E	21	4.0 (7.27)	N.E N.E	N.E N.E	N.E N.E	
BASELINE TRANSFUSION BURDEN									0.4448
< 4 UNITS	103	2.8 (7.04)	2.1 (0.86)	86	5.6 (14.37)	-0.2 (0.94)	2.24 (-0.28, 4.76) 0.0806	0.20 (-0.02, 0.43)	
> 4 UNITS	58	5.2 (12.57)	-0.6 (1.01)	57	5.0 (12.58)	-1.3 (1.04)	0.77 (-2.10, 3.63) 0.5962	0.06 (-0.16, 0.29)	

Cut-off date: 31-Mar-2023

(a) Number of subjects included in the model.

(b) MMRM based on assessments occurring on or before Study Day 171 at the dosing visits up to W25D1, with change from baseline treated as the dependent variable.

The baseline score, treatment, visit, the baseline*visit interaction, and the treatment*visit interaction are included as fixed effects. Visit is treated as a repeated effect using an UN covariance matrix, if possible, and CS otherwise. The LS means are overall estimates across all post-baseline visits included in the model.

(c) Calculated based on the LS mean difference and an approximate pooled SD derived from the SE of the LS mean difference.

(d) p-value for heterogeneity of the LS mean difference across subgroups calculated using the Cochran's Q test.

Program: ./primary/./pgm_code/./primary/rpt/pgm_code/ef-hrq30mmrchgw24sub.sas

03APR2024:16:55:26

Protocol: ACE-536-MDS-002

Page 66 of 135

Table 61.1
 EORTC QLQ-C30 Scales: MMRM Analysis of Change from Baseline in Week 1-24 - Subgroup Analysis
 All Study Subjects
 HRQoL Evaluable Population - EORTC QLQ-C30

	Luspatercept (N=166)		Epoetin Alfa (N=159)		Luspatercept vs. Epoetin Alfa		Inter- -action (d)		
	N (a)	Baseline mean (SD)	Change LS mean (SE) [b]	N (a)	Baseline mean (SD)	Change LS mean (SE) [b]		LS mean difference (95% CI) p-value (b)	Hedges'g (95% CI) (c)
NAUSEA AND VOMITING									
RING SIDEROBLAST STATUS									
RS+	120	3.2 (8.99)	1.6 (0.78)	107	4.7 (11.63)	-0.6 (0.84)	2.22 (-0.06, 4.49) 0.0559	0.22 (-0.01, 0.45)	0.6047
RS-	41	4.9 (10.70)	0.5 (1.27)	35	7.6 (18.67)	-0.6 (1.34)	1.10 (-2.51, 4.72) 0.5449	0.07 (-0.16, 0.30)	
BASELINE SERUM EPO									
<= 200 U/L	128	3.9 (9.23)	1.8 (0.79)	116	4.9 (12.44)	-0.2 (0.84)	2.03 (-0.24, 4.30) 0.0787	0.20 (-0.02, 0.43)	0.4178
> 200 U/L	33	2.5 (10.31)	-1.9 (0.91)	27	7.4 (18.10)	-2.5 (1.02)	0.58 (-2.19, 3.34) 0.6790	0.05 (-0.18, 0.27)	

Cut-off date: 31-Mar-2023

(a) Number of subjects included in the model.

(b) MMRM based on assessments occurring on or before Study Day 171 at the dosing visits up to W25D1, with change from baseline treated as the dependent variable.

The baseline score, treatment, visit, the baseline*visit interaction, and the treatment*visit interaction are included as fixed effects. Visit is treated as a repeated effect using an UN covariance matrix, if possible, and CS otherwise. The LS means are overall estimates across all post-baseline visits included in the model.

(c) Calculated based on the LS mean difference and an approximate pooled SD derived from the SE of the LS mean difference.

(d) p-value for heterogeneity of the LS mean difference across subgroups calculated using the Cochran's Q test.

Program: ./primary/./pgm_code/./primary/rpt/pgm_code/ef-hrq30mmrchgw24sub.sas

03APR2024:16:55:26

Protocol: ACE-536-MDS-002

Page 67 of 135

Table 61.1
 EORTC QLQ-C30 Scales: MMRM Analysis of Change from Baseline in Week 1-24 - Subgroup Analysis
 All Study Subjects
 HRQoL Evaluable Population - EORTC QLQ-C30

	Luspatercept (N=166)			Epoetin Alfa (N=159)			Luspatercept vs. Epoetin Alfa		
	N (a)	Baseline mean (SD)	Change LS mean (SE) [b]	N (a)	Baseline mean (SD)	Change LS mean (SE) [b]	LS mean difference (95% CI) p-value (b)	Hedges'g (95% CI) (c)	Inter- action (d)
NAUSEA AND VOMITING MDS WHO CLASSIFICATION AT BASELINE									0.4239
MDS-MLD	42	4.4 (10.45)	-0.9 (1.12)	33	7.6 (19.14)	-1.5 (1.20)	0.62 (-2.53, 3.78) 0.6940	0.05 (-0.18, 0.27)	
MDS-RS-MLD	116	3.3 (9.12)	1.5 (0.82)	96	5.2 (12.17)	-0.7 (0.92)	2.23 (-0.21, 4.67) 0.0730	0.21 (-0.02, 0.43)	

Cut-off date: 31-Mar-2023

(a) Number of subjects included in the model.

(b) MMRM based on assessments occurring on or before Study Day 171 at the dosing visits up to W25D1, with change from baseline treated as the dependent variable.

The baseline score, treatment, visit, the baseline*visit interaction, and the treatment*visit interaction are included as fixed effects. Visit is treated as a repeated effect using an UN covariance matrix, if possible, and CS otherwise. The LS means are overall estimates across all post-baseline visits included in the model.

(c) Calculated based on the LS mean difference and an approximate pooled SD derived from the SE of the LS mean difference.

(d) p-value for heterogeneity of the LS mean difference across subgroups calculated using the Cochran's Q test.

Program: /./primary/./pgm_code/./primary/rpt/pgm_code/ef-hrq30mmrchgw24sub.sas

03APR2024:16:55:26

Protocol: ACE-536-MDS-002

Page 68 of 135

Table 61.1
 EORTC QLQ-C30 Scales: MMRM Analysis of Change from Baseline in Week 1-24 - Subgroup Analysis
 All Study Subjects
 HRQoL Evaluable Population - EORTC QLQ-C30

	Luspatercept (N=166)			Epoetin Alfa (N=159)			Luspatercept vs. Epoetin Alfa		
	N (a)	Baseline mean (SD)	Change LS mean (SE) [b]	N (a)	Baseline mean (SD)	Change LS mean (SE) [b]	LS mean difference (95% CI) p-value (b)	Hedges'g (95% CI) (c)	Inter- action (d)
NAUSEA AND VOMITING TIME SINCE INITIAL DIAGNOSIS AT BASELINE <= 1 YEARS	90	3.5 (9.51)	-0.2 (0.81)	94	5.7 (14.16)	-0.6 (0.80)	0.41 (-1.83, 2.66) 0.7172	0.04 (-0.18, 0.27)	0.3422
> 1 to 2 YEARS	22	3.0 (8.35)	-0.5 (1.21)	19	4.4 (12.22)	-2.4 (1.35)	1.86 (-1.82, 5.54) 0.3132	0.12 (-0.11, 0.34)	
> 2 to 5 YEARS	29	2.9 (7.80)	1.9 (1.57)	18	7.4 (16.39)	-0.9 (2.03)	2.76 (-2.46, 7.97) 0.2923	0.12 (-0.10, 0.35)	
> 5 YEARS	20	5.8 (12.42)	5.5 (1.70)	12	1.4 (4.81)	-0.2 (2.25)	5.68 (-0.15, 11.50) 0.0556	0.23 (0.00, 0.45)	

Cut-off date: 31-Mar-2023

(a) Number of subjects included in the model.

(b) MMRM based on assessments occurring on or before Study Day 171 at the dosing visits up to W25D1, with change from baseline treated as the dependent variable.

The baseline score, treatment, visit, the baseline*visit interaction, and the treatment*visit interaction are included as fixed effects. Visit is treated as a repeated effect using an UN covariance matrix, if possible, and CS otherwise. The LS means are overall estimates across all post-baseline visits included in the model.

(c) Calculated based on the LS mean difference and an approximate pooled SD derived from the SE of the LS mean difference.

(d) p-value for heterogeneity of the LS mean difference across subgroups calculated using the Cochran's Q test.

Program: ./primary/./pgm_code/./primary/rpt/pgm_code/rf-ef-hrq30mmrchgw24sub.sas

03APR2024:16:55:26

Protocol: ACE-536-MDS-002

Page 69 of 135

Table 61.1
 EORTC QLQ-C30 Scales: MMRM Analysis of Change from Baseline in Week 1-24 - Subgroup Analysis
 All Study Subjects
 HRQoL Evaluable Population - EORTC QLQ-C30

	Luspatercept (N=166)			Epoetin Alfa (N=159)			Luspatercept vs. Epoetin Alfa		Inter- -action (d)
	N (a)	Baseline mean (SD)	Change LS mean (SE) [b]	N (a)	Baseline mean (SD)	Change LS mean (SE) [b]	LS mean difference (95% CI) p-value (b)	Hedges'g (95% CI) (c)	
NAUSEA AND VOMITING ECOG PERFORMANCE STATUS AT BASELINE 0 or 1	158	3.5 (9.42)	1.4 (0.69)	127	5.1 (13.85)	-0.5 (0.77)	1.87 (-0.17, 3.90) 0.0724	0.21 (-0.02, 0.43)	N.D.
2	3	11.1 (9.62)	N.E N.E	16	7.3 (12.12)	N.E N.E	N.E N.E	N.E N.E	0.3199
BASELINE IPSS-R RISK VERY LOW	13	1.3 (4.62)	N.E N.E	13	1.3 (4.62)	N.E N.E	N.E N.E	N.E N.E	
LOW	114	3.9 (9.99)	1.2 (0.81)	106	5.7 (14.89)	-1.6 (0.85)	2.84 (0.51, 5.16) 0.0169	0.28 (0.05, 0.50)	
INTERMEDIATE	32	3.6 (9.21)	1.4 (1.18)	22	6.1 (10.97)	0.7 (1.46)	0.63 (-3.14, 4.40) 0.7376	0.04 (-0.19, 0.26)	

Cut-off date: 31-Mar-2023

(a) Number of subjects included in the model.

(b) MMRM based on assessments occurring on or before Study Day 171 at the dosing visits up to W25D1, with change from baseline treated as the dependent variable.

The baseline score, treatment, visit, the baseline*visit interaction, and the treatment*visit interaction are included as fixed effects. Visit is treated as a repeated effect using an UN covariance matrix, if possible, and CS otherwise. The LS means are overall estimates across all post-baseline visits included in the model.

(c) Calculated based on the LS mean difference and an approximate pooled SD derived from the SE of the LS mean difference.

(d) p-value for heterogeneity of the LS mean difference across subgroups calculated using the Cochran's Q test.

Program: ./primary/./pgm_code/./primary/rpt/pgm_code/rf-ef-hrq30mmrchgw24sub.sas

03APR2024:16:55:26

Protocol: ACE-536-MDS-002

Page 70 of 135

Table 61.1
 EORTC QLQ-C30 Scales: MMRM Analysis of Change from Baseline in Week 1-24 - Subgroup Analysis
 All Study Subjects
 HRQoL Evaluable Population - EORTC QLQ-C30

	Luspatercept (N=166)			Epoetin Alfa (N=159)			Luspatercept vs. Epoetin Alfa		
	N (a)	Baseline mean (SD)	Change LS mean (SE) [b]	N (a)	Baseline mean (SD)	Change LS mean (SE) [b]	LS mean difference (95% CI) p-value (b)	Hedges'g (95% CI) (c)	Inter- action (d)
NAUSEA AND VOMITING									
SF3B1									0.6289
MUTATED	102	3.4 (9.48)	1.3 (0.80)	85	4.5 (12.17)	-1.6 (0.89)	2.82 (0.47, 5.18) 0.0191	0.27 (0.04, 0.50)	
NON-MUTATED	56	4.2 (9.67)	2.0 (1.28)	52	7.1 (16.29)	0.3 (1.33)	1.76 (-1.89, 5.41) 0.3415	0.11 (-0.12, 0.33)	

Cut-off date: 31-Mar-2023

(a) Number of subjects included in the model.

(b) MMRM based on assessments occurring on or before Study Day 171 at the dosing visits up to W25D1, with change from baseline treated as the dependent variable.

The baseline score, treatment, visit, the baseline*visit interaction, and the treatment*visit interaction are included as fixed effects. Visit is treated as a repeated effect using an UN covariance matrix, if possible, and CS otherwise. The LS means are overall estimates across all post-baseline visits included in the model.

(c) Calculated based on the LS mean difference and an approximate pooled SD derived from the SE of the LS mean difference.

(d) p-value for heterogeneity of the LS mean difference across subgroups calculated using the Cochran's Q test.

Program: ./primary/./pgm_code/./primary/rpt/pgm_code/ef-hrq30mmrchgw24sub.sas

03APR2024:16:55:26

Protocol: ACE-536-MDS-002

Page 71 of 135

Table 61.1
 EORTC QLQ-C30 Scales: MMRM Analysis of Change from Baseline in Week 1-24 - Subgroup Analysis
 All Study Subjects
 HRQoL Evaluable Population - EORTC QLQ-C30

	Luspatercept (N=166)			Epoetin Alfa (N=159)			Luspatercept vs. Epoetin Alfa		
	N (a)	Baseline mean (SD)	Change LS mean (SE) [b]	N (a)	Baseline mean (SD)	Change LS mean (SE) [b]	LS mean difference (95% CI) p-value (b)	Hedges'g (95% CI) (c)	Inter- action (d)
NAUSEA AND VOMITING									
BASELINE PLATELETS									
< 100 10 ⁹ /L	22	5.3 (11.94)	0.3 (1.52)	16	9.4 (25.07)	1.6 (1.69)	-1.32 (-5.81, 3.17) 0.5531	-0.07 (-0.29, 0.16)	0.1320
100 to 450 10 ⁹ /L	133	3.5 (9.19)	1.6 (0.74)	116	4.5 (10.85)	-0.8 (0.81)	2.39 (0.24, 4.55) 0.0299	0.25 (0.02, 0.48)	
> 450 10 ⁹ /L	5	0.0 (0.00)	N.E N.E	11	9.1 (17.26)	N.E N.E	N.E N.E	N.E N.E	

Cut-off date: 31-Mar-2023

(a) Number of subjects included in the model.

(b) MMRM based on assessments occurring on or before Study Day 171 at the dosing visits up to W25D1, with change from baseline treated as the dependent variable.

The baseline score, treatment, visit, the baseline*visit interaction, and the treatment*visit interaction are included as fixed effects. Visit is treated as a repeated effect using an UN covariance matrix, if possible, and CS otherwise. The LS means are overall estimates across all post-baseline visits included in the model.

(c) Calculated based on the LS mean difference and an approximate pooled SD derived from the SE of the LS mean difference.

(d) p-value for heterogeneity of the LS mean difference across subgroups calculated using the Cochran's Q test.

Program: /./primary/./pgm_code/./primary/rpt/pgm_code/rf-ef-hrq30mmrchgw24sub.sas

03APR2024:16:55:26

Protocol: ACE-536-MDS-002

Page 72 of 135

Table 61.1
 EORTC QLQ-C30 Scales: MMRM Analysis of Change from Baseline in Week 1-24 - Subgroup Analysis
 All Study Subjects
 HRQoL Evaluable Population - EORTC QLQ-C30

	Luspatercept (N=166)			Epoetin Alfa (N=159)			Luspatercept vs. Epoetin Alfa		Inter- -action (d)
	N (a)	Baseline mean (SD)	Change LS mean (SE) [b]	N (a)	Baseline mean (SD)	Change LS mean (SE) [b]	LS mean difference (95% CI) p-value (b)	Hedges'g (95% CI) (c)	
NAUSEA AND VOMITING REGION									0.0483
NORTH AMERICA	12	1.4 (4.81)	N.E N.E	10	5.0 (11.25)	N.E N.E	N.E N.E	N.E N.E	
EUROPE	98	3.2 (9.47)	1.3 (0.84)	83	3.4 (8.93)	0.2 (0.91)	1.10 (-1.35, 3.55) 0.3777	0.10 (-0.12, 0.33)	
ASIA	15	1.1 (4.30)	N.E N.E	19	4.4 (7.54)	N.E N.E	N.E N.E	N.E N.E	
REST OF WORLD	36	6.5 (11.46)	0.4 (1.44)	31	11.3 (23.33)	-5.6 (1.55)	5.94 (1.71,10.18) 0.0066	0.32 (0.10, 0.55)	

Cut-off date: 31-Mar-2023

(a) Number of subjects included in the model.

(b) MMRM based on assessments occurring on or before Study Day 171 at the dosing visits up to W25D1, with change from baseline treated as the dependent variable.

The baseline score, treatment, visit, the baseline*visit interaction, and the treatment*visit interaction are included as fixed effects. Visit is treated as a repeated effect using an UN covariance matrix, if possible, and CS otherwise. The LS means are overall estimates across all post-baseline visits included in the model.

(c) Calculated based on the LS mean difference and an approximate pooled SD derived from the SE of the LS mean difference.

(d) p-value for heterogeneity of the LS mean difference across subgroups calculated using the Cochran's Q test.

Program: ./primary/./pgm_code/./primary/rpt/pgm_code/rf-ef-hrq30mmchgw24sub.sas

03APR2024:16:55:26

Protocol: ACE-536-MDS-002

Page 73 of 135

Table 61.1
 EORTC QLQ-C30 Scales: MMRM Analysis of Change from Baseline in Week 1-24 - Subgroup Analysis
 All Study Subjects
 HRQoL Evaluable Population - EORTC QLQ-C30

	Luspatercept (N=166)			Epoetin Alfa (N=159)			Luspatercept vs. Epoetin Alfa		
	N (a)	Baseline mean (SD)	Change LS mean (SE) [b]	N (a)	Baseline mean (SD)	Change LS mean (SE) [b]	LS mean difference (95% CI) p-value (b)	Hedges'g (95% CI) (c)	Inter- -action (d)
PAIN									
AGE CATEGORIES (YEARS)									
<= 64	26	12.8 (19.61)	1.5 (2.81)	20	15.8 (15.74)	-2.9 (3.20)	4.40 (-4.20, 13.01) 0.3080	0.12 (-0.11, 0.34)	0.7197
65-74	60	20.0 (24.12)	0.1 (1.87)	46	16.3 (20.33)	-2.8 (2.14)	2.94 (-2.71, 8.59) 0.3039	0.12 (-0.11, 0.34)	
>= 75	75	20.7 (23.54)	-2.5 (1.89)	77	22.7 (26.06)	-3.2 (1.92)	0.66 (-4.67, 6.00) 0.8062	0.03 (-0.20, 0.25)	
GENDER									
MALE									
	98	15.1 (20.18)	-0.4 (1.44)	70	16.9 (22.96)	-3.6 (1.79)	3.17 (-1.37, 7.70) 0.1702	0.16 (-0.07, 0.38)	0.7946
FEMALE									
	63	25.4 (26.24)	-1.4 (2.09)	73	22.4 (23.28)	-3.6 (1.90)	2.22 (-3.36, 7.80) 0.4332	0.09 (-0.14, 0.32)	

Cut-off date: 31-Mar-2023

(a) Number of subjects included in the model.

(b) MMRM based on assessments occurring on or before Study Day 171 at the dosing visits up to W25D1, with change from baseline treated as the dependent variable.

The baseline score, treatment, visit, the baseline*visit interaction, and the treatment*visit interaction are included as fixed effects. Visit is treated as a repeated effect using an UN covariance matrix, if possible, and CS otherwise. The LS means are overall estimates across all post-baseline visits included in the model.

(c) Calculated based on the LS mean difference and an approximate pooled SD derived from the SE of the LS mean difference.

(d) p-value for heterogeneity of the LS mean difference across subgroups calculated using the Cochran's Q test.

Program: ./primary/./pgm_code/./primary/rpt/pgm_code/rf-ef-hrq30mmrchgw24sub.sas

03APR2024:16:55:26

Protocol: ACE-536-MDS-002

Page 74 of 135

Table 61.1
 EORTC QLQ-C30 Scales: MMRM Analysis of Change from Baseline in Week 1-24 - Subgroup Analysis
 All Study Subjects
 HRQoL Evaluable Population - EORTC QLQ-C30

	Luspatercept (N=166)			Epoetin Alfa (N=159)			Luspatercept vs. Epoetin Alfa		
	N (a)	Baseline mean (SD)	Change LS mean (SE) [b]	N (a)	Baseline mean (SD)	Change LS mean (SE) [b]	LS mean difference (95% CI) p-value (b)	Hedges'g (95% CI) (c)	Inter- action (d)
PAIN									
RACE									0.2523
WHITE	128	20.1 (23.97)	-0.6 (1.43)	112	21.4 (23.93)	-3.7 (1.53)	3.13 (-0.99, 7.26) 0.1361	0.17 (-0.05, 0.40)	
NON-WHITE	20	19.2 (22.47)	-3.9 (2.75)	21	17.5 (22.03)	-1.9 (2.84)	-1.98 (-9.97, 6.01) 0.6185	-0.06 (-0.28, 0.17)	
BASELINE TRANSFUSION BURDEN									0.9932
< 4 UNITS	103	18.4 (21.88)	0.1 (1.57)	86	19.6 (23.04)	-2.3 (1.72)	2.41 (-2.18, 7.00) 0.3017	0.12 (-0.11, 0.34)	
> 4 UNITS	58	20.4 (25.56)	-1.8 (1.79)	57	19.9 (23.66)	-4.2 (1.93)	2.44 (-2.77, 7.66) 0.3558	0.11 (-0.12, 0.33)	

Cut-off date: 31-Mar-2023

(a) Number of subjects included in the model.

(b) MMRM based on assessments occurring on or before Study Day 171 at the dosing visits up to W25D1, with change from baseline treated as the dependent variable.

The baseline score, treatment, visit, the baseline*visit interaction, and the treatment*visit interaction are included as fixed effects. Visit is treated as a repeated effect using an UN covariance matrix, if possible, and CS otherwise. The LS means are overall estimates across all post-baseline visits included in the model.

(c) Calculated based on the LS mean difference and an approximate pooled SD derived from the SE of the LS mean difference.

(d) p-value for heterogeneity of the LS mean difference across subgroups calculated using the Cochran's Q test.

Program: ./primary/./pgm_code/./primary/rpt/pgm_code/ef-hrq30mmrchgw24sub.sas

03APR2024:16:55:26

Protocol: ACE-536-MDS-002

Page 75 of 135

Table 61.1
 EORTC QLQ-C30 Scales: MMRM Analysis of Change from Baseline in Week 1-24 - Subgroup Analysis
 All Study Subjects
 HRQoL Evaluable Population - EORTC QLQ-C30

	Luspatercept (N=166)			Epoetin Alfa (N=159)			Luspatercept vs. Epoetin Alfa		Inter- -action (d)
	N (a)	Baseline mean (SD)	Change LS mean (SE) [b]	N (a)	Baseline mean (SD)	Change LS mean (SE) [b]	LS mean difference (95% CI) p-value (b)	Hedges'g (95% CI) (c)	
PAIN									
RING SIDEROBLAST STATUS									
RS+	120	19.9 (23.30)	-0.3 (1.35)	107	17.8 (21.75)	-3.3 (1.46)	2.99 (-0.94, 6.91) 0.1353	0.17 (-0.05, 0.40)	0.5028
RS-	41	17.1 (23.12)	-3.0 (2.86)	35	26.2 (26.59)	-2.9 (3.00)	-0.14 (-8.53, 8.26) 0.9743	-0.00 (-0.23, 0.22)	
BASELINE SERUM EPO									
<= 200 U/L	128	21.4 (24.39)	-1.4 (1.40)	116	20.5 (23.81)	-3.4 (1.48)	2.05 (-1.97, 6.07) 0.3161	0.12 (-0.11, 0.34)	0.8364
> 200 U/L	33	10.6 (15.49)	1.5 (2.27)	27	16.0 (20.40)	-1.4 (2.61)	2.88 (-4.06, 9.82) 0.4096	0.10 (-0.13, 0.32)	

Cut-off date: 31-Mar-2023

(a) Number of subjects included in the model.

(b) MMRM based on assessments occurring on or before Study Day 171 at the dosing visits up to W25D1, with change from baseline treated as the dependent variable.

The baseline score, treatment, visit, the baseline*visit interaction, and the treatment*visit interaction are included as fixed effects. Visit is treated as a repeated effect using an UN covariance matrix, if possible, and CS otherwise. The LS means are overall estimates across all post-baseline visits included in the model.

(c) Calculated based on the LS mean difference and an approximate pooled SD derived from the SE of the LS mean difference.

(d) p-value for heterogeneity of the LS mean difference across subgroups calculated using the Cochran's Q test.

Program: /./primary/./pgm_code/./primary/rpt/pgm_code/ef-hrq30mmrchgw24sub.sas

03APR2024:16:55:26

Protocol: ACE-536-MDS-002

Page 76 of 135

Table 61.1
 EORTC QLQ-C30 Scales: MMRM Analysis of Change from Baseline in Week 1-24 - Subgroup Analysis
 All Study Subjects
 HRQoL Evaluable Population - EORTC QLQ-C30

	Luspatercept (N=166)			Epoetin Alfa (N=159)			Luspatercept vs. Epoetin Alfa		
	N (a)	Baseline mean (SD)	Change LS mean (SE) [b]	N (a)	Baseline mean (SD)	Change LS mean (SE) [b]	LS mean difference (95% CI) p-value (b)	Hedges'g (95% CI) (c)	Inter- action (d)
PAIN									
MDS WHO CLASSIFICATION AT BASELINE									0.7922
MDS-MLD	42	17.5 (22.68)	-2.1 (2.76)	33	22.7 (24.59)	-3.1 (3.03)	0.99 (-7.21, 9.18) 0.8113	0.03 (-0.20, 0.25)	
MDS-RS-MLD	116	19.8 (23.66)	-0.7 (1.39)	96	17.5 (21.13)	-2.9 (1.57)	2.20 (-1.94, 6.35) 0.2963	0.12 (-0.11, 0.35)	

Cut-off date: 31-Mar-2023

(a) Number of subjects included in the model.

(b) MMRM based on assessments occurring on or before Study Day 171 at the dosing visits up to W25D1, with change from baseline treated as the dependent variable.

The baseline score, treatment, visit, the baseline*visit interaction, and the treatment*visit interaction are included as fixed effects. Visit is treated as a repeated effect using an UN covariance matrix, if possible, and CS otherwise. The LS means are overall estimates across all post-baseline visits included in the model.

(c) Calculated based on the LS mean difference and an approximate pooled SD derived from the SE of the LS mean difference.

(d) p-value for heterogeneity of the LS mean difference across subgroups calculated using the Cochran's Q test.

Program: /./primary/./pgm_code/./primary/rpt/pgm_code/ef-hrq30mmrchgw24sub.sas

03APR2024:16:55:26

Protocol: ACE-536-MDS-002

Page 77 of 135

Table 61.1
 EORTC QLQ-C30 Scales: MMRM Analysis of Change from Baseline in Week 1-24 - Subgroup Analysis
 All Study Subjects
 HRQoL Evaluable Population - EORTC QLQ-C30

	Luspatercept (N=166)			Epoetin Alfa (N=159)			Luspatercept vs. Epoetin Alfa		
	N (a)	Baseline mean (SD)	Change LS mean (SE) [b]	N (a)	Baseline mean (SD)	Change LS mean (SE) [b]	LS mean difference (95% CI) p-value (b)	Hedges'g (95% CI) (c)	Inter- action (d)
PAIN TIME SINCE INITIAL DIAGNOSIS AT BASELINE									0.4362
<= 1 YEARS	90	15.9 (21.91)	-0.5 (1.56)	94	19.3 (22.84)	-3.8 (1.55)	3.39 (-0.95, 7.73) 0.1249	0.18 (-0.05, 0.40)	
> 1 to 2 YEARS	22	25.8 (26.59)	-1.1 (3.81)	19	16.7 (26.64)	-0.3 (4.23)	-0.77 (-12.4,10.83) 0.8933	-0.02 (-0.24, 0.21)	
> 2 to 5 YEARS	29	23.0 (25.36)	-5.2 (2.03)	18	21.3 (17.90)	-2.7 (2.57)	-2.52 (-9.14, 4.09) 0.4461	-0.09 (-0.31, 0.14)	
> 5 YEARS	20	20.8 (20.86)	5.3 (4.09)	12	25.0 (28.87)	-0.1 (5.50)	5.43 (-8.59,19.44) 0.4348	0.09 (-0.13, 0.32)	

Cut-off date: 31-Mar-2023

(a) Number of subjects included in the model.

(b) MMRM based on assessments occurring on or before Study Day 171 at the dosing visits up to W25D1, with change from baseline treated as the dependent variable.

The baseline score, treatment, visit, the baseline*visit interaction, and the treatment*visit interaction are included as fixed effects. Visit is treated as a repeated effect using an UN covariance matrix, if possible, and CS otherwise. The LS means are overall estimates across all post-baseline visits included in the model.

(c) Calculated based on the LS mean difference and an approximate pooled SD derived from the SE of the LS mean difference.

(d) p-value for heterogeneity of the LS mean difference across subgroups calculated using the Cochran's Q test.

Program: ./primary/./pgm_code/./primary/rpt/pgm_code/rf-ef-hrq30mmrchgw24sub.sas

03APR2024:16:55:26

Protocol: ACE-536-MDS-002

Page 78 of 135

Table 61.1
 EORTC QLQ-C30 Scales: MMRM Analysis of Change from Baseline in Week 1-24 - Subgroup Analysis
 All Study Subjects
 HRQoL Evaluable Population - EORTC QLQ-C30

	Luspatercept (N=166)			Epoetin Alfa (N=159)			Luspatercept vs. Epoetin Alfa		
	N (a)	Baseline mean (SD)	Change LS mean (SE) [b]	N (a)	Baseline mean (SD)	Change LS mean (SE) [b]	LS mean difference (95% CI) p-value (b)	Hedges'g (95% CI) (c)	Inter- -action (d)
PAIN									
ECOG PERFORMANCE STATUS AT BASELINE 0 or 1	158	18.8 (23.17)	-0.7 (1.20)	127	19.3 (23.04)	-2.9 (1.36)	2.22 (-1.36, 5.79) 0.2231	0.14 (-0.09, 0.37)	N.D.
2	3	38.9 (19.25)	N.E N.E	16	22.9 (25.00)	N.E N.E	N.E N.E	N.E N.E	
BASELINE IPSS-R RISK VERY LOW	13	17.9 (24.02)	-6.3 (3.02)	13	15.4 (19.79)	-1.7 (3.02)	-4.61 (-13.4, 4.22) 0.2913	-0.12 (-0.35, 0.10)	0.0321
LOW	114	19.9 (23.66)	-0.7 (1.38)	106	20.1 (23.65)	-5.3 (1.45)	4.64 (0.69, 8.58) 0.0214	0.27 (0.04, 0.49)	
INTERMEDIATE	32	17.2 (22.19)	-0.7 (2.88)	22	17.4 (20.23)	5.0 (3.60)	-5.65 (-14.9, 3.61) 0.2259	-0.14 (-0.37, 0.08)	

Cut-off date: 31-Mar-2023

(a) Number of subjects included in the model.

(b) MMRM based on assessments occurring on or before Study Day 171 at the dosing visits up to W25D1, with change from baseline treated as the dependent variable.

The baseline score, treatment, visit, the baseline*visit interaction, and the treatment*visit interaction are included as fixed effects. Visit is treated as a repeated effect using an UN covariance matrix, if possible, and CS otherwise. The LS means are overall estimates across all post-baseline visits included in the model.

(c) Calculated based on the LS mean difference and an approximate pooled SD derived from the SE of the LS mean difference.

(d) p-value for heterogeneity of the LS mean difference across subgroups calculated using the Cochran's Q test.

Program: ./primary/./pgm_code/./primary/rpt/pgm_code/rf-ef-hrq30mmrchgw24sub.sas

03APR2024:16:55:26

Protocol: ACE-536-MDS-002

Page 79 of 135

Table 61.1
 EORTC QLQ-C30 Scales: MMRM Analysis of Change from Baseline in Week 1-24 - Subgroup Analysis
 All Study Subjects
 HRQoL Evaluable Population - EORTC QLQ-C30

	Luspatercept (N=166)			Epoetin Alfa (N=159)			Luspatercept vs. Epoetin Alfa		
	N (a)	Baseline mean (SD)	Change LS mean (SE) [b]	N (a)	Baseline mean (SD)	Change LS mean (SE) [b]	LS mean difference (95% CI) p-value (b)	Hedges'g (95% CI) (c)	Inter- action (d)
PAIN									
SF3B1									
MUTATED	102	19.6 (23.62)	-1.0 (1.47)	85	18.4 (22.72)	-4.7 (1.64)	3.70 (-0.64, 8.04) 0.0946	0.19 (-0.03, 0.42)	0.1643
NON-MUTATED	56	19.3 (22.87)	-2.3 (2.11)	52	21.5 (23.18)	-0.8 (2.22)	-1.55 (-7.62, 4.53) 0.6148	-0.06 (-0.28, 0.17)	

Cut-off date: 31-Mar-2023

(a) Number of subjects included in the model.

(b) MMRM based on assessments occurring on or before Study Day 171 at the dosing visits up to W25D1, with change from baseline treated as the dependent variable.

The baseline score, treatment, visit, the baseline*visit interaction, and the treatment*visit interaction are included as fixed effects. Visit is treated as a repeated effect using an UN covariance matrix, if possible, and CS otherwise. The LS means are overall estimates across all post-baseline visits included in the model.

(c) Calculated based on the LS mean difference and an approximate pooled SD derived from the SE of the LS mean difference.

(d) p-value for heterogeneity of the LS mean difference across subgroups calculated using the Cochran's Q test.

Program: ./primary/./pgm_code/./primary/rpt/pgm_code/ef-hrq30mmrchgw24sub.sas

03APR2024:16:55:26

Protocol: ACE-536-MDS-002

Page 80 of 135

Table 61.1
 EORTC QLQ-C30 Scales: MMRM Analysis of Change from Baseline in Week 1-24 - Subgroup Analysis
 All Study Subjects
 HRQoL Evaluable Population - EORTC QLQ-C30

	Luspatercept (N=166)			Epoetin Alfa (N=159)			Luspatercept vs. Epoetin Alfa		Inter- -action (d)
	N (a)	Baseline mean (SD)	Change LS mean (SE) [b]	N (a)	Baseline mean (SD)	Change LS mean (SE) [b]	LS mean difference (95% CI) p-value (b)	Hedges'g (95% CI) (c)	
PAIN									
BASELINE PLATELETS < 100 10 ⁹ /L	22	17.4 (18.88)	-6.4 (2.92)	16	30.2 (26.68)	-0.6 (3.58)	-5.78 (-15.2, 3.66) 0.2221	-0.14 (-0.37, 0.08)	0.0871
100 to 450 10 ⁹ /L	133	19.8 (24.11)	-0.4 (1.37)	116	18.8 (22.58)	-3.3 (1.49)	2.90 (-1.09, 6.89) 0.1538	0.16 (-0.06, 0.39)	
> 450 10 ⁹ /L	5	13.3 (18.26)	N.E N.E	11	13.6 (22.13)	N.E N.E	N.E N.E	N.E N.E	

Cut-off date: 31-Mar-2023

(a) Number of subjects included in the model.

(b) MMRM based on assessments occurring on or before Study Day 171 at the dosing visits up to W25D1, with change from baseline treated as the dependent variable.

The baseline score, treatment, visit, the baseline*visit interaction, and the treatment*visit interaction are included as fixed effects. Visit is treated as a repeated effect using an UN covariance matrix, if possible, and CS otherwise. The LS means are overall estimates across all post-baseline visits included in the model.

(c) Calculated based on the LS mean difference and an approximate pooled SD derived from the SE of the LS mean difference.

(d) p-value for heterogeneity of the LS mean difference across subgroups calculated using the Cochran's Q test.

Program: ./primary/./pgm_code/./primary/rpt/pgm_code/rf-ef-hrq30mmrchgw24sub.sas

03APR2024:16:55:26

Protocol: ACE-536-MDS-002

Page 81 of 135

Table 61.1
 EORTC QLQ-C30 Scales: MMRM Analysis of Change from Baseline in Week 1-24 - Subgroup Analysis
 All Study Subjects
 HRQoL Evaluable Population - EORTC QLQ-C30

	Luspatercept (N=166)			Epoetin Alfa (N=159)			Luspatercept vs. Epoetin Alfa		
	N (a)	Baseline mean (SD)	Change LS mean (SE) [b]	N (a)	Baseline mean (SD)	Change LS mean (SE) [b]	LS mean difference (95% CI) p-value (b)	Hedges'g (95% CI) (c)	Inter- action (d)
PAIN									0.0401
REGION									
NORTH AMERICA	12	18.1 (28.83)	N.E N.E	10	16.7 (17.57)	N.E N.E	N.E N.E	N.E N.E	
EUROPE	98	17.7 (21.25)	1.6 (1.54)	83	17.9 (21.43)	-4.3 (1.68)	5.94 (1.45, 10.42)	0.30 (0.07, 0.53)	
ASIA	15	20.0 (23.74)	-3.8 (3.18)	19	19.3 (22.40)	-2.4 (2.98)	-1.42 (-10.3, 7.44)	-0.04 (-0.26, 0.19)	
REST OF WORLD	36	23.1 (26.51)	-6.0 (2.75)	31	25.8 (29.14)	-1.2 (2.95)	-4.86 (-12.9, 3.20)	-0.14 (-0.36, 0.09)	

Cut-off date: 31-Mar-2023

(a) Number of subjects included in the model.

(b) MMRM based on assessments occurring on or before Study Day 171 at the dosing visits up to W25D1, with change from baseline treated as the dependent variable.

The baseline score, treatment, visit, the baseline*visit interaction, and the treatment*visit interaction are included as fixed effects. Visit is treated as a repeated effect using an UN covariance matrix, if possible, and CS otherwise. The LS means are overall estimates across all post-baseline visits included in the model.

(c) Calculated based on the LS mean difference and an approximate pooled SD derived from the SE of the LS mean difference.

(d) p-value for heterogeneity of the LS mean difference across subgroups calculated using the Cochran's Q test.

Program: ./primary/./pgm_code/./primary/rpt/pgm_code/rf-ef-hrq30mmchgw24sub.sas

03APR2024:16:55:26

Protocol: ACE-536-MDS-002

Page 82 of 135

Table 61.1
 EORTC QLQ-C30 Scales: MMRM Analysis of Change from Baseline in Week 1-24 - Subgroup Analysis
 All Study Subjects
 HRQoL Evaluable Population - EORTC QLQ-C30

	Luspatercept (N=166)			Epoetin Alfa (N=159)			Luspatercept vs. Epoetin Alfa		
	N (a)	Baseline mean (SD)	Change LS mean (SE) [b]	N (a)	Baseline mean (SD)	Change LS mean (SE) [b]	LS mean difference (95% CI) p-value (b)	Hedges'g (95% CI) (c)	Inter- -action (d)
DYSPNEA									
AGE CATEGORIES (YEARS)									
<= 64	26	19.2 (21.44)	-6.0 (3.72)	20	43.3 (30.78)	-6.7 (4.27)	0.71 (-11.3,12.71) 0.9050	0.01 (-0.21, 0.24)	0.5911
65-74	60	27.8 (26.87)	-3.5 (2.37)	46	32.6 (22.76)	-5.3 (2.70)	1.86 (-5.27, 9.00) 0.6056	0.06 (-0.17, 0.28)	
>= 75	75	26.7 (30.02)	0.2 (2.23)	77	29.4 (30.09)	-5.8 (2.24)	6.02 (-0.22,12.26) 0.0586	0.22 (-0.01, 0.44)	
GENDER									
MALE	98	22.1 (24.38)	-2.6 (1.72)	70	31.9 (30.79)	-4.8 (2.12)	2.16 (-3.28, 7.60) 0.4338	0.09 (-0.14, 0.32)	0.3608
FEMALE	63	31.7 (31.35)	-0.9 (2.70)	73	32.9 (25.76)	-7.2 (2.48)	6.35 (-0.90,13.60) 0.0855	0.20 (-0.03, 0.42)	

Cut-off date: 31-Mar-2023

(a) Number of subjects included in the model.

(b) MMRM based on assessments occurring on or before Study Day 171 at the dosing visits up to W25D1, with change from baseline treated as the dependent variable.

The baseline score, treatment, visit, the baseline*visit interaction, and the treatment*visit interaction are included as fixed effects. Visit is treated as a repeated effect using an UN covariance matrix, if possible, and CS otherwise. The LS means are overall estimates across all post-baseline visits included in the model.

(c) Calculated based on the LS mean difference and an approximate pooled SD derived from the SE of the LS mean difference.

(d) p-value for heterogeneity of the LS mean difference across subgroups calculated using the Cochran's Q test.

Program: ./primary/./pgm_code/./primary/rpt/pgm_code/rf-ef-hrq30mmrchgw24sub.sas

03APR2024:16:55:26

Protocol: ACE-536-MDS-002

Page 83 of 135

Table 61.1
 EORTC QLQ-C30 Scales: MMRM Analysis of Change from Baseline in Week 1-24 - Subgroup Analysis
 All Study Subjects
 HRQoL Evaluable Population - EORTC QLQ-C30

	Luspatercept (N=166)			Epoetin Alfa (N=159)			Luspatercept vs. Epoetin Alfa		
	N (a)	Baseline mean (SD)	Change LS mean (SE) [b]	N (a)	Baseline mean (SD)	Change LS mean (SE) [b]	LS mean difference (95% CI) p-value (b)	Hedges'g (95% CI) (c)	Inter- -action (d)
DYSPNEA									
RACE									0.0070
WHITE	128	25.3 (27.03)	-2.2 (1.68)	112	33.0 (28.12)	-7.6 (1.79)	5.42 (0.55,10.28) 0.0293	0.25 (0.03, 0.48)	
NON-WHITE	20	26.7 (20.52)	-4.9 (3.57)	21	30.2 (25.61)	5.0 (3.63)	-9.89 (-20.2, 0.45) 0.0604	-0.22 (-0.45, 0.00)	
BASELINE TRANSFUSION BURDEN									0.5871
< 4 UNITS	103	25.2 (27.40)	-3.1 (1.82)	86	32.9 (29.15)	-6.1 (1.98)	3.00 (-2.33, 8.32) 0.2683	0.13 (-0.10, 0.35)	
> 4 UNITS	58	27.0 (28.24)	-0.3 (2.60)	57	31.6 (27.04)	-5.8 (2.70)	5.51 (-1.94,12.96) 0.1457	0.17 (-0.06, 0.39)	

Cut-off date: 31-Mar-2023

(a) Number of subjects included in the model.

(b) MMRM based on assessments occurring on or before Study Day 171 at the dosing visits up to W25D1, with change from baseline treated as the dependent variable.

The baseline score, treatment, visit, the baseline*visit interaction, and the treatment*visit interaction are included as fixed effects. Visit is treated as a repeated effect using an UN covariance matrix, if possible, and CS otherwise. The LS means are overall estimates across all post-baseline visits included in the model.

(c) Calculated based on the LS mean difference and an approximate pooled SD derived from the SE of the LS mean difference.

(d) p-value for heterogeneity of the LS mean difference across subgroups calculated using the Cochran's Q test.

Program: ./primary/./pgm_code/./primary/rpt/pgm_code/ef-hrq30mmrchgw24sub.sas

03APR2024:16:55:26

Protocol: ACE-536-MDS-002

Page 84 of 135

Table 61.1
 EORTC QLQ-C30 Scales: MMRM Analysis of Change from Baseline in Week 1-24 - Subgroup Analysis
 All Study Subjects
 HRQoL Evaluable Population - EORTC QLQ-C30

	Luspatercept (N=166)			Epoetin Alfa (N=159)			Luspatercept vs. Epoetin Alfa		Inter- -action (d)
	N (a)	Baseline mean (SD)	Change LS mean (SE) [b]	N (a)	Baseline mean (SD)	Change LS mean (SE) [b]	LS mean difference (95% CI) p-value (b)	Hedges'g (95% CI) (c)	
DYSPNEA									
RING SIDEROBLAST STATUS									
RS+	120	25.8 (26.45)	-1.8 (1.62)	107	32.1 (28.57)	-5.3 (1.74)	3.57 (-1.13, 8.27) 0.1362	0.17 (-0.05, 0.40)	0.8202
RS-	41	26.0 (31.19)	-3.2 (3.67)	35	34.3 (27.40)	-8.1 (3.87)	4.91 (-5.80,15.61) 0.3642	0.10 (-0.12, 0.33)	
BASELINE SERUM EPO									
<= 200 U/L	128	27.1 (28.29)	-2.7 (1.69)	116	31.3 (27.90)	-5.7 (1.79)	2.97 (-1.87, 7.82) 0.2282	0.14 (-0.09, 0.36)	0.6211
> 200 U/L	33	21.2 (24.75)	0.6 (2.94)	27	37.0 (29.72)	-4.9 (3.36)	5.55 (-3.65,14.75) 0.2323	0.14 (-0.09, 0.36)	

Cut-off date: 31-Mar-2023

(a) Number of subjects included in the model.

(b) MMRM based on assessments occurring on or before Study Day 171 at the dosing visits up to W25D1, with change from baseline treated as the dependent variable.

The baseline score, treatment, visit, the baseline*visit interaction, and the treatment*visit interaction are included as fixed effects. Visit is treated as a repeated effect using an UN covariance matrix, if possible, and CS otherwise. The LS means are overall estimates across all post-baseline visits included in the model.

(c) Calculated based on the LS mean difference and an approximate pooled SD derived from the SE of the LS mean difference.

(d) p-value for heterogeneity of the LS mean difference across subgroups calculated using the Cochran's Q test.

Program: ./primary/./pgm_code/./primary/rpt/pgm_code/ef-hrq30mmrchgw24sub.sas

03APR2024:16:55:26

Protocol: ACE-536-MDS-002

Page 85 of 135

Table 61.1
 EORTC QLQ-C30 Scales: MMRM Analysis of Change from Baseline in Week 1-24 - Subgroup Analysis
 All Study Subjects
 HRQoL Evaluable Population - EORTC QLQ-C30

	Luspatercept (N=166)			Epoetin Alfa (N=159)			Luspatercept vs. Epoetin Alfa		
	N (a)	Baseline mean (SD)	Change LS mean (SE) [b]	N (a)	Baseline mean (SD)	Change LS mean (SE) [b]	LS mean difference (95% CI) p-value (b)	Hedges'g (95% CI) (c)	Inter- action (d)
DYSPNEA									
MDS WHO CLASSIFICATION									0.9072
AT BASELINE									
MDS-MLD	42	26.2 (30.83)	-3.0 (3.59)	33	35.4 (27.56)	-7.2 (4.00)	4.19 (-6.63, 15.01) 0.4424	0.09 (-0.14, 0.31)	
MDS-RS-MLD	116	25.9 (26.77)	-2.1 (1.66)	96	32.3 (29.20)	-5.6 (1.86)	3.50 (-1.44, 8.43) 0.1639	0.16 (-0.07, 0.39)	

Cut-off date: 31-Mar-2023

(a) Number of subjects included in the model.

(b) MMRM based on assessments occurring on or before Study Day 171 at the dosing visits up to W25D1, with change from baseline treated as the dependent variable.

The baseline score, treatment, visit, the baseline*visit interaction, and the treatment*visit interaction are included as fixed effects. Visit is treated as a repeated effect using an UN covariance matrix, if possible, and CS otherwise. The LS means are overall estimates across all post-baseline visits included in the model.

(c) Calculated based on the LS mean difference and an approximate pooled SD derived from the SE of the LS mean difference.

(d) p-value for heterogeneity of the LS mean difference across subgroups calculated using the Cochran's Q test.

Program: /./primary/./pgm_code/./primary/rpt/pgm_code/rf-ef-hrq30mmrchgw24sub.sas

03APR2024:16:55:26

Protocol: ACE-536-MDS-002

Page 86 of 135

Table 61.1
 EORTC QLQ-C30 Scales: MMRM Analysis of Change from Baseline in Week 1-24 - Subgroup Analysis
 All Study Subjects
 HRQoL Evaluable Population - EORTC QLQ-C30

	Luspatercept (N=166)			Epoetin Alfa (N=159)			Luspatercept vs. Epoetin Alfa		
	N (a)	Baseline mean (SD)	Change LS mean (SE) [b]	N (a)	Baseline mean (SD)	Change LS mean (SE) [b]	LS mean difference (95% CI) p-value (b)	Hedges'g (95% CI) (c)	Inter- action (d)
DYSPNEA TIME SINCE INITIAL DIAGNOSIS AT BASELINE <= 1 YEARS	90	23.0 (26.74)	-2.4 (1.96)	94	32.3 (27.41)	-6.6 (1.92)	4.15 (-1.29, 9.59) 0.1340	0.17 (-0.05, 0.40)	0.7153
> 1 to 2 YEARS	22	25.8 (20.40)	-3.2 (4.18)	19	42.1 (38.24)	-11.1 (4.68)	7.97 (-4.93,20.86) 0.2186	0.14 (-0.08, 0.37)	
> 2 to 5 YEARS	29	35.6 (34.42)	-2.3 (4.37)	18	31.5 (24.18)	0.6 (5.55)	-2.96 (-17.2,11.28) 0.6772	-0.05 (-0.27, 0.18)	
> 5 YEARS	20	25.0 (26.21)	2.6 (2.95)	12	19.4 (17.16)	-1.3 (4.02)	3.87 (-6.35,14.10) 0.4449	0.09 (-0.14, 0.31)	

Cut-off date: 31-Mar-2023

(a) Number of subjects included in the model.

(b) MMRM based on assessments occurring on or before Study Day 171 at the dosing visits up to W25D1, with change from baseline treated as the dependent variable.

The baseline score, treatment, visit, the baseline*visit interaction, and the treatment*visit interaction are included as fixed effects. Visit is treated as a repeated effect using an UN covariance matrix, if possible, and CS otherwise. The LS means are overall estimates across all post-baseline visits included in the model.

(c) Calculated based on the LS mean difference and an approximate pooled SD derived from the SE of the LS mean difference.

(d) p-value for heterogeneity of the LS mean difference across subgroups calculated using the Cochran's Q test.

Program: ./primary/./pgm_code/./primary/rpt/pgm_code/rf-ef-hrq30mmrchgw24sub.sas

03APR2024:16:55:26

Protocol: ACE-536-MDS-002

Page 87 of 135

Table 61.1
 EORTC QLQ-C30 Scales: MMRM Analysis of Change from Baseline in Week 1-24 - Subgroup Analysis
 All Study Subjects
 HRQoL Evaluable Population - EORTC QLQ-C30

	Luspatercept (N=166)			Epoetin Alfa (N=159)			Luspatercept vs. Epoetin Alfa		
	N (a)	Baseline mean (SD)	Change LS mean (SE) [b]	N (a)	Baseline mean (SD)	Change LS mean (SE) [b]	LS mean difference (95% CI) p-value (b)	Hedges'g (95% CI) (c)	Inter- -action (d)
DYSPNEA ECOG PERFORMANCE STATUS AT BASELINE 0 or 1	158	25.9 (27.81)	-2.0 (1.52)	127	32.5 (28.63)	-5.7 (1.70)	3.69 (-0.81, 8.19) 0.1074	0.19 (-0.04, 0.41)	N.D.
2	3	22.2 (19.25)	N.E N.E	16	31.3 (25.73)	N.E N.E	N.E N.E	N.E N.E	
BASELINE IPSS-R RISK VERY LOW	13	17.9 (22.01)	1.1 (5.38)	13	20.5 (25.60)	8.2 (5.41)	-7.08 (-22.9, 8.74) 0.3641	-0.11 (-0.33, 0.12)	0.2732
LOW	114	27.2 (28.93)	-2.0 (1.76)	106	32.4 (29.98)	-7.5 (1.84)	5.48 (0.45,10.51) 0.0329	0.25 (0.02, 0.47)	
INTERMEDIATE	32	24.0 (25.73)	-4.0 (3.23)	22	39.4 (19.62)	-5.8 (3.98)	1.84 (-8.78,12.46) 0.7294	0.04 (-0.19, 0.27)	

Cut-off date: 31-Mar-2023

(a) Number of subjects included in the model.

(b) MMRM based on assessments occurring on or before Study Day 171 at the dosing visits up to W25D1, with change from baseline treated as the dependent variable.

The baseline score, treatment, visit, the baseline*visit interaction, and the treatment*visit interaction are included as fixed effects. Visit is treated as a repeated effect using an UN covariance matrix, if possible, and CS otherwise. The LS means are overall estimates across all post-baseline visits included in the model.

(c) Calculated based on the LS mean difference and an approximate pooled SD derived from the SE of the LS mean difference.

(d) p-value for heterogeneity of the LS mean difference across subgroups calculated using the Cochran's Q test.

Program: ./primary/./pgm_code/./primary/rpt/pgm_code/rf-ef-hrq30mmrchgw24sub.sas

03APR2024:16:55:26

Protocol: ACE-536-MDS-002

Page 88 of 135

Table 61.1
 EORTC QLQ-C30 Scales: MMRM Analysis of Change from Baseline in Week 1-24 - Subgroup Analysis
 All Study Subjects
 HRQoL Evaluable Population - EORTC QLQ-C30

	Luspatercept (N=166)			Epoetin Alfa (N=159)			Luspatercept vs. Epoetin Alfa		Inter- -action (d)
	N (a)	Baseline mean (SD)	Change LS mean (SE) [b]	N (a)	Baseline mean (SD)	Change LS mean (SE) [b]	LS mean difference (95% CI) p-value (b)	Hedges'g (95% CI) (c)	
DYSPNEA SF3B1 MUTATED	102	24.8 (25.56)	-2.3 (1.71)	85	31.8 (28.59)	-5.7 (1.90)	3.40 (-1.66, 8.46) 0.1867	0.15 (-0.07, 0.38)	0.7497
NON-MUTATED	56	29.2 (31.18)	-1.8 (3.04)	52	35.9 (27.89)	-6.8 (3.14)	5.02 (-3.68,13.73) 0.2552	0.13 (-0.09, 0.36)	

Cut-off date: 31-Mar-2023

(a) Number of subjects included in the model.

(b) MMRM based on assessments occurring on or before Study Day 171 at the dosing visits up to W25D1, with change from baseline treated as the dependent variable.

The baseline score, treatment, visit, the baseline*visit interaction, and the treatment*visit interaction are included as fixed effects. Visit is treated as a repeated effect using an UN covariance matrix, if possible, and CS otherwise. The LS means are overall estimates across all post-baseline visits included in the model.

(c) Calculated based on the LS mean difference and an approximate pooled SD derived from the SE of the LS mean difference.

(d) p-value for heterogeneity of the LS mean difference across subgroups calculated using the Cochran's Q test.

Program: ./primary/./pgm_code/./primary/rpt/pgm_code/ef-hrq30mmrchgw24sub.sas

03APR2024:16:55:26

Protocol: ACE-536-MDS-002

Page 89 of 135

Table 61.1
 EORTC QLQ-C30 Scales: MMRM Analysis of Change from Baseline in Week 1-24 - Subgroup Analysis
 All Study Subjects
 HRQoL Evaluable Population - EORTC QLQ-C30

	Luspatercept (N=166)			Epoetin Alfa (N=159)			Luspatercept vs. Epoetin Alfa		Inter- -action (d)
	N (a)	Baseline mean (SD)	Change LS mean (SE) [b]	N (a)	Baseline mean (SD)	Change LS mean (SE) [b]	LS mean difference (95% CI) p-value (b)	Hedges'g (95% CI) (c)	
DYSPNEA									
BASELINE PLATELETS < 100 10 ⁹ /L	22	25.8 (25.05)	-9.1 (4.27)	16	39.6 (30.35)	-6.8 (4.95)	-2.24 (-15.8,11.37) 0.7407	-0.04 (-0.26, 0.19)	0.4629
100 to 450 10 ⁹ /L	133	26.6 (28.36)	-1.4 (1.58)	116	30.5 (27.65)	-5.8 (1.71)	4.39 (-0.21, 9.00) 0.0613	0.22 (-0.01, 0.44)	
> 450 10 ⁹ /L	5	13.3 (18.26)	-5.3 (8.35)	11	42.4 (30.15)	-0.1 (5.78)	-5.23 (-28.3,17.82) 0.6321	-0.06 (-0.28, 0.17)	

Cut-off date: 31-Mar-2023

(a) Number of subjects included in the model.

(b) MMRM based on assessments occurring on or before Study Day 171 at the dosing visits up to W25D1, with change from baseline treated as the dependent variable.

The baseline score, treatment, visit, the baseline*visit interaction, and the treatment*visit interaction are included as fixed effects. Visit is treated as a repeated effect using an UN covariance matrix, if possible, and CS otherwise. The LS means are overall estimates across all post-baseline visits included in the model.

(c) Calculated based on the LS mean difference and an approximate pooled SD derived from the SE of the LS mean difference.

(d) p-value for heterogeneity of the LS mean difference across subgroups calculated using the Cochran's Q test.

Program: ./primary/./pgm_code/./primary/rpt/pgm_code/rf-ef-hrq30mmrchgw24sub.sas

03APR2024:16:55:26

Protocol: ACE-536-MDS-002

Page 90 of 135

Table 61.1
 EORTC QLQ-C30 Scales: MMRM Analysis of Change from Baseline in Week 1-24 - Subgroup Analysis
 All Study Subjects
 HRQoL Evaluable Population - EORTC QLQ-C30

	Luspatercept (N=166)			Epoetin Alfa (N=159)			Luspatercept vs. Epoetin Alfa		
	N (a)	Baseline mean (SD)	Change LS mean (SE) [b]	N (a)	Baseline mean (SD)	Change LS mean (SE) [b]	LS mean difference (95% CI) p-value (b)	Hedges'g (95% CI) (c)	Inter- action (d)
DYSPNEA REGION									0.0271
NORTH AMERICA	12	36.1 (26.43)	N.E N.E	10	36.7 (24.60)	N.E N.E	N.E N.E	N.E N.E	
EUROPE	98	22.8 (26.90)	-2.9 (1.99)	83	33.3 (28.51)	-8.3 (2.16)	5.44 (-0.41, 11.28) 0.0680	0.21 (-0.02, 0.44)	
ASIA	15	26.7 (22.54)	-5.9 (4.49)	19	29.8 (26.98)	4.8 (4.05)	-10.68 (-23.0, 1.66) 0.0873	-0.20 (-0.43, 0.02)	
REST OF WORLD	36	30.6 (31.24)	1.1 (2.92)	31	30.1 (30.25)	-7.4 (3.09)	8.44 (-0.05, 16.94) 0.0514	0.23 (0.00, 0.45)	

Cut-off date: 31-Mar-2023

(a) Number of subjects included in the model.

(b) MMRM based on assessments occurring on or before Study Day 171 at the dosing visits up to W25D1, with change from baseline treated as the dependent variable.

The baseline score, treatment, visit, the baseline*visit interaction, and the treatment*visit interaction are included as fixed effects. Visit is treated as a repeated effect using an UN covariance matrix, if possible, and CS otherwise. The LS means are overall estimates across all post-baseline visits included in the model.

(c) Calculated based on the LS mean difference and an approximate pooled SD derived from the SE of the LS mean difference.

(d) p-value for heterogeneity of the LS mean difference across subgroups calculated using the Cochran's Q test.

Program: ./primary/./pgm_code/./primary/rpt/pgm_code/rf-ef-hrq30mmrchgw24sub.sas

03APR2024:16:55:26

Protocol: ACE-536-MDS-002

Page 91 of 135

Table 61.1
 EORTC QLQ-C30 Scales: MMRM Analysis of Change from Baseline in Week 1-24 - Subgroup Analysis
 All Study Subjects
 HRQoL Evaluable Population - EORTC QLQ-C30

	Luspatercept (N=166)			Epoetin Alfa (N=159)			Luspatercept vs. Epoetin Alfa		Inter- -action (d)
	N (a)	Baseline mean (SD)	Change LS mean (SE) [b]	N (a)	Baseline mean (SD)	Change LS mean (SE) [b]	LS mean difference (95% CI) p-value (b)	Hedges'g (95% CI) (c)	
INSOMNIA									
AGE CATEGORIES (YEARS)									
<= 64	26	23.1 (27.92)	-0.4 (2.99)	20	18.3 (22.88)	-5.4 (3.39)	5.00 (-4.13,14.13) 0.2757	0.13 (-0.10, 0.35)	0.0499
65-74	60	32.2 (30.04)	-2.0 (2.69)	46	34.8 (31.39)	-11.2 (3.07)	9.19 (1.09,17.29) 0.0265	0.26 (0.03, 0.48)	
>= 75	75	23.6 (26.72)	-2.6 (2.40)	77	27.7 (29.82)	0.8 (2.42)	-3.41 (-10.2, 3.33) 0.3186	-0.11 (-0.34, 0.11)	
GENDER									
MALE	98	23.8 (28.32)	-4.2 (1.90)	70	32.4 (32.59)	-3.7 (2.33)	-0.50 (-6.47, 5.46) 0.8685	-0.02 (-0.24, 0.21)	0.1286
FEMALE	63	31.2 (28.00)	1.9 (2.77)	73	25.1 (26.52)	-4.9 (2.53)	6.83 (-0.61,14.27) 0.0716	0.21 (-0.02, 0.43)	

Cut-off date: 31-Mar-2023

(a) Number of subjects included in the model.

(b) MMRM based on assessments occurring on or before Study Day 171 at the dosing visits up to W25D1, with change from baseline treated as the dependent variable.

The baseline score, treatment, visit, the baseline*visit interaction, and the treatment*visit interaction are included as fixed effects. Visit is treated as a repeated effect using an UN covariance matrix, if possible, and CS otherwise. The LS means are overall estimates across all post-baseline visits included in the model.

(c) Calculated based on the LS mean difference and an approximate pooled SD derived from the SE of the LS mean difference.

(d) p-value for heterogeneity of the LS mean difference across subgroups calculated using the Cochran's Q test.

Program: ./primary/./pgm_code/./primary/rpt/pgm_code/rf-ef-hrq30mmrchgw24sub.sas

03APR2024:16:55:26

Protocol: ACE-536-MDS-002

Page 92 of 135

Table 61.1
 EORTC QLQ-C30 Scales: MMRM Analysis of Change from Baseline in Week 1-24 - Subgroup Analysis
 All Study Subjects
 HRQoL Evaluable Population - EORTC QLQ-C30

	Luspatercept (N=166)			Epoetin Alfa (N=159)			Luspatercept vs. Epoetin Alfa		
	N (a)	Baseline mean (SD)	Change LS mean (SE) [b]	N (a)	Baseline mean (SD)	Change LS mean (SE) [b]	LS mean difference (95% CI) p-value (b)	Hedges'g (95% CI) (c)	Inter- action (d)
INSOMNIA									
RACE									0.9777
WHITE	128	26.3 (28.57)	-2.7 (1.79)	112	28.9 (29.85)	-3.3 (1.91)	0.66 (-4.51, 5.84) 0.8013	0.03 (-0.20, 0.25)	
NON-WHITE	20	31.7 (29.57)	0.1 (4.20)	21	25.4 (29.64)	-0.8 (4.29)	0.85 (-11.3,13.02) 0.8890	0.02 (-0.21, 0.24)	
BASELINE TRANSFUSION BURDEN									0.4158
< 4 UNITS	103	27.2 (30.16)	-2.9 (1.98)	86	31.0 (30.59)	-3.3 (2.16)	0.43 (-5.36, 6.22) 0.8840	0.02 (-0.21, 0.24)	
> 4 UNITS	58	25.9 (25.01)	-0.7 (2.68)	57	25.1 (28.37)	-5.1 (2.79)	4.38 (-3.28,12.04) 0.2600	0.13 (-0.10, 0.36)	

Cut-off date: 31-Mar-2023

(a) Number of subjects included in the model.

(b) MMRM based on assessments occurring on or before Study Day 171 at the dosing visits up to W25D1, with change from baseline treated as the dependent variable.

The baseline score, treatment, visit, the baseline*visit interaction, and the treatment*visit interaction are included as fixed effects. Visit is treated as a repeated effect using an UN covariance matrix, if possible, and CS otherwise. The LS means are overall estimates across all post-baseline visits included in the model.

(c) Calculated based on the LS mean difference and an approximate pooled SD derived from the SE of the LS mean difference.

(d) p-value for heterogeneity of the LS mean difference across subgroups calculated using the Cochran's Q test.

Program: ./primary/./pgm_code/./primary/rpt/pgm_code/ef-ef-hrq30mmrchgw24sub.sas

03APR2024:16:55:26

Protocol: ACE-536-MDS-002

Page 93 of 135

Table 61.1
 EORTC QLQ-C30 Scales: MMRM Analysis of Change from Baseline in Week 1-24 - Subgroup Analysis
 All Study Subjects
 HRQoL Evaluable Population - EORTC QLQ-C30

	Luspatercept (N=166)			Epoetin Alfa (N=159)			Luspatercept vs. Epoetin Alfa		Inter- -action (d)
	N (a)	Baseline mean (SD)	Change LS mean (SE) [b]	N (a)	Baseline mean (SD)	Change LS mean (SE) [b]	LS mean difference (95% CI) p-value (b)	Hedges'g (95% CI) (c)	
INSOMNIA									
RING SIDEROBLAST STATUS									
RS+	120	26.9 (27.09)	-1.0 (1.80)	107	26.8 (29.47)	-5.0 (1.94)	3.97 (-1.25, 9.19) 0.1350	0.17 (-0.05, 0.40)	0.0910
RS-	41	26.0 (32.07)	-5.9 (3.51)	35	35.2 (30.19)	-0.2 (3.68)	-5.72 (-15.9, 4.42) 0.2644	-0.13 (-0.35, 0.10)	
BASELINE SERUM EPO									
<= 200 U/L	128	30.7 (28.86)	-3.2 (1.81)	116	29.6 (30.06)	-4.2 (1.92)	0.99 (-4.21, 6.20) 0.7074	0.04 (-0.18, 0.27)	0.2779
> 200 U/L	33	11.1 (19.84)	3.0 (3.08)	27	24.7 (28.63)	-3.9 (3.51)	6.89 (-2.62, 16.40) 0.1522	0.17 (-0.06, 0.39)	

Cut-off date: 31-Mar-2023

(a) Number of subjects included in the model.

(b) MMRM based on assessments occurring on or before Study Day 171 at the dosing visits up to W25D1, with change from baseline treated as the dependent variable.

The baseline score, treatment, visit, the baseline*visit interaction, and the treatment*visit interaction are included as fixed effects. Visit is treated as a repeated effect using an UN covariance matrix, if possible, and CS otherwise. The LS means are overall estimates across all post-baseline visits included in the model.

(c) Calculated based on the LS mean difference and an approximate pooled SD derived from the SE of the LS mean difference.

(d) p-value for heterogeneity of the LS mean difference across subgroups calculated using the Cochran's Q test.

Program: ./primary/./pgm_code/./primary/rpt/pgm_code/ef-hrq30mmrchgw24sub.sas

03APR2024:16:55:26

Protocol: ACE-536-MDS-002

Page 94 of 135

Table 61.1
 EORTC QLQ-C30 Scales: MMRM Analysis of Change from Baseline in Week 1-24 - Subgroup Analysis
 All Study Subjects
 HRQoL Evaluable Population - EORTC QLQ-C30

	Luspatercept (N=166)			Epoetin Alfa (N=159)			Luspatercept vs. Epoetin Alfa		
	N (a)	Baseline mean (SD)	Change LS mean (SE) [b]	N (a)	Baseline mean (SD)	Change LS mean (SE) [b]	LS mean difference (95% CI) p-value (b)	Hedges'g (95% CI) (c)	Inter- action (d)
INSOMNIA									
MDS WHO CLASSIFICATION									0.0880
AT BASELINE									
MDS-MLD	42	26.2 (31.70)	-6.0 (3.47)	33	35.4 (31.11)	-0.4 (3.87)	-5.57 (-15.9, 4.79) 0.2874	-0.12 (-0.35, 0.10)	
MDS-RS-MLD	116	27.3 (27.31)	-0.7 (1.88)	96	26.7 (30.06)	-5.3 (2.10)	4.52 (-1.04,10.08) 0.1108	0.18 (-0.04, 0.41)	

Cut-off date: 31-Mar-2023

(a) Number of subjects included in the model.

(b) MMRM based on assessments occurring on or before Study Day 171 at the dosing visits up to W25D1, with change from baseline treated as the dependent variable.

The baseline score, treatment, visit, the baseline*visit interaction, and the treatment*visit interaction are included as fixed effects. Visit is treated as a repeated effect using an UN covariance matrix, if possible, and CS otherwise. The LS means are overall estimates across all post-baseline visits included in the model.

(c) Calculated based on the LS mean difference and an approximate pooled SD derived from the SE of the LS mean difference.

(d) p-value for heterogeneity of the LS mean difference across subgroups calculated using the Cochran's Q test.

Program: /./primary/./pgm_code/./primary/rpt/pgm_code/rf-ef-hrq30mmrchgw24sub.sas

03APR2024:16:55:26

Protocol: ACE-536-MDS-002

Page 95 of 135

Table 61.1
 EORTC QLQ-C30 Scales: MMRM Analysis of Change from Baseline in Week 1-24 - Subgroup Analysis
 All Study Subjects
 HRQoL Evaluable Population - EORTC QLQ-C30

	Luspatercept (N=166)			Epoetin Alfa (N=159)			Luspatercept vs. Epoetin Alfa		
	N (a)	Baseline mean (SD)	Change LS mean (SE) [b]	N (a)	Baseline mean (SD)	Change LS mean (SE) [b]	LS mean difference (95% CI) p-value (b)	Hedges'g (95% CI) (c)	Inter- action (d)
INSOMNIA TIME SINCE INITIAL DIAGNOSIS AT BASELINE <= 1 YEARS	90	21.9 (27.89)	-3.6 (2.13)	94	29.1 (30.62)	-4.4 (2.09)	0.78 (-5.14, 6.69) 0.7963	0.03 (-0.20, 0.25)	0.0255
> 1 to 2 YEARS	22	30.3 (32.38)	-1.3 (4.85)	19	21.1 (31.84)	-3.5 (5.33)	2.11 (-12.6,16.81) 0.7725	0.03 (-0.19, 0.26)	
> 2 to 5 YEARS	29	28.7 (24.76)	6.2 (2.77)	18	31.5 (21.30)	-6.3 (3.47)	12.47 (3.49,21.45) 0.0076	0.32 (0.09, 0.55)	
> 5 YEARS	20	41.7 (26.21)	-7.2 (3.49)	12	33.3 (31.78)	2.2 (4.78)	-9.41 (-21.6, 2.82) 0.1263	-0.18 (-0.41, 0.05)	

Cut-off date: 31-Mar-2023

(a) Number of subjects included in the model.

(b) MMRM based on assessments occurring on or before Study Day 171 at the dosing visits up to W25D1, with change from baseline treated as the dependent variable.

The baseline score, treatment, visit, the baseline*visit interaction, and the treatment*visit interaction are included as fixed effects. Visit is treated as a repeated effect using an UN covariance matrix, if possible, and CS otherwise. The LS means are overall estimates across all post-baseline visits included in the model.

(c) Calculated based on the LS mean difference and an approximate pooled SD derived from the SE of the LS mean difference.

(d) p-value for heterogeneity of the LS mean difference across subgroups calculated using the Cochran's Q test.

Program: ./primary/./pgm_code/./primary/rpt/pgm_code/rf-ef-hrq30mmrchgw24sub.sas

03APR2024:16:55:26

Protocol: ACE-536-MDS-002

Page 96 of 135

Table 61.1
 EORTC QLQ-C30 Scales: MMRM Analysis of Change from Baseline in Week 1-24 - Subgroup Analysis
 All Study Subjects
 HRQoL Evaluable Population - EORTC QLQ-C30

	Luspatercept (N=166)			Epoetin Alfa (N=159)			Luspatercept vs. Epoetin Alfa		
	N (a)	Baseline mean (SD)	Change LS mean (SE) [b]	N (a)	Baseline mean (SD)	Change LS mean (SE) [b]	LS mean difference (95% CI) p-value (b)	Hedges'g (95% CI) (c)	Inter- -action (d)
INSOMNIA ECOG PERFORMANCE STATUS AT BASELINE 0 or 1	158	26.2 (27.73)	-2.1 (1.61)	127	28.9 (30.39)	-4.2 (1.81)	2.07 (-2.71, 6.86) 0.3937	0.10 (-0.13, 0.32)	N.D.
2	3	55.6 (50.92)	N.E N.E	16	27.1 (25.00)	N.E N.E	N.E N.E	N.E N.E	0.5773
BASELINE IPSS-R RISK VERY LOW	13	20.5 (16.88)	-5.2 (6.27)	13	33.3 (27.22)	-1.1 (6.32)	-4.08 (-23.0,14.80) 0.6587	-0.05 (-0.28, 0.17)	
LOW	114	26.0 (28.31)	-0.8 (1.84)	106	28.3 (31.47)	-4.1 (1.92)	3.27 (-1.97, 8.51) 0.2200	0.14 (-0.08, 0.37)	
INTERMEDIATE	32	31.3 (32.72)	-7.8 (3.46)	22	28.8 (23.67)	-6.3 (4.24)	-1.58 (-12.6, 9.42) 0.7742	-0.03 (-0.26, 0.19)	

Cut-off date: 31-Mar-2023

(a) Number of subjects included in the model.

(b) MMRM based on assessments occurring on or before Study Day 171 at the dosing visits up to W25D1, with change from baseline treated as the dependent variable.

The baseline score, treatment, visit, the baseline*visit interaction, and the treatment*visit interaction are included as fixed effects. Visit is treated as a repeated effect using an UN covariance matrix, if possible, and CS otherwise. The LS means are overall estimates across all post-baseline visits included in the model.

(c) Calculated based on the LS mean difference and an approximate pooled SD derived from the SE of the LS mean difference.

(d) p-value for heterogeneity of the LS mean difference across subgroups calculated using the Cochran's Q test.

Program: ./primary/./pgm_code/./primary/rpt/pgm_code/rf-ef-hrq30mmrchgw24sub.sas

03APR2024:16:55:26

Protocol: ACE-536-MDS-002

Page 97 of 135

Table 61.1
 EORTC QLQ-C30 Scales: MMRM Analysis of Change from Baseline in Week 1-24 - Subgroup Analysis
 All Study Subjects
 HRQoL Evaluable Population - EORTC QLQ-C30

	Luspatercept (N=166)			Epoetin Alfa (N=159)			Luspatercept vs. Epoetin Alfa		
	N (a)	Baseline mean (SD)	Change LS mean (SE) [b]	N (a)	Baseline mean (SD)	Change LS mean (SE) [b]	LS mean difference (95% CI) p-value (b)	Hedges'g (95% CI) (c)	Inter- action (d)
INSOMNIA									
SF3B1									
MUTATED	102	28.1 (26.43)	-1.9 (1.90)	85	26.3 (29.59)	-6.1 (2.11)	4.19 (-1.42, 9.79) 0.1425	0.17 (-0.06, 0.39)	0.4064
NON-MUTATED	56	25.0 (31.94)	-2.3 (3.00)	52	33.3 (30.96)	-2.2 (3.12)	-0.13 (-8.75, 8.49) 0.9768	-0.00 (-0.23, 0.22)	

Cut-off date: 31-Mar-2023

(a) Number of subjects included in the model.

(b) MMRM based on assessments occurring on or before Study Day 171 at the dosing visits up to W25D1, with change from baseline treated as the dependent variable.

The baseline score, treatment, visit, the baseline*visit interaction, and the treatment*visit interaction are included as fixed effects. Visit is treated as a repeated effect using an UN covariance matrix, if possible, and CS otherwise. The LS means are overall estimates across all post-baseline visits included in the model.

(c) Calculated based on the LS mean difference and an approximate pooled SD derived from the SE of the LS mean difference.

(d) p-value for heterogeneity of the LS mean difference across subgroups calculated using the Cochran's Q test.

Program: ./primary/./pgm_code/./primary/rpt/pgm_code/rf-ef-hrq30mmrchgw24sub.sas

03APR2024:16:55:26

Protocol: ACE-536-MDS-002

Page 98 of 135

Table 61.1
 EORTC QLQ-C30 Scales: MMRM Analysis of Change from Baseline in Week 1-24 - Subgroup Analysis
 All Study Subjects
 HRQoL Evaluable Population - EORTC QLQ-C30

	Luspatercept (N=166)			Epoetin Alfa (N=159)			Luspatercept vs. Epoetin Alfa		
	N (a)	Baseline mean (SD)	Change LS mean (SE) [b]	N (a)	Baseline mean (SD)	Change LS mean (SE) [b]	LS mean difference (95% CI) p-value (b)	Hedges'g (95% CI) (c)	Inter- -action (d)
INSOMNIA									
BASELINE PLATELETS < 100 10 ⁹ /L	22	30.3 (28.93)	-8.4 (4.73)	16	37.5 (34.16)	1.4 (5.45)	-9.80 (-24.3, 4.66) 0.1777	-0.16 (-0.38, 0.07)	0.0850
100 to 450 10 ⁹ /L	133	26.6 (28.36)	-1.1 (1.76)	116	28.4 (29.57)	-4.9 (1.91)	3.79 (-1.33, 8.91) 0.1463	0.17 (-0.06, 0.39)	
> 450 10 ⁹ /L	5	20.0 (29.81)	6.8 (5.83)	11	18.2 (22.92)	-5.1 (3.83)	11.88 (-3.19, 26.95) 0.1123	0.20 (-0.03, 0.42)	

Cut-off date: 31-Mar-2023

(a) Number of subjects included in the model.

(b) MMRM based on assessments occurring on or before Study Day 171 at the dosing visits up to W25D1, with change from baseline treated as the dependent variable.

The baseline score, treatment, visit, the baseline*visit interaction, and the treatment*visit interaction are included as fixed effects. Visit is treated as a repeated effect using an UN covariance matrix, if possible, and CS otherwise. The LS means are overall estimates across all post-baseline visits included in the model.

(c) Calculated based on the LS mean difference and an approximate pooled SD derived from the SE of the LS mean difference.

(d) p-value for heterogeneity of the LS mean difference across subgroups calculated using the Cochran's Q test.

Program: ./primary/./pgm_code/./primary/rpt/pgm_code/rf-ef-hrq30mmrchgw24sub.sas

03APR2024:16:55:26

Protocol: ACE-536-MDS-002

Page 99 of 135

Table 61.1
 EORTC QLQ-C30 Scales: MMRM Analysis of Change from Baseline in Week 1-24 - Subgroup Analysis
 All Study Subjects
 HRQoL Evaluable Population - EORTC QLQ-C30

	Luspatercept (N=166)			Epoetin Alfa (N=159)			Luspatercept vs. Epoetin Alfa		
	N (a)	Baseline mean (SD)	Change LS mean (SE) [b]	N (a)	Baseline mean (SD)	Change LS mean (SE) [b]	LS mean difference (95% CI) p-value (b)	Hedges'g (95% CI) (c)	Inter- -action (d)
INSOMNIA									
REGION									0.9915
NORTH AMERICA	12	19.4 (17.16)	-5.4 (5.34)	10	26.7 (21.08)	-6.6 (6.98)	1.23 (-17.4,19.84) 0.8913	0.02 (-0.21, 0.24)	
EUROPE	98	26.2 (30.37)	-1.5 (2.15)	83	26.1 (28.06)	-4.0 (2.33)	2.45 (-3.81, 8.72) 0.4403	0.09 (-0.14, 0.31)	
ASIA	15	37.8 (27.79)	-1.9 (4.97)	19	24.6 (29.06)	-2.0 (4.58)	0.12 (-14.0,14.20) 0.9866	0.00 (-0.22, 0.23)	
REST OF WORLD	36	25.9 (25.34)	-4.5 (3.44)	31	38.7 (35.59)	-6.4 (3.66)	1.88 (-8.30,12.06) 0.7133	0.04 (-0.18, 0.27)	

Cut-off date: 31-Mar-2023

(a) Number of subjects included in the model.

(b) MMRM based on assessments occurring on or before Study Day 171 at the dosing visits up to W25D1, with change from baseline treated as the dependent variable.

The baseline score, treatment, visit, the baseline*visit interaction, and the treatment*visit interaction are included as fixed effects. Visit is treated as a repeated effect using an UN covariance matrix, if possible, and CS otherwise. The LS means are overall estimates across all post-baseline visits included in the model.

(c) Calculated based on the LS mean difference and an approximate pooled SD derived from the SE of the LS mean difference.

(d) p-value for heterogeneity of the LS mean difference across subgroups calculated using the Cochran's Q test.

Program: ./primary/./pgm_code/./primary/rpt/pgm_code/rf-ef-hrq30mmrchgw24sub.sas

03APR2024:16:55:26

Protocol: ACE-536-MDS-002

Page 100 of 135

Table 61.1
 EORTC QLQ-C30 Scales: MMRM Analysis of Change from Baseline in Week 1-24 - Subgroup Analysis
 All Study Subjects
 HRQoL Evaluable Population - EORTC QLQ-C30

	Luspatercept (N=166)			Epoetin Alfa (N=159)			Luspatercept vs. Epoetin Alfa		Inter- -action (d)
	N (a)	Baseline mean (SD)	Change LS mean (SE) [b]	N (a)	Baseline mean (SD)	Change LS mean (SE) [b]	LS mean difference (95% CI) p-value (b)	Hedges'g (95% CI) (c)	
APPETITE LOSS									
AGE CATEGORIES (YEARS)									
<= 64	26	15.4 (16.95)	2.4 (2.58)	20	26.7 (23.20)	-6.2 (3.00)	8.61 (0.54,16.67) 0.0371	0.25 (0.02, 0.47)	0.0143
65-74	60	16.1 (25.67)	-2.7 (2.20)	46	15.2 (21.89)	1.3 (2.51)	-4.00 (-10.6, 2.62) 0.2340	-0.14 (-0.36, 0.09)	
>= 75	75	16.0 (27.05)	-4.3 (1.90)	77	19.9 (27.71)	0.6 (1.91)	-4.87 (-10.2, 0.46) 0.0729	-0.21 (-0.43, 0.02)	
GENDER									
MALE	98	12.2 (22.14)	-2.8 (1.44)	70	17.6 (24.55)	2.7 (1.79)	-5.49 (-10.1,-0.92) 0.0187	-0.27 (-0.50,-0.05)	0.0788
FEMALE	63	21.7 (28.18)	-1.9 (2.41)	73	21.0 (26.36)	-3.5 (2.21)	1.55 (-4.92, 8.02) 0.6361	0.05 (-0.17, 0.28)	

Cut-off date: 31-Mar-2023

(a) Number of subjects included in the model.

(b) MMRM based on assessments occurring on or before Study Day 171 at the dosing visits up to W25D1, with change from baseline treated as the dependent variable.

The baseline score, treatment, visit, the baseline*visit interaction, and the treatment*visit interaction are included as fixed effects. Visit is treated as a repeated effect using an UN covariance matrix, if possible, and CS otherwise. The LS means are overall estimates across all post-baseline visits included in the model.

(c) Calculated based on the LS mean difference and an approximate pooled SD derived from the SE of the LS mean difference.

(d) p-value for heterogeneity of the LS mean difference across subgroups calculated using the Cochran's Q test.

Program: ./primary/./pgm_code/./primary/rpt/pgm_code/rf-ef-hrq30mmrchgw24sub.sas

03APR2024:16:55:26

Protocol: ACE-536-MDS-002

Page 101 of 135

Table 61.1
 EORTC QLQ-C30 Scales: MMRM Analysis of Change from Baseline in Week 1-24 - Subgroup Analysis
 All Study Subjects
 HRQoL Evaluable Population - EORTC QLQ-C30

	Luspatercept (N=166)			Epoetin Alfa (N=159)			Luspatercept vs. Epoetin Alfa		
	N (a)	Baseline mean (SD)	Change LS mean (SE) [b]	N (a)	Baseline mean (SD)	Change LS mean (SE) [b]	LS mean difference (95% CI) p-value (b)	Hedges'g (95% CI) (c)	Inter- action (d)
APPETITE LOSS									
RACE									0.0833
WHITE	128	14.6 (25.36)	-2.1 (1.45)	112	18.7 (24.82)	-0.3 (1.55)	-1.73 (-5.91, 2.46) 0.4167	-0.09 (-0.32, 0.13)	
NON-WHITE	20	21.7 (24.84)	-8.7 (3.42)	21	25.4 (29.64)	2.3 (3.47)	-10.94 (-20.8,-1.07) 0.0308	-0.26 (-0.48,-0.03)	
BASELINE TRANSFUSION BURDEN									0.8906
< 4 UNITS	103	14.9 (21.25)	-0.4 (1.68)	86	19.0 (25.33)	1.9 (1.84)	-2.34 (-7.26, 2.58) 0.3497	-0.11 (-0.33, 0.12)	
> 4 UNITS	58	17.8 (30.73)	-6.7 (2.00)	57	19.9 (25.87)	-3.9 (2.08)	-2.86 (-8.58, 2.85) 0.3227	-0.11 (-0.34, 0.11)	

Cut-off date: 31-Mar-2023

(a) Number of subjects included in the model.

(b) MMRM based on assessments occurring on or before Study Day 171 at the dosing visits up to W25D1, with change from baseline treated as the dependent variable.

The baseline score, treatment, visit, the baseline*visit interaction, and the treatment*visit interaction are included as fixed effects. Visit is treated as a repeated effect using an UN covariance matrix, if possible, and CS otherwise. The LS means are overall estimates across all post-baseline visits included in the model.

(c) Calculated based on the LS mean difference and an approximate pooled SD derived from the SE of the LS mean difference.

(d) p-value for heterogeneity of the LS mean difference across subgroups calculated using the Cochran's Q test.

Program: ./primary/./pgm_code/./primary/rpt/pgm_code/ef-hrq30mmrchgw24sub.sas

03APR2024:16:55:26

Protocol: ACE-536-MDS-002

Page 102 of 135

Table 61.1
 EORTC QLQ-C30 Scales: MMRM Analysis of Change from Baseline in Week 1-24 - Subgroup Analysis
 All Study Subjects
 HRQoL Evaluable Population - EORTC QLQ-C30

	Luspatercept (N=166)			Epoetin Alfa (N=159)			Luspatercept vs. Epoetin Alfa		
	N (a)	Baseline mean (SD)	Change LS mean (SE) [b]	N (a)	Baseline mean (SD)	Change LS mean (SE) [b]	LS mean difference (95% CI) p-value (b)	Hedges'g (95% CI) (c)	Inter- action (d)
APPETITE LOSS									
RING SIDEROBLAST STATUS									
RS+	120	13.6 (22.66)	-1.9 (1.40)	107	17.1 (23.06)	0.3 (1.50)	-2.18 (-6.22, 1.87) 0.2901	-0.12 (-0.35, 0.10)	0.9718
RS-	41	22.8 (30.22)	-5.2 (3.10)	35	26.7 (31.10)	-2.9 (3.34)	-2.35 (-11.4, 6.71) 0.6064	-0.06 (-0.28, 0.17)	
BASELINE SERUM EPO									
<= 200 U/L	128	17.7 (26.10)	-1.7 (1.47)	116	18.4 (24.22)	0.5 (1.56)	-2.16 (-6.39, 2.07) 0.3161	-0.12 (-0.34, 0.11)	0.5431
> 200 U/L	33	9.1 (19.14)	-7.3 (2.72)	27	23.5 (30.40)	-2.4 (2.98)	-4.97 (-13.2, 3.24) 0.2302	-0.14 (-0.36, 0.09)	

Cut-off date: 31-Mar-2023

(a) Number of subjects included in the model.

(b) MMRM based on assessments occurring on or before Study Day 171 at the dosing visits up to W25D1, with change from baseline treated as the dependent variable.

The baseline score, treatment, visit, the baseline*visit interaction, and the treatment*visit interaction are included as fixed effects. Visit is treated as a repeated effect using an UN covariance matrix, if possible, and CS otherwise. The LS means are overall estimates across all post-baseline visits included in the model.

(c) Calculated based on the LS mean difference and an approximate pooled SD derived from the SE of the LS mean difference.

(d) p-value for heterogeneity of the LS mean difference across subgroups calculated using the Cochran's Q test.

Program: ./primary/./pgm_code/./primary/rpt/pgm_code/ef-hrq30mmrchgw24sub.sas

03APR2024:16:55:26

Protocol: ACE-536-MDS-002

Page 103 of 135

Table 61.1
 EORTC QLQ-C30 Scales: MMRM Analysis of Change from Baseline in Week 1-24 - Subgroup Analysis
 All Study Subjects
 HRQoL Evaluable Population - EORTC QLQ-C30

	Luspatercept (N=166)			Epoetin Alfa (N=159)			Luspatercept vs. Epoetin Alfa		
	N (a)	Baseline mean (SD)	Change LS mean (SE) [b]	N (a)	Baseline mean (SD)	Change LS mean (SE) [b]	LS mean difference (95% CI) p-value (b)	Hedges'g (95% CI) (c)	Inter- action (d)
APPETITE LOSS MDS WHO CLASSIFICATION AT BASELINE									0.6020
MDS-MLD	42	23.0 (30.79)	-6.6 (3.09)	33	26.3 (32.01)	-2.1 (3.48)	-4.43 (-13.7, 4.82) 0.3427	-0.11 (-0.33, 0.12)	
MDS-RS-MLD	116	13.5 (22.41)	-1.8 (1.44)	96	18.1 (23.65)	-0.0 (1.61)	-1.76 (-6.03, 2.51) 0.4166	-0.09 (-0.32, 0.13)	

Cut-off date: 31-Mar-2023

(a) Number of subjects included in the model.

(b) MMRM based on assessments occurring on or before Study Day 171 at the dosing visits up to W25D1, with change from baseline treated as the dependent variable.

The baseline score, treatment, visit, the baseline*visit interaction, and the treatment*visit interaction are included as fixed effects. Visit is treated as a repeated effect using an UN covariance matrix, if possible, and CS otherwise. The LS means are overall estimates across all post-baseline visits included in the model.

(c) Calculated based on the LS mean difference and an approximate pooled SD derived from the SE of the LS mean difference.

(d) p-value for heterogeneity of the LS mean difference across subgroups calculated using the Cochran's Q test.

Program: /./primary/./pgm_code/./primary/rpt/pgm_code/rf-ef-hrq30mmrchgw24sub.sas

03APR2024:16:55:26

Protocol: ACE-536-MDS-002

Page 104 of 135

Table 61.1
 EORTC QLQ-C30 Scales: MMRM Analysis of Change from Baseline in Week 1-24 - Subgroup Analysis
 All Study Subjects
 HRQoL Evaluable Population - EORTC QLQ-C30

	Luspatercept (N=166)			Epoetin Alfa (N=159)			Luspatercept vs. Epoetin Alfa		
	N (a)	Baseline mean (SD)	Change LS mean (SE) [b]	N (a)	Baseline mean (SD)	Change LS mean (SE) [b]	LS mean difference (95% CI) p-value (b)	Hedges'g (95% CI) (c)	Inter- action (d)
APPETITE LOSS TIME SINCE INITIAL DIAGNOSIS AT BASELINE <= 1 YEARS	90	16.3 (25.60)	-3.9 (1.69)	94	20.9 (26.77)	0.7 (1.66)	-4.68 (-9.36, 0.01) 0.0503	-0.23 (-0.45, 0.00)	0.1389
> 1 to 2 YEARS	22	15.2 (24.62)	-1.0 (2.61)	19	15.8 (23.22)	-3.8 (2.88)	2.75 (-5.11, 10.61) 0.4830	0.08 (-0.14, 0.31)	
> 2 to 5 YEARS	29	17.2 (27.63)	-7.0 (3.88)	18	18.5 (23.49)	-3.4 (4.95)	-3.57 (-16.2, 9.12) 0.5739	-0.06 (-0.29, 0.16)	
> 5 YEARS	20	13.3 (19.94)	7.6 (2.35)	12	13.9 (22.29)	3.1 (3.10)	4.53 (-3.41, 12.48) 0.2529	0.13 (-0.09, 0.36)	

Cut-off date: 31-Mar-2023

(a) Number of subjects included in the model.

(b) MMRM based on assessments occurring on or before Study Day 171 at the dosing visits up to W25D1, with change from baseline treated as the dependent variable.

The baseline score, treatment, visit, the baseline*visit interaction, and the treatment*visit interaction are included as fixed effects. Visit is treated as a repeated effect using an UN covariance matrix, if possible, and CS otherwise. The LS means are overall estimates across all post-baseline visits included in the model.

(c) Calculated based on the LS mean difference and an approximate pooled SD derived from the SE of the LS mean difference.

(d) p-value for heterogeneity of the LS mean difference across subgroups calculated using the Cochran's Q test.

Program: ./primary/./pgm_code/./primary/rpt/pgm_code/rf-ef-hrq30mmrchgw24sub.sas

03APR2024:16:55:26

Protocol: ACE-536-MDS-002

Page 105 of 135

Table 61.1
 EORTC QLQ-C30 Scales: MMRM Analysis of Change from Baseline in Week 1-24 - Subgroup Analysis
 All Study Subjects
 HRQoL Evaluable Population - EORTC QLQ-C30

	Luspatercept (N=166)			Epoetin Alfa (N=159)			Luspatercept vs. Epoetin Alfa		
	N (a)	Baseline mean (SD)	Change LS mean (SE) [b]	N (a)	Baseline mean (SD)	Change LS mean (SE) [b]	LS mean difference (95% CI) p-value (b)	Hedges'g (95% CI) (c)	Inter- action (d)
APPETITE LOSS ECOG PERFORMANCE STATUS AT BASELINE 0 or 1	158	15.6 (24.86)	-2.5 (1.34)	127	19.4 (26.04)	-0.2 (1.51)	-2.34 (-6.32, 1.63) 0.2471	-0.13 (-0.36, 0.09)	N.D.
2	3	33.3 (33.33)	N.E N.E	16	18.7 (20.97)	N.E N.E	N.E N.E	N.E N.E	0.8045
BASELINE IPSS-R RISK VERY LOW	13	15.4 (25.88)	N.E N.E	13	2.6 (9.25)	N.E N.E	N.E N.E	N.E N.E	
LOW	114	15.8 (25.56)	-3.7 (1.57)	106	22.0 (27.17)	-1.8 (1.65)	-1.93 (-6.43, 2.56) 0.3975	-0.10 (-0.32, 0.13)	
INTERMEDIATE	32	17.7 (23.92)	-1.6 (2.72)	22	18.2 (19.86)	-0.9 (3.35)	-0.73 (-9.40, 7.95) 0.8673	-0.02 (-0.24, 0.21)	

Cut-off date: 31-Mar-2023

(a) Number of subjects included in the model.

(b) MMRM based on assessments occurring on or before Study Day 171 at the dosing visits up to W25D1, with change from baseline treated as the dependent variable.

The baseline score, treatment, visit, the baseline*visit interaction, and the treatment*visit interaction are included as fixed effects. Visit is treated as a repeated effect using an UN covariance matrix, if possible, and CS otherwise. The LS means are overall estimates across all post-baseline visits included in the model.

(c) Calculated based on the LS mean difference and an approximate pooled SD derived from the SE of the LS mean difference.

(d) p-value for heterogeneity of the LS mean difference across subgroups calculated using the Cochran's Q test.

Program: ./primary/./pgm_code/./primary/rpt/pgm_code/rf-ef-hrq30mmrchgw24sub.sas

03APR2024:16:55:26

Protocol: ACE-536-MDS-002

Page 106 of 135

Table 61.1
 EORTC QLQ-C30 Scales: MMRM Analysis of Change from Baseline in Week 1-24 - Subgroup Analysis
 All Study Subjects
 HRQoL Evaluable Population - EORTC QLQ-C30

	Luspatercept (N=166)			Epoetin Alfa (N=159)			Luspatercept vs. Epoetin Alfa		
	N (a)	Baseline mean (SD)	Change LS mean (SE) [b]	N (a)	Baseline mean (SD)	Change LS mean (SE) [b]	LS mean difference (95% CI) p-value (b)	Hedges'g (95% CI) (c)	Inter- action (d)
APPETITE LOSS									
SF3B1									0.7209
MUTATED	102	14.4 (23.22)	-2.2 (1.52)	85	15.7 (22.18)	0.0 (1.69)	-2.15 (-6.63, 2.32) 0.3431	-0.11 (-0.33, 0.12)	
NON-MUTATED	56	19.0 (28.33)	-4.7 (2.63)	52	25.6 (29.97)	-0.9 (2.76)	-3.74 (-11.3, 3.85) 0.3305	-0.11 (-0.34, 0.11)	

Cut-off date: 31-Mar-2023

(a) Number of subjects included in the model.

(b) MMRM based on assessments occurring on or before Study Day 171 at the dosing visits up to W25D1, with change from baseline treated as the dependent variable.

The baseline score, treatment, visit, the baseline*visit interaction, and the treatment*visit interaction are included as fixed effects. Visit is treated as a repeated effect using an UN covariance matrix, if possible, and CS otherwise. The LS means are overall estimates across all post-baseline visits included in the model.

(c) Calculated based on the LS mean difference and an approximate pooled SD derived from the SE of the LS mean difference.

(d) p-value for heterogeneity of the LS mean difference across subgroups calculated using the Cochran's Q test.

Program: ./primary/./pgm_code/./primary/rpt/pgm_code/rf-ef-hrq30mmrchgw24sub.sas

03APR2024:16:55:26

Protocol: ACE-536-MDS-002

Page 107 of 135

Table 61.1
 EORTC QLQ-C30 Scales: MMRM Analysis of Change from Baseline in Week 1-24 - Subgroup Analysis
 All Study Subjects
 HRQoL Evaluable Population - EORTC QLQ-C30

	Luspatercept (N=166)			Epoetin Alfa (N=159)			Luspatercept vs. Epoetin Alfa		
	N (a)	Baseline mean (SD)	Change LS mean (SE) [b]	N (a)	Baseline mean (SD)	Change LS mean (SE) [b]	LS mean difference (95% CI) p-value (b)	Hedges'g (95% CI) (c)	Inter- action (d)
APPETITE LOSS									
BASELINE PLATELETS < 100 10 ⁹ /L	22	24.2 (29.42)	-8.5 (3.36)	16	35.4 (30.96)	-2.6 (3.91)	-5.88 (-16.4, 4.66) 0.2651	-0.13 (-0.36, 0.10)	0.4448
100 to 450 10 ⁹ /L	133	14.8 (24.07)	-1.5 (1.42)	116	16.4 (23.47)	0.1 (1.54)	-1.60 (-5.73, 2.53) 0.4461	-0.09 (-0.31, 0.14)	
> 450 10 ⁹ /L	5	13.3 (29.81)	N.E N.E	11	27.3 (29.13)	N.E N.E	N.E N.E	N.E N.E	

Cut-off date: 31-Mar-2023

(a) Number of subjects included in the model.

(b) MMRM based on assessments occurring on or before Study Day 171 at the dosing visits up to W25D1, with change from baseline treated as the dependent variable.

The baseline score, treatment, visit, the baseline*visit interaction, and the treatment*visit interaction are included as fixed effects. Visit is treated as a repeated effect using an UN covariance matrix, if possible, and CS otherwise. The LS means are overall estimates across all post-baseline visits included in the model.

(c) Calculated based on the LS mean difference and an approximate pooled SD derived from the SE of the LS mean difference.

(d) p-value for heterogeneity of the LS mean difference across subgroups calculated using the Cochran's Q test.

Program: ./primary/./pgm_code/./primary/rpt/pgm_code/rf-ef-hrq30mmrchgw24sub.sas

03APR2024:16:55:26

Protocol: ACE-536-MDS-002

Page 108 of 135

Table 61.1
 EORTC QLQ-C30 Scales: MMRM Analysis of Change from Baseline in Week 1-24 - Subgroup Analysis
 All Study Subjects
 HRQoL Evaluable Population - EORTC QLQ-C30

	Luspatercept (N=166)			Epoetin Alfa (N=159)			Luspatercept vs. Epoetin Alfa		
	N (a)	Baseline mean (SD)	Change LS mean (SE) [b]	N (a)	Baseline mean (SD)	Change LS mean (SE) [b]	LS mean difference (95% CI) p-value (b)	Hedges'g (95% CI) (c)	Inter- action (d)
APPETITE LOSS									0.2953
REGION									
NORTH AMERICA	12	13.9 (22.29)	N.E N.E	10	20.0 (23.31)	N.E N.E	N.E N.E	N.E N.E	
EUROPE	98	12.9 (24.70)	-1.0 (1.67)	83	15.7 (24.60)	1.2 (1.81)	-2.20 (-7.06, 2.65) 0.3721	-0.10 (-0.33, 0.12)	
ASIA	15	24.4 (26.63)	-8.6 (4.17)	19	28.1 (29.94)	0.3 (3.78)	-8.87 (-20.4, 2.61) 0.1252	-0.18 (-0.41, 0.05)	
REST OF WORLD	36	21.3 (25.39)	-4.4 (2.81)	31	23.7 (24.64)	-6.4 (3.00)	2.00 (-6.22, 10.21) 0.6292	0.06 (-0.17, 0.28)	

Cut-off date: 31-Mar-2023

(a) Number of subjects included in the model.

(b) MMRM based on assessments occurring on or before Study Day 171 at the dosing visits up to W25D1, with change from baseline treated as the dependent variable.

The baseline score, treatment, visit, the baseline*visit interaction, and the treatment*visit interaction are included as fixed effects. Visit is treated as a repeated effect using an UN covariance matrix, if possible, and CS otherwise. The LS means are overall estimates across all post-baseline visits included in the model.

(c) Calculated based on the LS mean difference and an approximate pooled SD derived from the SE of the LS mean difference.

(d) p-value for heterogeneity of the LS mean difference across subgroups calculated using the Cochran's Q test.

Program: ./primary/./pgm_code/./primary/rpt/pgm_code/rf-ef-hrq30mmrchgw24sub.sas

03APR2024:16:55:26

Protocol: ACE-536-MDS-002

Page 109 of 135

Table 61.1
 EORTC QLQ-C30 Scales: MMRM Analysis of Change from Baseline in Week 1-24 - Subgroup Analysis
 All Study Subjects
 HRQoL Evaluable Population - EORTC QLQ-C30

	Luspatercept (N=166)			Epoetin Alfa (N=159)			Luspatercept vs. Epoetin Alfa		Inter- -action (d)
	N (a)	Baseline mean (SD)	Change LS mean (SE) [b]	N (a)	Baseline mean (SD)	Change LS mean (SE) [b]	LS mean difference (95% CI) p-value (b)	Hedges'g (95% CI) (c)	
CONSTIPATION									
AGE CATEGORIES (YEARS)									
<= 64	26	6.4 (16.38)	3.0 (2.66)	20	11.7 (19.57)	-1.5 (3.03)	4.47 (-3.68, 12.62) 0.2752	0.13 (-0.10, 0.35)	0.3164
65-74	60	12.2 (22.10)	-2.0 (2.01)	46	14.5 (21.83)	-0.9 (2.30)	-1.09 (-7.16, 4.98) 0.7216	-0.04 (-0.27, 0.18)	
>= 75	75	16.0 (25.33)	-5.3 (1.57)	77	17.7 (26.26)	-2.8 (1.59)	-2.53 (-6.94, 1.88) 0.2581	-0.13 (-0.36, 0.10)	
GENDER									
MALE	98	12.6 (21.14)	-3.5 (1.51)	70	20.5 (23.60)	-1.6 (1.87)	-1.86 (-6.64, 2.92) 0.4433	-0.09 (-0.31, 0.14)	0.5867
FEMALE	63	13.8 (25.84)	-1.8 (1.72)	73	11.4 (23.71)	-1.8 (1.57)	-0.03 (-4.64, 4.58) 0.9886	-0.00 (-0.23, 0.22)	

Cut-off date: 31-Mar-2023

(a) Number of subjects included in the model.

(b) MMRM based on assessments occurring on or before Study Day 171 at the dosing visits up to W25D1, with change from baseline treated as the dependent variable.

The baseline score, treatment, visit, the baseline*visit interaction, and the treatment*visit interaction are included as fixed effects. Visit is treated as a repeated effect using an UN covariance matrix, if possible, and CS otherwise. The LS means are overall estimates across all post-baseline visits included in the model.

(c) Calculated based on the LS mean difference and an approximate pooled SD derived from the SE of the LS mean difference.

(d) p-value for heterogeneity of the LS mean difference across subgroups calculated using the Cochran's Q test.

Program: ./primary/./pgm_code/./primary/rpt/pgm_code/rf-ef-hrq30mmrchgw24sub.sas

03APR2024:16:55:26

Protocol: ACE-536-MDS-002

Page 110 of 135

Table 61.1
 EORTC QLQ-C30 Scales: MMRM Analysis of Change from Baseline in Week 1-24 - Subgroup Analysis
 All Study Subjects
 HRQoL Evaluable Population - EORTC QLQ-C30

	Luspatercept (N=166)			Epoetin Alfa (N=159)			Luspatercept vs. Epoetin Alfa		Inter- -action (d)
	N (a)	Baseline mean (SD)	Change LS mean (SE) [b]	N (a)	Baseline mean (SD)	Change LS mean (SE) [b]	LS mean difference (95% CI) p-value (b)	Hedges'g (95% CI) (c)	
CONSTIPATION									
RACE									0.4042
WHITE	128	11.5 (21.10)	-2.2 (1.27)	112	15.5 (24.88)	-2.1 (1.36)	-0.13 (-3.81, 3.55) 0.9443	-0.01 (-0.23, 0.22)	
NON-WHITE	20	23.3 (34.37)	-3.9 (3.26)	21	19.0 (19.92)	0.5 (3.43)	-4.37 (-13.9, 5.20) 0.3611	-0.11 (-0.33, 0.12)	
BASELINE TRANSFUSION BURDEN									0.6328
< 4 UNITS	103	12.9 (22.50)	-2.1 (1.44)	86	15.9 (24.91)	-1.5 (1.57)	-0.59 (-4.79, 3.60) 0.7812	-0.03 (-0.26, 0.19)	
> 4 UNITS	58	13.2 (24.13)	-4.2 (1.81)	57	15.8 (22.80)	-2.0 (1.90)	-2.21 (-7.40, 2.99) 0.4025	-0.10 (-0.32, 0.13)	

Cut-off date: 31-Mar-2023

(a) Number of subjects included in the model.

(b) MMRM based on assessments occurring on or before Study Day 171 at the dosing visits up to W25D1, with change from baseline treated as the dependent variable.

The baseline score, treatment, visit, the baseline*visit interaction, and the treatment*visit interaction are included as fixed effects. Visit is treated as a repeated effect using an UN covariance matrix, if possible, and CS otherwise. The LS means are overall estimates across all post-baseline visits included in the model.

(c) Calculated based on the LS mean difference and an approximate pooled SD derived from the SE of the LS mean difference.

(d) p-value for heterogeneity of the LS mean difference across subgroups calculated using the Cochran's Q test.

Program: ./primary/./pgm_code/./primary/rpt/pgm_code/ef-hrq30mmrchgw24sub.sas

03APR2024:16:55:26

Protocol: ACE-536-MDS-002

Page 111 of 135

Table 61.1
 EORTC QLQ-C30 Scales: MMRM Analysis of Change from Baseline in Week 1-24 - Subgroup Analysis
 All Study Subjects
 HRQoL Evaluable Population - EORTC QLQ-C30

	Luspatercept (N=166)		Epoetin Alfa (N=159)		Luspatercept vs. Epoetin Alfa		Inter- -action (d)		
	N (a)	Baseline mean (SD)	Change LS mean (SE) [b]	N (a)	Baseline mean (SD)	Change LS mean (SE) [b]		LS mean difference (95% CI) p-value (b)	Hedges'g (95% CI) (c)
CONSTIPATION									
RING SIDEROBLAST STATUS									
RS+	120	13.1 (22.16)	-0.8 (1.27)	107	12.8 (21.30)	-1.8 (1.37)	1.00 (-2.68, 4.68) 0.5927	0.06 (-0.16, 0.29)	0.0049
RS-	41	13.0 (25.69)	-10.6 (2.35)	35	23.8 (28.66)	-0.5 (2.46)	-10.10 (-17.0, -3.18) 0.0048	-0.33 (-0.56, -0.11)	
BASELINE SERUM EPO									
<= 200 U/L	128	13.5 (23.45)	-3.2 (1.28)	116	16.4 (25.44)	-1.8 (1.36)	-1.43 (-5.10, 2.25) 0.4448	-0.09 (-0.31, 0.14)	0.5442
> 200 U/L	33	11.1 (21.52)	-0.7 (2.39)	27	13.6 (16.69)	-1.7 (2.68)	1.02 (-6.15, 8.20) 0.7765	0.03 (-0.19, 0.26)	

Cut-off date: 31-Mar-2023

(a) Number of subjects included in the model.

(b) MMRM based on assessments occurring on or before Study Day 171 at the dosing visits up to W25D1, with change from baseline treated as the dependent variable.

The baseline score, treatment, visit, the baseline*visit interaction, and the treatment*visit interaction are included as fixed effects. Visit is treated as a repeated effect using an UN covariance matrix, if possible, and CS otherwise. The LS means are overall estimates across all post-baseline visits included in the model.

(c) Calculated based on the LS mean difference and an approximate pooled SD derived from the SE of the LS mean difference.

(d) p-value for heterogeneity of the LS mean difference across subgroups calculated using the Cochran's Q test.

Program: ./primary/./pgm_code/./primary/rpt/pgm_code/ef-hrq30mmrchgw24sub.sas

03APR2024:16:55:26

Protocol: ACE-536-MDS-002

Page 112 of 135

Table 61.1
 EORTC QLQ-C30 Scales: MMRM Analysis of Change from Baseline in Week 1-24 - Subgroup Analysis
 All Study Subjects
 HRQoL Evaluable Population - EORTC QLQ-C30

	Luspatercept (N=166)			Epoetin Alfa (N=159)			Luspatercept vs. Epoetin Alfa		
	N (a)	Baseline mean (SD)	Change LS mean (SE) [b]	N (a)	Baseline mean (SD)	Change LS mean (SE) [b]	LS mean difference (95% CI) p-value (b)	Hedges'g (95% CI) (c)	Inter- action (d)
CONSTIPATION									
MDS WHO CLASSIFICATION									0.0138
AT BASELINE									
MDS-MLD	42	12.7 (25.45)	-10.3 (2.11)	33	23.2 (29.44)	-2.4 (2.33)	-7.97 (-14.3, -1.60) 0.0149	-0.29 (-0.51, -0.06)	
MDS-RS-MLD	116	13.5 (22.41)	-1.2 (1.30)	96	13.5 (21.94)	-2.4 (1.46)	1.25 (-2.60, 5.11) 0.5220	0.07 (-0.15, 0.30)	

Cut-off date: 31-Mar-2023

(a) Number of subjects included in the model.

(b) MMRM based on assessments occurring on or before Study Day 171 at the dosing visits up to W25D1, with change from baseline treated as the dependent variable.

The baseline score, treatment, visit, the baseline*visit interaction, and the treatment*visit interaction are included as fixed effects. Visit is treated as a repeated effect using an UN covariance matrix, if possible, and CS otherwise. The LS means are overall estimates across all post-baseline visits included in the model.

(c) Calculated based on the LS mean difference and an approximate pooled SD derived from the SE of the LS mean difference.

(d) p-value for heterogeneity of the LS mean difference across subgroups calculated using the Cochran's Q test.

Program: /./primary/./pgm_code/./primary/rpt/pgm_code/rf-ef-hrq30mmrchgw24sub.sas

03APR2024:16:55:26

Protocol: ACE-536-MDS-002

Page 113 of 135

Table 61.1
 EORTC QLQ-C30 Scales: MMRM Analysis of Change from Baseline in Week 1-24 - Subgroup Analysis
 All Study Subjects
 HRQoL Evaluable Population - EORTC QLQ-C30

	Luspatercept (N=166)			Epoetin Alfa (N=159)			Luspatercept vs. Epoetin Alfa		
	N (a)	Baseline mean (SD)	Change LS mean (SE) [b]	N (a)	Baseline mean (SD)	Change LS mean (SE) [b]	LS mean difference (95% CI) p-value (b)	Hedges'g (95% CI) (c)	Inter- action (d)
CONSTIPATION TIME SINCE INITIAL DIAGNOSIS AT BASELINE <= 1 YEARS	90	14.4 (24.51)	-4.9 (1.47)	94	17.4 (23.81)	-4.0 (1.44)	-0.90 (-4.96, 3.17) 0.6645	-0.05 (-0.28, 0.18)	0.8991
> 1 to 2 YEARS	22	10.6 (18.93)	-3.2 (3.42)	19	17.5 (34.01)	-0.4 (3.77)	-2.83 (-13.2, 7.50) 0.5820	-0.06 (-0.29, 0.16)	
> 2 to 5 YEARS	29	8.0 (19.22)	0.2 (2.46)	18	9.3 (15.36)	1.2 (3.10)	-1.03 (-9.01, 6.95) 0.7960	-0.03 (-0.26, 0.20)	
> 5 YEARS	20	16.7 (25.36)	1.4 (2.86)	12	11.1 (16.41)	6.0 (3.82)	-4.63 (-14.5, 5.25) 0.3457	-0.11 (-0.34, 0.12)	

Cut-off date: 31-Mar-2023

(a) Number of subjects included in the model.

(b) MMRM based on assessments occurring on or before Study Day 171 at the dosing visits up to W25D1, with change from baseline treated as the dependent variable.

The baseline score, treatment, visit, the baseline*visit interaction, and the treatment*visit interaction are included as fixed effects. Visit is treated as a repeated effect using an UN covariance matrix, if possible, and CS otherwise. The LS means are overall estimates across all post-baseline visits included in the model.

(c) Calculated based on the LS mean difference and an approximate pooled SD derived from the SE of the LS mean difference.

(d) p-value for heterogeneity of the LS mean difference across subgroups calculated using the Cochran's Q test.

Program: ./primary/./pgm_code/./primary/rpt/pgm_code/rf-ef-hrq30mmrchgw24sub.sas

03APR2024:16:55:26

Protocol: ACE-536-MDS-002

Page 114 of 135

Table 61.1
 EORTC QLQ-C30 Scales: MMRM Analysis of Change from Baseline in Week 1-24 - Subgroup Analysis
 All Study Subjects
 HRQoL Evaluable Population - EORTC QLQ-C30

	Luspatercept (N=166)			Epoetin Alfa (N=159)			Luspatercept vs. Epoetin Alfa		
	N (a)	Baseline mean (SD)	Change LS mean (SE) [b]	N (a)	Baseline mean (SD)	Change LS mean (SE) [b]	LS mean difference (95% CI) p-value (b)	Hedges'g (95% CI) (c)	Inter- -action (d)
CONSTIPATION ECOG PERFORMANCE STATUS AT BASELINE 0 or 1	158	13.1 (23.14)	-3.3 (1.14)	127	16.5 (24.80)	-1.4 (1.28)	-1.87 (-5.25, 1.51) 0.2778	-0.12 (-0.35, 0.10)	N.D.
2	3	11.1 (19.25)	N.E N.E	16	10.4 (15.96)	N.E N.E	N.E N.E	N.E N.E	0.1186
BASELINE IPSS-R RISK VERY LOW	13	17.9 (25.88)	N.E N.E	13	17.9 (29.24)	N.E N.E	N.E N.E	N.E N.E	
LOW	114	14.0 (24.25)	-2.7 (1.27)	106	15.1 (23.52)	-3.3 (1.33)	0.58 (-3.04, 4.19) 0.7541	0.04 (-0.19, 0.26)	
INTERMEDIATE	32	8.3 (16.93)	-0.6 (2.78)	22	15.2 (16.99)	6.3 (3.46)	-6.95 (-15.9, 2.00) 0.1253	-0.18 (-0.40, 0.05)	

Cut-off date: 31-Mar-2023

(a) Number of subjects included in the model.

(b) MMRM based on assessments occurring on or before Study Day 171 at the dosing visits up to W25D1, with change from baseline treated as the dependent variable.

The baseline score, treatment, visit, the baseline*visit interaction, and the treatment*visit interaction are included as fixed effects. Visit is treated as a repeated effect using an UN covariance matrix, if possible, and CS otherwise. The LS means are overall estimates across all post-baseline visits included in the model.

(c) Calculated based on the LS mean difference and an approximate pooled SD derived from the SE of the LS mean difference.

(d) p-value for heterogeneity of the LS mean difference across subgroups calculated using the Cochran's Q test.

Program: ./primary/./pgm_code/./primary/rpt/pgm_code/rf-ef-hrq30mmrchgw24sub.sas

03APR2024:16:55:26

Protocol: ACE-536-MDS-002

Page 115 of 135

Table 61.1
 EORTC QLQ-C30 Scales: MMRM Analysis of Change from Baseline in Week 1-24 - Subgroup Analysis
 All Study Subjects
 HRQoL Evaluable Population - EORTC QLQ-C30

	Luspatercept (N=166)			Epoetin Alfa (N=159)			Luspatercept vs. Epoetin Alfa		Inter- -action (d)
	N (a)	Baseline mean (SD)	Change LS mean (SE) [b]	N (a)	Baseline mean (SD)	Change LS mean (SE) [b]	LS mean difference (95% CI) p-value (b)	Hedges'g (95% CI) (c)	
CONSTIPATION SF3B1 MUTATED	102	12.7 (21.00)	-1.1 (1.32)	85	11.8 (20.38)	-3.5 (1.47)	2.39 (-1.50, 6.29) 0.2266	0.14 (-0.09, 0.36)	0.0020
NON-MUTATED	56	13.7 (26.80)	-7.2 (2.02)	52	22.4 (28.56)	1.3 (2.10)	-8.52 (-14.3,-2.70) 0.0045	-0.33 (-0.56,-0.11)	

Cut-off date: 31-Mar-2023

(a) Number of subjects included in the model.

(b) MMRM based on assessments occurring on or before Study Day 171 at the dosing visits up to W25D1, with change from baseline treated as the dependent variable.

The baseline score, treatment, visit, the baseline*visit interaction, and the treatment*visit interaction are included as fixed effects. Visit is treated as a repeated effect using an UN covariance matrix, if possible, and CS otherwise. The LS means are overall estimates across all post-baseline visits included in the model.

(c) Calculated based on the LS mean difference and an approximate pooled SD derived from the SE of the LS mean difference.

(d) p-value for heterogeneity of the LS mean difference across subgroups calculated using the Cochran's Q test.

Program: ./primary/./pgm_code/./primary/rpt/pgm_code/rf-ef-hrq30mmrchgw24sub.sas

03APR2024:16:55:26

Protocol: ACE-536-MDS-002

Page 116 of 135

Table 61.1
 EORTC QLQ-C30 Scales: MMRM Analysis of Change from Baseline in Week 1-24 - Subgroup Analysis
 All Study Subjects
 HRQoL Evaluable Population - EORTC QLQ-C30

	Luspatercept (N=166)			Epoetin Alfa (N=159)			Luspatercept vs. Epoetin Alfa		Inter- -action (d)
	N (a)	Baseline mean (SD)	Change LS mean (SE) [b]	N (a)	Baseline mean (SD)	Change LS mean (SE) [b]	LS mean difference (95% CI) p-value (b)	Hedges'g (95% CI) (c)	
CONSTIPATION									
BASELINE PLATELETS < 100 10 ⁹ /L	22	12.1 (21.93)	-2.8 (2.73)	16	22.9 (23.47)	6.0 (3.39)	-8.72 (-17.5, 0.09) 0.0523	-0.23 (-0.46,-0.00)	0.1508
100 to 450 10 ⁹ /L	133	13.3 (23.19)	-2.5 (1.26)	116	14.1 (22.91)	-2.8 (1.37)	0.37 (-3.30, 4.03) 0.8439	0.02 (-0.20, 0.25)	
> 450 10 ⁹ /L	5	13.3 (29.81)	-5.2 (6.09)	11	24.2 (33.63)	-2.0 (4.07)	-3.21 (-19.1,12.71) 0.6700	-0.05 (-0.28, 0.18)	

Cut-off date: 31-Mar-2023

(a) Number of subjects included in the model.

(b) MMRM based on assessments occurring on or before Study Day 171 at the dosing visits up to W25D1, with change from baseline treated as the dependent variable.

The baseline score, treatment, visit, the baseline*visit interaction, and the treatment*visit interaction are included as fixed effects. Visit is treated as a repeated effect using an UN covariance matrix, if possible, and CS otherwise. The LS means are overall estimates across all post-baseline visits included in the model.

(c) Calculated based on the LS mean difference and an approximate pooled SD derived from the SE of the LS mean difference.

(d) p-value for heterogeneity of the LS mean difference across subgroups calculated using the Cochran's Q test.

Program: /./primary/./pgm_code/./primary/rpt/pgm_code/ef-hrq30mmrchgw24sub.sas

03APR2024:16:55:26

Protocol: ACE-536-MDS-002

Page 117 of 135

Table 61.1
 EORTC QLQ-C30 Scales: MMRM Analysis of Change from Baseline in Week 1-24 - Subgroup Analysis
 All Study Subjects
 HRQoL Evaluable Population - EORTC QLQ-C30

	Luspatercept (N=166)			Epoetin Alfa (N=159)			Luspatercept vs. Epoetin Alfa		
	N (a)	Baseline mean (SD)	Change LS mean (SE) [b]	N (a)	Baseline mean (SD)	Change LS mean (SE) [b]	LS mean difference (95% CI) p-value (b)	Hedges'g (95% CI) (c)	Inter- action (d)
CONSTIPATION									0.1215
REGION									
NORTH AMERICA	12	13.9 (22.29)	N.E N.E	10	30.0 (24.60)	N.E N.E	N.E N.E	N.E N.E	
EUROPE	98	12.2 (21.61)	-3.6 (1.29)	83	14.9 (23.43)	-5.5 (1.40)	1.94 (-1.83, 5.70)	0.12 (-0.11, 0.34)	
ASIA	15	22.2 (32.53)	-1.5 (3.40)	19	17.5 (20.39)	1.7 (3.31)	-3.18 (-12.9, 6.50)	-0.08 (-0.30, 0.15)	
REST OF WORLD	36	11.1 (22.54)	-0.6 (2.75)	31	12.9 (26.77)	6.1 (3.00)	-6.69 (-14.8, 1.39)	-0.19 (-0.42, 0.04)	

Cut-off date: 31-Mar-2023

(a) Number of subjects included in the model.

(b) MMRM based on assessments occurring on or before Study Day 171 at the dosing visits up to W25D1, with change from baseline treated as the dependent variable.

The baseline score, treatment, visit, the baseline*visit interaction, and the treatment*visit interaction are included as fixed effects. Visit is treated as a repeated effect using an UN covariance matrix, if possible, and CS otherwise. The LS means are overall estimates across all post-baseline visits included in the model.

(c) Calculated based on the LS mean difference and an approximate pooled SD derived from the SE of the LS mean difference.

(d) p-value for heterogeneity of the LS mean difference across subgroups calculated using the Cochran's Q test.

Program: ./primary/./pgm_code/./primary/rpt/pgm_code/rf-ef-hrq30mmrchgw24sub.sas

03APR2024:16:55:26

Protocol: ACE-536-MDS-002

Page 118 of 135

Table 61.1
 EORTC QLQ-C30 Scales: MMRM Analysis of Change from Baseline in Week 1-24 - Subgroup Analysis
 All Study Subjects
 HRQoL Evaluable Population - EORTC QLQ-C30

	Luspatercept (N=166)			Epoetin Alfa (N=159)			Luspatercept vs. Epoetin Alfa		Inter- -action (d)
	N (a)	Baseline mean (SD)	Change LS mean (SE) [b]	N (a)	Baseline mean (SD)	Change LS mean (SE) [b]	LS mean difference (95% CI) p-value (b)	Hedges'g (95% CI) (c)	
DIARRHEA									
AGE CATEGORIES (YEARS)									0.1818
<= 64	26	3.8 (10.86)	4.3 (2.15)	20	6.7 (13.68)	-0.3 (2.43)	4.65 (-1.93,11.24) 0.1614	0.16 (-0.06, 0.39)	
65-74	60	8.9 (19.28)	3.4 (1.89)	46	5.1 (12.11)	-1.4 (2.16)	4.81 (-0.90,10.53) 0.0979	0.19 (-0.03, 0.42)	
>= 75	75	4.0 (12.20)	0.7 (1.29)	77	5.6 (14.71)	1.2 (1.30)	-0.48 (-4.09, 3.13) 0.7930	-0.03 (-0.26, 0.20)	
GENDER									0.0384
MALE	98	5.8 (15.16)	0.3 (0.91)	70	5.2 (13.47)	0.4 (1.13)	-0.10 (-2.96, 2.77) 0.9467	-0.01 (-0.23, 0.22)	
FEMALE	63	5.8 (15.31)	5.9 (1.97)	73	5.9 (13.99)	-0.4 (1.81)	6.21 (0.91,11.50) 0.0219	0.27 (0.04, 0.49)	

Cut-off date: 31-Mar-2023

(a) Number of subjects included in the model.

(b) MMRM based on assessments occurring on or before Study Day 171 at the dosing visits up to W25D1, with change from baseline treated as the dependent variable.

The baseline score, treatment, visit, the baseline*visit interaction, and the treatment*visit interaction are included as fixed effects. Visit is treated as a repeated effect using an UN covariance matrix, if possible, and CS otherwise. The LS means are overall estimates across all post-baseline visits included in the model.

(c) Calculated based on the LS mean difference and an approximate pooled SD derived from the SE of the LS mean difference.

(d) p-value for heterogeneity of the LS mean difference across subgroups calculated using the Cochran's Q test.

Program: ./primary/./pgm_code/./primary/rpt/pgm_code/rf-ef-hrq30mmrchgw24sub.sas

03APR2024:16:55:26

Protocol: ACE-536-MDS-002

Page 119 of 135

Table 61.1
 EORTC QLQ-C30 Scales: MMRM Analysis of Change from Baseline in Week 1-24 - Subgroup Analysis
 All Study Subjects
 HRQoL Evaluable Population - EORTC QLQ-C30

	Luspatercept (N=166)			Epoetin Alfa (N=159)			Luspatercept vs. Epoetin Alfa		
	N (a)	Baseline mean (SD)	Change LS mean (SE) [b]	N (a)	Baseline mean (SD)	Change LS mean (SE) [b]	LS mean difference (95% CI) p-value (b)	Hedges'g (95% CI) (c)	Inter- action (d)
DIARRHEA									
RACE									0.1132
WHITE	128	4.9 (13.29)	1.8 (1.06)	112	6.3 (14.52)	-0.7 (1.13)	2.48 (-0.57, 5.52) 0.1102	0.18 (-0.04, 0.41)	
NON-WHITE	20	6.7 (13.68)	1.8 (2.18)	21	4.8 (11.95)	4.9 (2.25)	-3.07 (-9.43, 3.29) 0.3351	-0.11 (-0.34, 0.11)	
BASELINE TRANSFUSION BURDEN									0.7853
< 4 UNITS	103	6.1 (13.81)	1.9 (1.26)	86	7.0 (15.44)	-0.0 (1.37)	1.92 (-1.75, 5.59) 0.3040	0.12 (-0.11, 0.34)	
> 4 UNITS	58	5.2 (17.44)	2.8 (1.46)	57	3.5 (10.32)	0.1 (1.51)	2.68 (-1.48, 6.84) 0.2037	0.15 (-0.08, 0.37)	

Cut-off date: 31-Mar-2023

(a) Number of subjects included in the model.

(b) MMRM based on assessments occurring on or before Study Day 171 at the dosing visits up to W25D1, with change from baseline treated as the dependent variable.

The baseline score, treatment, visit, the baseline*visit interaction, and the treatment*visit interaction are included as fixed effects. Visit is treated as a repeated effect using an UN covariance matrix, if possible, and CS otherwise. The LS means are overall estimates across all post-baseline visits included in the model.

(c) Calculated based on the LS mean difference and an approximate pooled SD derived from the SE of the LS mean difference.

(d) p-value for heterogeneity of the LS mean difference across subgroups calculated using the Cochran's Q test.

Program: ./primary/./pgm_code/./primary/rpt/pgm_code/ef-hrq30mmrchgw24sub.sas

03APR2024:16:55:26

Protocol: ACE-536-MDS-002

Page 120 of 135

Table 61.1
 EORTC QLQ-C30 Scales: MMRM Analysis of Change from Baseline in Week 1-24 - Subgroup Analysis
 All Study Subjects
 HRQoL Evaluable Population - EORTC QLQ-C30

	Luspatercept (N=166)		Epoetin Alfa (N=159)		Luspatercept vs. Epoetin Alfa		Inter- -action (d)		
	N (a)	Baseline mean (SD)	Change LS mean (SE) [b]	N (a)	Baseline mean (SD)	Change LS mean (SE) [b]		LS mean difference (95% CI) p-value (b)	Hedges'g (95% CI) (c)
DIARRHEA									
RING SIDEROBLAST STATUS									
RS+	120	6.4 (16.34)	2.8 (1.11)	107	5.3 (13.07)	-0.2 (1.20)	3.04 (-0.18, 6.25) 0.0638	0.21 (-0.01, 0.44)	0.1002
RS-	41	4.1 (11.04)	-0.4 (1.73)	35	6.7 (15.76)	1.5 (1.82)	-1.89 (-6.89, 3.12) 0.4554	-0.09 (-0.31, 0.14)	
BASELINE SERUM EPO									
<= 200 U/L	128	5.5 (14.95)	2.6 (1.08)	116	5.2 (13.62)	0.4 (1.14)	2.20 (-0.90, 5.29) 0.1628	0.16 (-0.07, 0.39)	N.D.
> 200 U/L	33	7.1 (16.15)	N.E N.E	27	7.4 (14.12)	N.E N.E	N.E N.E	N.E N.E	

Cut-off date: 31-Mar-2023

(a) Number of subjects included in the model.

(b) MMRM based on assessments occurring on or before Study Day 171 at the dosing visits up to W25D1, with change from baseline treated as the dependent variable.

The baseline score, treatment, visit, the baseline*visit interaction, and the treatment*visit interaction are included as fixed effects. Visit is treated as a repeated effect using an UN covariance matrix, if possible, and CS otherwise. The LS means are overall estimates across all post-baseline visits included in the model.

(c) Calculated based on the LS mean difference and an approximate pooled SD derived from the SE of the LS mean difference.

(d) p-value for heterogeneity of the LS mean difference across subgroups calculated using the Cochran's Q test.

Program: ./primary/./pgm_code/./primary/rpt/pgm_code/ef-hrq30mmrmchg24sub.sas

03APR2024:16:55:26

Protocol: ACE-536-MDS-002

Page 121 of 135

Table 61.1
 EORTC QLQ-C30 Scales: MMRM Analysis of Change from Baseline in Week 1-24 - Subgroup Analysis
 All Study Subjects
 HRQoL Evaluable Population - EORTC QLQ-C30

	Luspatercept (N=166)			Epoetin Alfa (N=159)			Luspatercept vs. Epoetin Alfa		
	N (a)	Baseline mean (SD)	Change LS mean (SE) [b]	N (a)	Baseline mean (SD)	Change LS mean (SE) [b]	LS mean difference (95% CI) p-value (b)	Hedges'g (95% CI) (c)	Inter- action (d)
DIARRHEA									
MDS WHO CLASSIFICATION									0.1331
AT BASELINE									
MDS-MLD	42	4.0 (10.93)	-0.2 (1.54)	33	6.1 (15.49)	0.8 (1.72)	-1.00 (-5.59, 3.59) 0.6661	-0.05 (-0.27, 0.18)	
MDS-RS-MLD	116	6.6 (16.58)	2.8 (1.16)	96	5.9 (13.68)	-0.5 (1.30)	3.34 (-0.09, 6.76) 0.0564	0.22 (-0.01, 0.45)	

Cut-off date: 31-Mar-2023

(a) Number of subjects included in the model.

(b) MMRM based on assessments occurring on or before Study Day 171 at the dosing visits up to W25D1, with change from baseline treated as the dependent variable.

The baseline score, treatment, visit, the baseline*visit interaction, and the treatment*visit interaction are included as fixed effects. Visit is treated as a repeated effect using an UN covariance matrix, if possible, and CS otherwise. The LS means are overall estimates across all post-baseline visits included in the model.

(c) Calculated based on the LS mean difference and an approximate pooled SD derived from the SE of the LS mean difference.

(d) p-value for heterogeneity of the LS mean difference across subgroups calculated using the Cochran's Q test.

Program: /./primary/./pgm_code/./primary/rpt/pgm_code/rf-ef-hrq30mmrchgw24sub.sas

03APR2024:16:55:26

Protocol: ACE-536-MDS-002

Page 122 of 135

Table 61.1
 EORTC QLQ-C30 Scales: MMRM Analysis of Change from Baseline in Week 1-24 - Subgroup Analysis
 All Study Subjects
 HRQoL Evaluable Population - EORTC QLQ-C30

	Luspatercept (N=166)			Epoetin Alfa (N=159)			Luspatercept vs. Epoetin Alfa		
	N (a)	Baseline mean (SD)	Change LS mean (SE) [b]	N (a)	Baseline mean (SD)	Change LS mean (SE) [b]	LS mean difference (95% CI) p-value (b)	Hedges'g (95% CI) (c)	Inter- action (d)
DIARRHEA TIME SINCE INITIAL DIAGNOSIS AT BASELINE <= 1 YEARS	90	6.3 (16.49)	1.7 (1.26)	94	5.3 (13.21)	0.1 (1.23)	1.62 (-1.85, 5.08) 0.3580	0.11 (-0.12, 0.33)	0.4132
> 1 to 2 YEARS	22	4.5 (11.71)	N.E (N.E)	19	5.3 (12.49)	N.E (N.E)	N.E (N.E)	N.E (N.E)	
> 2 to 5 YEARS	29	2.3 (8.60)	2.3 (2.32)	18	7.4 (18.28)	1.0 (3.01)	1.21 (-6.51, 8.93) 0.7541	0.04 (-0.19, 0.26)	
> 5 YEARS	20	10.0 (19.04)	4.6 (2.86)	12	5.6 (12.97)	-3.5 (3.75)	8.17 (-1.51,17.86) 0.0950	0.20 (-0.03, 0.42)	

Cut-off date: 31-Mar-2023

(a) Number of subjects included in the model.

(b) MMRM based on assessments occurring on or before Study Day 171 at the dosing visits up to W25D1, with change from baseline treated as the dependent variable.

The baseline score, treatment, visit, the baseline*visit interaction, and the treatment*visit interaction are included as fixed effects. Visit is treated as a repeated effect using an UN covariance matrix, if possible, and CS otherwise. The LS means are overall estimates across all post-baseline visits included in the model.

(c) Calculated based on the LS mean difference and an approximate pooled SD derived from the SE of the LS mean difference.

(d) p-value for heterogeneity of the LS mean difference across subgroups calculated using the Cochran's Q test.

Program: ./primary/./pgm_code/./primary/rpt/pgm_code/rf-ef-hrq30mmrchgw24sub.sas

03APR2024:16:55:26

Protocol: ACE-536-MDS-002

Page 123 of 135

Table 61.1
 EORTC QLQ-C30 Scales: MMRM Analysis of Change from Baseline in Week 1-24 - Subgroup Analysis
 All Study Subjects
 HRQoL Evaluable Population - EORTC QLQ-C30

	Luspatercept (N=166)			Epoetin Alfa (N=159)			Luspatercept vs. Epoetin Alfa		
	N (a)	Baseline mean (SD)	Change LS mean (SE) [b]	N (a)	Baseline mean (SD)	Change LS mean (SE) [b]	LS mean difference (95% CI) p-value (b)	Hedges'g (95% CI) (c)	Inter- -action (d)
DIARRHEA ECOG PERFORMANCE STATUS AT BASELINE 0 or 1	158	5.9 (15.29)	2.2 (0.97)	127	5.5 (13.78)	0.1 (1.09)	2.12 (-0.75, 4.98) 0.1475	0.17 (-0.06, 0.39)	N.D.
2	3	0.0 (0.00)	N.E N.E	16	6.3 (13.44)	N.E N.E	N.E N.E	N.E N.E	0.1234
BASELINE IPSS-R RISK VERY LOW	13	2.6 (9.25)	N.E N.E	13	2.6 (9.25)	N.E N.E	N.E N.E	N.E N.E	
LOW	114	6.4 (15.91)	1.2 (1.14)	106	5.7 (14.16)	-0.2 (1.20)	1.44 (-1.83, 4.70) 0.3866	0.10 (-0.13, 0.32)	
INTERMEDIATE	32	5.2 (14.93)	5.4 (2.28)	22	7.6 (14.30)	-2.2 (2.77)	7.53 (0.32, 14.73) 0.0409	0.24 (0.01, 0.47)	

Cut-off date: 31-Mar-2023

(a) Number of subjects included in the model.

(b) MMRM based on assessments occurring on or before Study Day 171 at the dosing visits up to W25D1, with change from baseline treated as the dependent variable.

The baseline score, treatment, visit, the baseline*visit interaction, and the treatment*visit interaction are included as fixed effects. Visit is treated as a repeated effect using an UN covariance matrix, if possible, and CS otherwise. The LS means are overall estimates across all post-baseline visits included in the model.

(c) Calculated based on the LS mean difference and an approximate pooled SD derived from the SE of the LS mean difference.

(d) p-value for heterogeneity of the LS mean difference across subgroups calculated using the Cochran's Q test.

Program: ./primary/./pgm_code/./primary/rpt/pgm_code/rf-ef-hrq30mmrchgw24sub.sas

03APR2024:16:55:26

Protocol: ACE-536-MDS-002

Page 124 of 135

Table 61.1
 EORTC QLQ-C30 Scales: MMRM Analysis of Change from Baseline in Week 1-24 - Subgroup Analysis
 All Study Subjects
 HRQoL Evaluable Population - EORTC QLQ-C30

	Luspatercept (N=166)			Epoetin Alfa (N=159)			Luspatercept vs. Epoetin Alfa		
	N (a)	Baseline mean (SD)	Change LS mean (SE) [b]	N (a)	Baseline mean (SD)	Change LS mean (SE) [b]	LS mean difference (95% CI) p-value (b)	Hedges'g (95% CI) (c)	Inter- action (d)
DIARRHEA SF3B1 MUTATED	102	5.2 (15.38)	2.2 (1.10)	85	5.1 (13.12)	-0.4 (1.23)	2.61 (-0.66, 5.87) 0.1167	0.18 (-0.05, 0.41)	0.9770
NON-MUTATED	56	6.5 (14.80)	2.1 (1.72)	52	5.8 (14.34)	-0.6 (1.77)	2.69 (-2.20, 7.58) 0.2775	0.13 (-0.10, 0.35)	

Cut-off date: 31-Mar-2023

(a) Number of subjects included in the model.

(b) MMRM based on assessments occurring on or before Study Day 171 at the dosing visits up to W25D1, with change from baseline treated as the dependent variable.

The baseline score, treatment, visit, the baseline*visit interaction, and the treatment*visit interaction are included as fixed effects. Visit is treated as a repeated effect using an UN covariance matrix, if possible, and CS otherwise. The LS means are overall estimates across all post-baseline visits included in the model.

(c) Calculated based on the LS mean difference and an approximate pooled SD derived from the SE of the LS mean difference.

(d) p-value for heterogeneity of the LS mean difference across subgroups calculated using the Cochran's Q test.

Program: ./primary/./pgm_code/./primary/rpt/pgm_code/rf-ef-hrq30mmrchgw24sub.sas

03APR2024:16:55:26

Protocol: ACE-536-MDS-002

Page 125 of 135

Table 61.1
 EORTC QLQ-C30 Scales: MMRM Analysis of Change from Baseline in Week 1-24 - Subgroup Analysis
 All Study Subjects
 HRQoL Evaluable Population - EORTC QLQ-C30

	Luspatercept (N=166)			Epoetin Alfa (N=159)			Luspatercept vs. Epoetin Alfa		
	N (a)	Baseline mean (SD)	Change LS mean (SE) [b]	N (a)	Baseline mean (SD)	Change LS mean (SE) [b]	LS mean difference (95% CI) p-value (b)	Hedges'g (95% CI) (c)	Inter- action (d)
DIARRHEA									
BASELINE PLATELETS < 100 10 ⁹ /L	22	6.1 (13.16)	N.E N.E	16	6.3 (18.13)	N.E N.E	N.E N.E	N.E N.E	N.D.
100 to 450 10 ⁹ /L	133	5.8 (15.63)	2.8 (1.10)	116	5.5 (13.15)	0.4 (1.19)	2.37 (-0.82, 5.56) 0.1440	0.17 (-0.06, 0.39)	
> 450 10 ⁹ /L	5	6.7 (14.91)	N.E N.E	11	6.1 (13.48)	N.E N.E	N.E N.E	N.E N.E	

Cut-off date: 31-Mar-2023

(a) Number of subjects included in the model.

(b) MMRM based on assessments occurring on or before Study Day 171 at the dosing visits up to W25D1, with change from baseline treated as the dependent variable.

The baseline score, treatment, visit, the baseline*visit interaction, and the treatment*visit interaction are included as fixed effects. Visit is treated as a repeated effect using an UN covariance matrix, if possible, and CS otherwise. The LS means are overall estimates across all post-baseline visits included in the model.

(c) Calculated based on the LS mean difference and an approximate pooled SD derived from the SE of the LS mean difference.

(d) p-value for heterogeneity of the LS mean difference across subgroups calculated using the Cochran's Q test.

Program: /./primary/./pgm_code/./primary/rpt/pgm_code/rf-ef-hrq30mmrchgw24sub.sas

03APR2024:16:55:26

Protocol: ACE-536-MDS-002

Page 126 of 135

Table 61.1
 EORTC QLQ-C30 Scales: MMRM Analysis of Change from Baseline in Week 1-24 - Subgroup Analysis
 All Study Subjects
 HRQoL Evaluable Population - EORTC QLQ-C30

	Luspatercept (N=166)			Epoetin Alfa (N=159)			Luspatercept vs. Epoetin Alfa		
	N (a)	Baseline mean (SD)	Change LS mean (SE) [b]	N (a)	Baseline mean (SD)	Change LS mean (SE) [b]	LS mean difference (95% CI) p-value (b)	Hedges'g (95% CI) (c)	Inter- -action (d)
DIARRHEA									0.3706
REGION									
NORTH AMERICA	12	5.6 (12.97)	N.E N.E	10	10.0 (16.10)	N.E N.E	N.E N.E	N.E N.E	
EUROPE	98	5.8 (15.89)	2.0 (1.18)	83	4.8 (12.89)	-1.4 (1.28)	3.40 (-0.03, 6.82) 0.0518	0.22 (-0.00, 0.45)	
ASIA	15	8.9 (15.26)	1.8 (2.56)	19	5.3 (12.49)	3.8 (2.41)	-1.96 (-9.15, 5.24) 0.5830	-0.06 (-0.29, 0.16)	
REST OF WORLD	36	4.6 (14.15)	4.9 (2.59)	31	6.5 (15.91)	1.0 (2.77)	3.83 (-3.71, 11.38) 0.3136	0.12 (-0.11, 0.34)	

Cut-off date: 31-Mar-2023

(a) Number of subjects included in the model.

(b) MMRM based on assessments occurring on or before Study Day 171 at the dosing visits up to W25D1, with change from baseline treated as the dependent variable.

The baseline score, treatment, visit, the baseline*visit interaction, and the treatment*visit interaction are included as fixed effects. Visit is treated as a repeated effect using an UN covariance matrix, if possible, and CS otherwise. The LS means are overall estimates across all post-baseline visits included in the model.

(c) Calculated based on the LS mean difference and an approximate pooled SD derived from the SE of the LS mean difference.

(d) p-value for heterogeneity of the LS mean difference across subgroups calculated using the Cochran's Q test.

Program: ./primary/./pgm_code/./primary/rpt/pgm_code/rf-ef-hrq30mmrchgw24sub.sas

03APR2024:16:55:26

Protocol: ACE-536-MDS-002

Page 127 of 135

Table 61.1
 EORTC QLQ-C30 Scales: MMRM Analysis of Change from Baseline in Week 1-24 - Subgroup Analysis
 All Study Subjects
 HRQoL Evaluable Population - EORTC QLQ-C30

	Luspatercept (N=166)			Epoetin Alfa (N=159)			Luspatercept vs. Epoetin Alfa		
	N (a)	Baseline mean (SD)	Change LS mean (SE) [b]	N (a)	Baseline mean (SD)	Change LS mean (SE) [b]	LS mean difference (95% CI) p-value (b)	Hedges'g (95% CI) (c)	Inter- -action (d)
FINANCIAL DIFFICULTIES									
AGE CATEGORIES (YEARS)									
<= 64	26	7.7 (14.32)	-3.9 (2.13)	20	16.7 (20.23)	-0.8 (2.41)	-3.17 (-9.74, 3.39) 0.3354	-0.11 (-0.34, 0.11)	0.8339
65-74	60	10.0 (19.70)	-1.0 (1.77)	46	11.6 (20.14)	-0.3 (2.03)	-0.74 (-6.09, 4.60) 0.7829	-0.03 (-0.26, 0.19)	
>= 75	75	8.4 (19.83)	-2.3 (1.32)	77	10.4 (21.80)	-0.0 (1.35)	-2.24 (-5.97, 1.48) 0.2362	-0.14 (-0.36, 0.09)	
GENDER									
MALE	98	10.2 (21.09)	-3.2 (1.20)	70	11.9 (22.73)	-0.6 (1.48)	-2.57 (-6.32, 1.19) 0.1786	-0.15 (-0.38, 0.07)	0.4855
FEMALE	63	6.9 (14.86)	-0.9 (1.50)	73	11.4 (19.42)	-0.2 (1.36)	-0.62 (-4.66, 3.41) 0.7596	-0.04 (-0.26, 0.19)	

Cut-off date: 31-Mar-2023

(a) Number of subjects included in the model.

(b) MMRM based on assessments occurring on or before Study Day 171 at the dosing visits up to W25D1, with change from baseline treated as the dependent variable.

The baseline score, treatment, visit, the baseline*visit interaction, and the treatment*visit interaction are included as fixed effects. Visit is treated as a repeated effect using an UN covariance matrix, if possible, and CS otherwise. The LS means are overall estimates across all post-baseline visits included in the model.

(c) Calculated based on the LS mean difference and an approximate pooled SD derived from the SE of the LS mean difference.

(d) p-value for heterogeneity of the LS mean difference across subgroups calculated using the Cochran's Q test.

Program: ./primary/./pgm_code/./primary/rpt/pgm_code/rf-ef-hrq30mmrchgw24sub.sas

03APR2024:16:55:26

Protocol: ACE-536-MDS-002

Page 128 of 135

Table 61.1
 EORTC QLQ-C30 Scales: MMRM Analysis of Change from Baseline in Week 1-24 - Subgroup Analysis
 All Study Subjects
 HRQoL Evaluable Population - EORTC QLQ-C30

	Luspatercept (N=166)			Epoetin Alfa (N=159)			Luspatercept vs. Epoetin Alfa		Inter- -action (d)
	N (a)	Baseline mean (SD)	Change LS mean (SE) [b]	N (a)	Baseline mean (SD)	Change LS mean (SE) [b]	LS mean difference (95% CI) p-value (b)	Hedges'g (95% CI) (c)	
FINANCIAL DIFFICULTIES									
RACE									0.3415
WHITE	128	8.3 (17.25)	-2.1 (1.09)	112	13.1 (22.53)	-1.1 (1.16)	-1.07 (-4.22, 2.07) 0.5014	-0.08 (-0.30, 0.15)	
NON-WHITE	20	13.3 (27.36)	-1.2 (1.83)	21	6.3 (13.41)	2.8 (1.90)	-4.01 (-9.35, 1.33) 0.1371	-0.17 (-0.40, 0.05)	
BASELINE TRANSFUSION BURDEN									0.0206
< 4 UNITS	103	10.7 (21.50)	-1.0 (1.13)	86	11.2 (18.86)	-1.5 (1.24)	0.48 (-2.83, 3.79) 0.7736	0.03 (-0.19, 0.26)	
> 4 UNITS	58	5.7 (12.70)	-4.4 (1.51)	57	12.3 (24.10)	1.5 (1.61)	-5.95 (-10.3,-1.56) 0.0084	-0.31 (-0.53,-0.08)	

Cut-off date: 31-Mar-2023

(a) Number of subjects included in the model.

(b) MMRM based on assessments occurring on or before Study Day 171 at the dosing visits up to W25D1, with change from baseline treated as the dependent variable.

The baseline score, treatment, visit, the baseline*visit interaction, and the treatment*visit interaction are included as fixed effects. Visit is treated as a repeated effect using an UN covariance matrix, if possible, and CS otherwise. The LS means are overall estimates across all post-baseline visits included in the model.

(c) Calculated based on the LS mean difference and an approximate pooled SD derived from the SE of the LS mean difference.

(d) p-value for heterogeneity of the LS mean difference across subgroups calculated using the Cochran's Q test.

Program: ./primary/./pgm_code/./primary/rpt/pgm_code/ef-hrq30mmrchgw24sub.sas

03APR2024:16:55:26

Protocol: ACE-536-MDS-002

Page 129 of 135

Table 61.1
 EORTC QLQ-C30 Scales: MMRM Analysis of Change from Baseline in Week 1-24 - Subgroup Analysis
 All Study Subjects
 HRQoL Evaluable Population - EORTC QLQ-C30

	Luspatercept (N=166)			Epoetin Alfa (N=159)			Luspatercept vs. Epoetin Alfa		Inter- -action (d)
	N (a)	Baseline mean (SD)	Change LS mean (SE) [b]	N (a)	Baseline mean (SD)	Change LS mean (SE) [b]	LS mean difference (95% CI) p-value (b)	Hedges'g (95% CI) (c)	
FINANCIAL DIFFICULTIES									
RING SIDEROBLAST STATUS									
RS+	120	10.6 (20.26)	-2.4 (1.06)	107	10.0 (20.07)	-0.8 (1.15)	-1.53 (-4.63, 1.56) 0.3299	-0.11 (-0.34, 0.11)	0.7549
RS-	41	4.1 (13.32)	-1.7 (1.91)	35	16.2 (23.39)	0.9 (2.02)	-2.56 (-8.30, 3.18) 0.3773	-0.10 (-0.33, 0.12)	
BASELINE SERUM EPO									
<= 200 U/L	128	8.6 (16.86)	-2.5 (0.99)	116	10.3 (18.34)	-0.2 (1.06)	-2.33 (-5.18, 0.52) 0.1092	-0.18 (-0.41, 0.04)	0.4828
> 200 U/L	33	10.1 (25.66)	-0.0 (2.38)	27	17.3 (29.77)	-0.4 (2.62)	0.36 (-6.75, 7.48) 0.9188	0.01 (-0.21, 0.24)	

Cut-off date: 31-Mar-2023

(a) Number of subjects included in the model.

(b) MMRM based on assessments occurring on or before Study Day 171 at the dosing visits up to W25D1, with change from baseline treated as the dependent variable.

The baseline score, treatment, visit, the baseline*visit interaction, and the treatment*visit interaction are included as fixed effects. Visit is treated as a repeated effect using an UN covariance matrix, if possible, and CS otherwise. The LS means are overall estimates across all post-baseline visits included in the model.

(c) Calculated based on the LS mean difference and an approximate pooled SD derived from the SE of the LS mean difference.

(d) p-value for heterogeneity of the LS mean difference across subgroups calculated using the Cochran's Q test.

Program: ./primary/./pgm_code/./primary/rpt/pgm_code/ef-hrq30mmrchgw24sub.sas

03APR2024:16:55:26

Protocol: ACE-536-MDS-002

Page 130 of 135

Table 61.1
 EORTC QLQ-C30 Scales: MMRM Analysis of Change from Baseline in Week 1-24 - Subgroup Analysis
 All Study Subjects
 HRQoL Evaluable Population - EORTC QLQ-C30

	Luspatercept (N=166)			Epoetin Alfa (N=159)			Luspatercept vs. Epoetin Alfa		
	N (a)	Baseline mean (SD)	Change LS mean (SE) [b]	N (a)	Baseline mean (SD)	Change LS mean (SE) [b]	LS mean difference (95% CI) p-value (b)	Hedges'g (95% CI) (c)	Inter- action (d)
FINANCIAL DIFFICULTIES MDS WHO CLASSIFICATION AT BASELINE									0.8395
MDS-MLD	42	4.0 (13.17)	-0.9 (1.82)	33	14.1 (22.10)	1.6 (2.04)	-2.52 (-8.13, 3.09) 0.3735	-0.10 (-0.33, 0.12)	
MDS-RS-MLD	116	10.9 (20.51)	-2.9 (1.02)	96	9.7 (19.89)	-1.1 (1.15)	-1.87 (-4.91, 1.17) 0.2258	-0.14 (-0.36, 0.09)	

Cut-off date: 31-Mar-2023

(a) Number of subjects included in the model.

(b) MMRM based on assessments occurring on or before Study Day 171 at the dosing visits up to W25D1, with change from baseline treated as the dependent variable.

The baseline score, treatment, visit, the baseline*visit interaction, and the treatment*visit interaction are included as fixed effects. Visit is treated as a repeated effect using an UN covariance matrix, if possible, and CS otherwise. The LS means are overall estimates across all post-baseline visits included in the model.

(c) Calculated based on the LS mean difference and an approximate pooled SD derived from the SE of the LS mean difference.

(d) p-value for heterogeneity of the LS mean difference across subgroups calculated using the Cochran's Q test.

Program: /./primary/./pgm_code/./primary/rpt/pgm_code/rf-ef-hrq30mmrchgw24sub.sas

03APR2024:16:55:26

Protocol: ACE-536-MDS-002

Page 131 of 135

Table 61.1
EORTC QLQ-C30 Scales: MMRM Analysis of Change from Baseline in Week 1-24 - Subgroup Analysis
All Study Subjects
HRQoL Evaluable Population - EORTC QLQ-C30

	Luspatercept (N=166)			Epoetin Alfa (N=159)			Luspatercept vs. Epoetin Alfa		
	N (a)	Baseline mean (SD)	Change LS mean (SE) [b]	N (a)	Baseline mean (SD)	Change LS mean (SE) [b]	LS mean difference (95% CI) p-value (b)	Hedges'g (95% CI) (c)	Inter- action (d)
FINANCIAL DIFFICULTIES TIME SINCE INITIAL DIAGNOSIS AT BASELINE									0.5482
<= 1 YEARS	90	9.3 (21.22)	-1.6 (1.22)	94	12.8 (21.92)	0.2 (1.22)	-1.83 (-5.25, 1.59) 0.2935	-0.12 (-0.35, 0.10)	
> 1 to 2 YEARS	22	9.1 (15.19)	-1.7 (2.75)	19	10.5 (19.41)	-4.9 (3.02)	3.23 (-5.04, 11.50) 0.4338	0.09 (-0.13, 0.32)	
> 2 to 5 YEARS	29	9.2 (17.59)	-4.9 (1.75)	18	13.0 (23.26)	-1.5 (2.27)	-3.46 (-9.24, 2.32) 0.2344	-0.14 (-0.36, 0.09)	
> 5 YEARS	20	6.7 (13.68)	-0.8 (2.45)	12	2.8 (9.62)	3.2 (3.36)	-3.99 (-12.6, 4.66) 0.3532	-0.11 (-0.33, 0.12)	

Cut-off date: 31-Mar-2023

(a) Number of subjects included in the model.

(b) MMRM based on assessments occurring on or before Study Day 171 at the dosing visits up to W25D1, with change from baseline treated as the dependent variable.

The baseline score, treatment, visit, the baseline*visit interaction, and the treatment*visit interaction are included as fixed effects. Visit is treated as a repeated effect using an UN covariance matrix, if possible, and CS otherwise. The LS means are overall estimates across all post-baseline visits included in the model.

(c) Calculated based on the LS mean difference and an approximate pooled SD derived from the SE of the LS mean difference.

(d) p-value for heterogeneity of the LS mean difference across subgroups calculated using the Cochran's Q test.

Program: ./primary/./pgm_code/./primary/rpt/pgm_code/rf-ef-hrq30mmrchgw24sub.sas

03APR2024:16:55:26

Protocol: ACE-536-MDS-002

Page 132 of 135

Table 61.1
 EORTC QLQ-C30 Scales: MMRM Analysis of Change from Baseline in Week 1-24 - Subgroup Analysis
 All Study Subjects
 HRQoL Evaluable Population - EORTC QLQ-C30

	Luspatercept (N=166)			Epoetin Alfa (N=159)			Luspatercept vs. Epoetin Alfa		Inter-action (d)
	N (a)	Baseline mean (SD)	Change LS mean (SE) [b]	N (a)	Baseline mean (SD)	Change LS mean (SE) [b]	LS mean difference (95% CI) p-value (b)	Hedges'g (95% CI) (c)	
FINANCIAL DIFFICULTIES ECOG PERFORMANCE STATUS AT BASELINE 0 or 1	158	8.2 (17.52)	-1.8 (0.94)	127	11.0 (20.60)	-0.4 (1.06)	-1.37 (-4.17, 1.43) 0.3356	-0.11 (-0.34, 0.11)	N.D.
2	3	44.4 (50.92)	N.E N.E	16	16.7 (24.34)	N.E N.E	N.E N.E	N.E N.E	
BASELINE IPSS-R RISK VERY LOW	13	7.7 (14.62)	N.E N.E	13	5.1 (18.49)	N.E N.E	N.E N.E	N.E N.E	0.0126
LOW	114	9.9 (20.29)	-2.3 (1.14)	106	12.9 (22.33)	-2.6 (1.20)	0.26 (-3.01, 3.54) 0.8751	0.02 (-0.21, 0.24)	
INTERMEDIATE	32	6.2 (15.70)	-0.4 (1.95)	22	9.1 (15.19)	8.3 (2.50)	-8.68 (-15.1, -2.30) 0.0086	-0.31 (-0.54, -0.09)	

Cut-off date: 31-Mar-2023

(a) Number of subjects included in the model.

(b) MMRM based on assessments occurring on or before Study Day 171 at the dosing visits up to W25D1, with change from baseline treated as the dependent variable.

The baseline score, treatment, visit, the baseline*visit interaction, and the treatment*visit interaction are included as fixed effects. Visit is treated as a repeated effect using an UN covariance matrix, if possible, and CS otherwise. The LS means are overall estimates across all post-baseline visits included in the model.

(c) Calculated based on the LS mean difference and an approximate pooled SD derived from the SE of the LS mean difference.

(d) p-value for heterogeneity of the LS mean difference across subgroups calculated using the Cochran's Q test.

Program: ./primary/./pgm_code/./primary/rpt/pgm_code/rf-ef-hrq30mmrchgw24sub.sas

03APR2024:16:55:26

Protocol: ACE-536-MDS-002

Page 133 of 135

Table 61.1
 EORTC QLQ-C30 Scales: MMRM Analysis of Change from Baseline in Week 1-24 - Subgroup Analysis
 All Study Subjects
 HRQoL Evaluable Population - EORTC QLQ-C30

	Luspatercept (N=166)			Epoetin Alfa (N=159)			Luspatercept vs. Epoetin Alfa		
	N (a)	Baseline mean (SD)	Change LS mean (SE) [b]	N (a)	Baseline mean (SD)	Change LS mean (SE) [b]	LS mean difference (95% CI) p-value (b)	Hedges'g (95% CI) (c)	Inter- action (d)
FINANCIAL DIFFICULTIES									
SF36I									0.6100
MUTATED	102	10.8 (19.43)	-3.1 (0.98)	85	8.2 (17.75)	-2.2 (1.11)	-0.89 (-3.82, 2.03) 0.5484	-0.07 (-0.29, 0.16)	
NON-MUTATED	56	6.0 (18.10)	-0.8 (1.67)	52	16.0 (24.24)	1.5 (1.76)	-2.37 (-7.30, 2.56) 0.3429	-0.11 (-0.33, 0.12)	

Cut-off date: 31-Mar-2023

(a) Number of subjects included in the model.

(b) MMRM based on assessments occurring on or before Study Day 171 at the dosing visits up to W25D1, with change from baseline treated as the dependent variable.

The baseline score, treatment, visit, the baseline*visit interaction, and the treatment*visit interaction are included as fixed effects. Visit is treated as a repeated effect using an UN covariance matrix, if possible, and CS otherwise. The LS means are overall estimates across all post-baseline visits included in the model.

(c) Calculated based on the LS mean difference and an approximate pooled SD derived from the SE of the LS mean difference.

(d) p-value for heterogeneity of the LS mean difference across subgroups calculated using the Cochran's Q test.

Program: ../primary/./pgm_code/./primary/rpt/pgm_code/rf-ef-hrq30mmrchgw24sub.sas

03APR2024:16:55:26

Protocol: ACE-536-MDS-002

Page 134 of 135

Table 61.1
 EORTC QLQ-C30 Scales: MMRM Analysis of Change from Baseline in Week 1-24 - Subgroup Analysis
 All Study Subjects
 HRQoL Evaluable Population - EORTC QLQ-C30

	Luspatercept (N=166)			Epoetin Alfa (N=159)			Luspatercept vs. Epoetin Alfa		
	N (a)	Baseline mean (SD)	Change LS mean (SE) [b]	N (a)	Baseline mean (SD)	Change LS mean (SE) [b]	LS mean difference (95% CI) p-value (b)	Hedges'g (95% CI) (c)	Inter- action (d)
FINANCIAL DIFFICULTIES									
BASELINE PLATELETS									N.D.
< 100 10 ⁹ /L	22	7.6 (17.61)	N.E N.E	16	27.1 (27.81)	N.E N.E	N.E N.E	N.E N.E	
100 to 450 10 ⁹ /L	133	8.8 (17.84)	-1.6 (0.98)	116	8.9 (18.83)	-0.3 (1.07)	-1.24 (-4.10, 1.63) 0.3963	-0.10 (-0.32, 0.13)	
> 450 10 ⁹ /L	5	20.0 (44.72)	N.E N.E	11	18.2 (22.92)	N.E N.E	N.E N.E	N.E N.E	

Cut-off date: 31-Mar-2023

(a) Number of subjects included in the model.

(b) MMRM based on assessments occurring on or before Study Day 171 at the dosing visits up to W25D1, with change from baseline treated as the dependent variable.

The baseline score, treatment, visit, the baseline*visit interaction, and the treatment*visit interaction are included as fixed effects. Visit is treated as a repeated effect using an UN covariance matrix, if possible, and CS otherwise. The LS means are overall estimates across all post-baseline visits included in the model.

(c) Calculated based on the LS mean difference and an approximate pooled SD derived from the SE of the LS mean difference.

(d) p-value for heterogeneity of the LS mean difference across subgroups calculated using the Cochran's Q test.

Program: ./primary/./pgm_code/./primary/rpt/pgm_code/rf-ef-hrq30mmrmchg24sub.sas

03APR2024:16:55:26

Protocol: ACE-536-MDS-002

Page 135 of 135

Table 61.1
 EORTC QLQ-C30 Scales: MMRM Analysis of Change from Baseline in Week 1-24 - Subgroup Analysis
 All Study Subjects
 HRQoL Evaluable Population - EORTC QLQ-C30

	Luspatercept (N=166)			Epoetin Alfa (N=159)			Luspatercept vs. Epoetin Alfa		
	N (a)	Baseline mean (SD)	Change LS mean (SE) [b]	N (a)	Baseline mean (SD)	Change LS mean (SE) [b]	LS mean difference (95% CI) p-value (b)	Hedges'g (95% CI) (c)	Inter- action (d)
FINANCIAL DIFFICULTIES									0.0279
REGION									
NORTH AMERICA	12	19.4 (38.82)	N.E N.E	10	20.0 (23.31)	N.E N.E	N.E N.E	N.E N.E	
EUROPE	98	8.5 (16.79)	-2.0 (1.20)	83	12.4 (23.11)	-3.3 (1.31)	1.30 (-2.22, 4.82)	0.08 (-0.14, 0.31)	
ASIA	15	8.9 (19.79)	-2.3 (1.95)	19	7.0 (13.96)	3.0 (1.89)	-5.25 (-10.8, 0.29)	-0.22 (-0.45, 0.00)	
REST OF WORLD	36	6.5 (13.38)	-1.8 (2.11)	31	9.7 (17.62)	4.9 (2.22)	-6.67 (-12.8,-0.54)	-0.25 (-0.48,-0.02)	

Cut-off date: 31-Mar-2023

(a) Number of subjects included in the model.

(b) MMRM based on assessments occurring on or before Study Day 171 at the dosing visits up to W25D1, with change from baseline treated as the dependent variable.

The baseline score, treatment, visit, the baseline*visit interaction, and the treatment*visit interaction are included as fixed effects. Visit is treated as a repeated effect using an UN covariance matrix, if possible, and CS otherwise. The LS means are overall estimates across all post-baseline visits included in the model.

(c) Calculated based on the LS mean difference and an approximate pooled SD derived from the SE of the LS mean difference.

(d) p-value for heterogeneity of the LS mean difference across subgroups calculated using the Cochran's Q test.

Program: /./primary/./pgm_code/./primary/rpt/pgm_code/rf-ef-hrq30mmrchgw24sub.sas

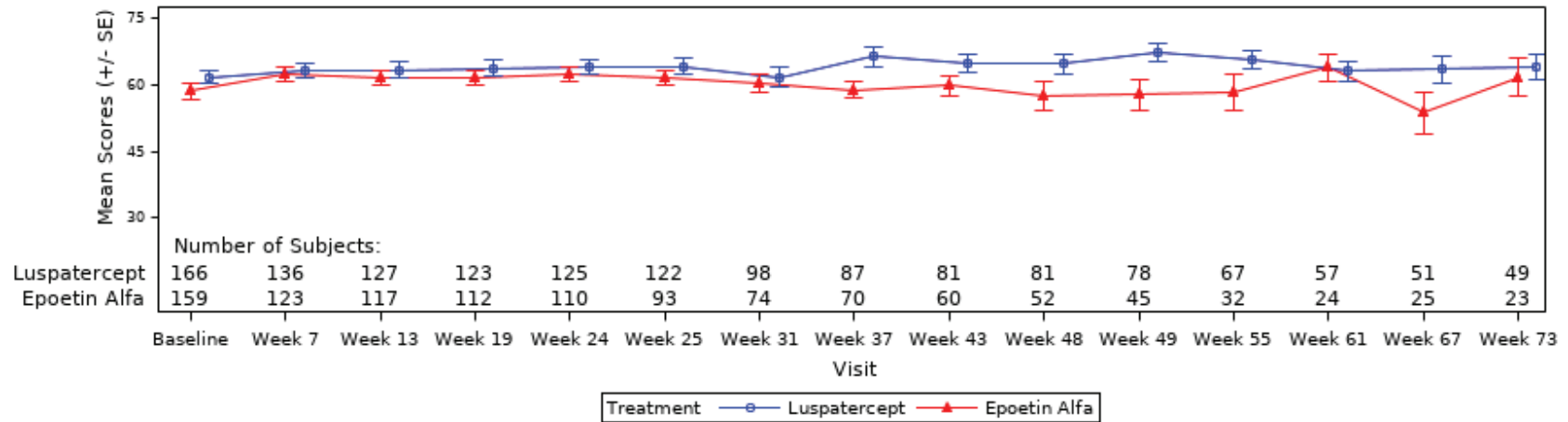
03APR2024:16:55:26

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Protocol: ACE-536-MDS-002

Page 1 of 30

Figure 10.1:
Line Plot of Mean PRO Scores Over Time - EORTC QLQ-C30 - All Study Subjects - HRQoL Evaluable Population - EORTC QLQ-C30 Global Health Status/HRQoL



Cut-off date: 31-Mar-2023

Standardized scores are presented. SE = Standard error.

This display includes all post-baseline visits with scheduled EORTC QLQ-C30 collection and at least 5 subjects with a non-missing score in one of the treatment arms.

Program Source: /opt/zfs001/prd/bms214671/stats/market/prog/figures

Program Name: rg-ef-pro-ebr1705.sas

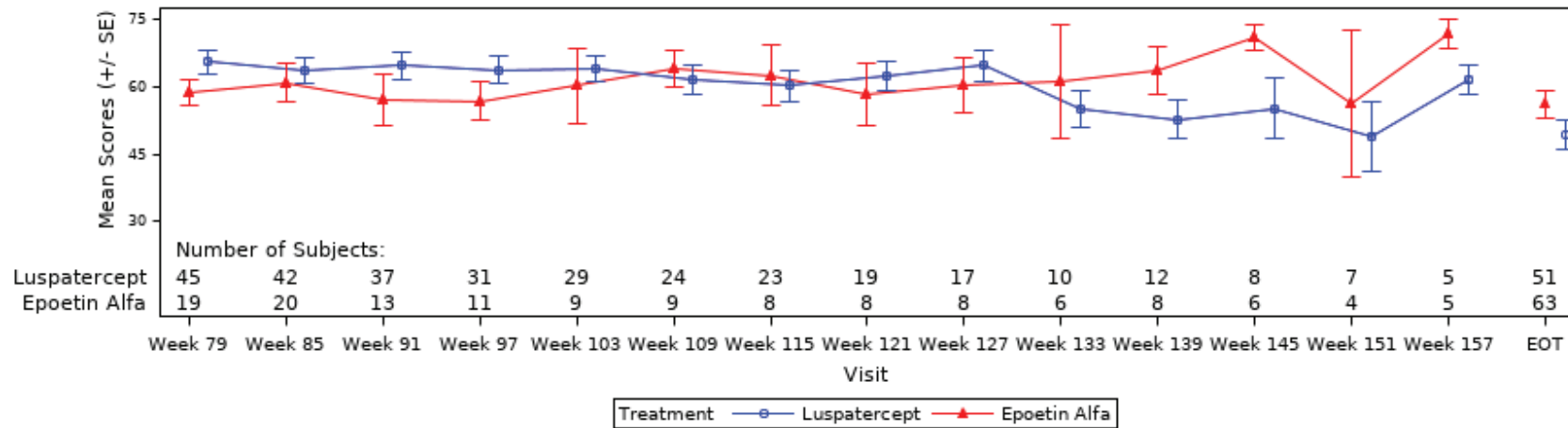
06DEC2023:10:40:18

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Protocol: ACE-536-MDS-002

Page 2 of 30

Figure 10.1:
Line Plot of Mean PRO Scores Over Time - EORTC QLQ-C30 - All Study Subjects - HRQoL Evaluable Population - EORTC QLQ-C30 Global Health Status/HRQoL



Cut-off date: 31-Mar-2023

Standardized scores are presented. SE = Standard error.

This display includes all post-baseline visits with scheduled EORTC QLQ-C30 collection and at least 5 subjects with a non-missing score in one of the treatment arms.

Program Source: /opt/zfs001/prd/bms214671/stats/market/prog/figures

Program Name: rg-ef-pro-ebr1705.sas

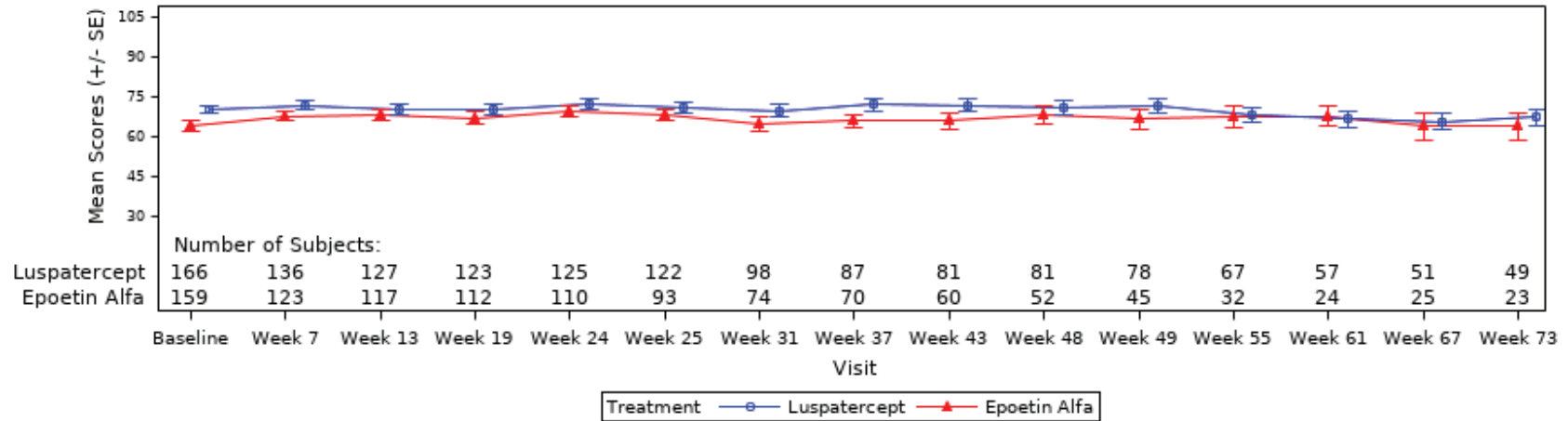
06DEC2023:10:40:18

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Protocol: ACE-536-MDS-002

Page 3 of 30

Figure 10.1:
Line Plot of Mean PRO Scores Over Time - EORTC QLQ-C30 - All Study Subjects - HRQoL Evaluable Population - EORTC QLQ-C30
Physical Functioning



Cut-off date: 31-Mar-2023

Standardized scores are presented. SE = Standard error.

This display includes all post-baseline visits with scheduled EORTC QLQ-C30 collection and at least 5 subjects with a non-missing score in one of the treatment arms.

Program Source: /opt/zfs001/prd/bms214671/stats/market/prog/figures

Program Name: rg-ef-pro-ebr1705.sas

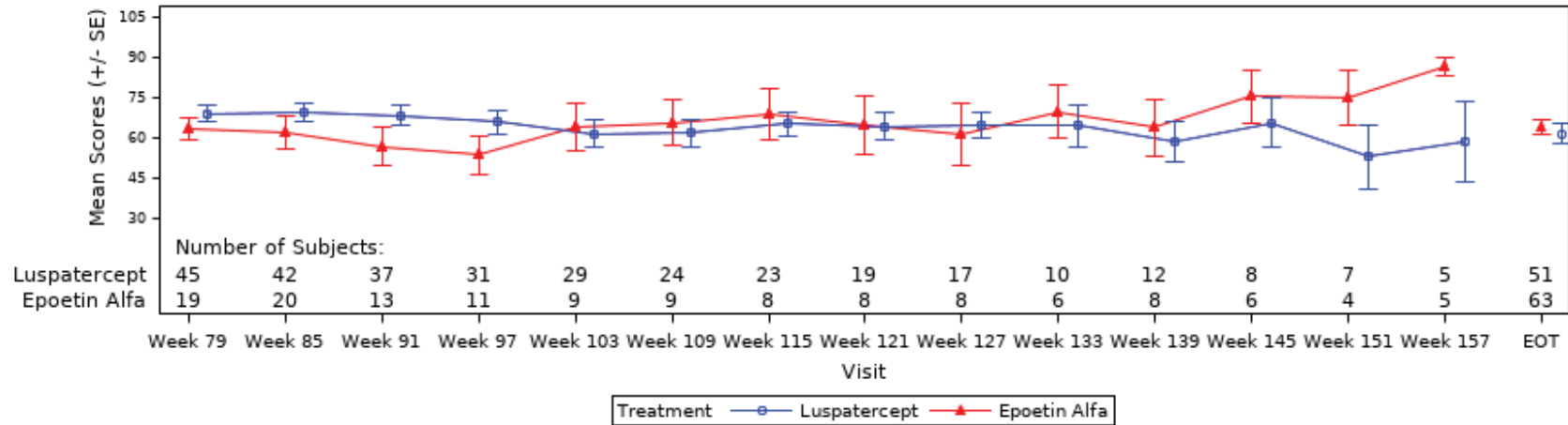
06DEC2023:10:40:18

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Protocol: ACE-536-MDS-002

Page 4 of 30

Figure 10.1:
Line Plot of Mean PRO Scores Over Time - EORTC QLQ-C30 - All Study Subjects - HRQoL Evaluable Population - EORTC QLQ-C30
Physical Functioning



Cut-off date: 31-Mar-2023

Standardized scores are presented. SE = Standard error.

This display includes all post-baseline visits with scheduled EORTC QLQ-C30 collection and at least 5 subjects with a non-missing score in one of the treatment arms.

Program Source: /opt/zfs001/prd/bms214671/stats/market/prog/figures

Program Name: rg-ef-pro-ebr1705.sas

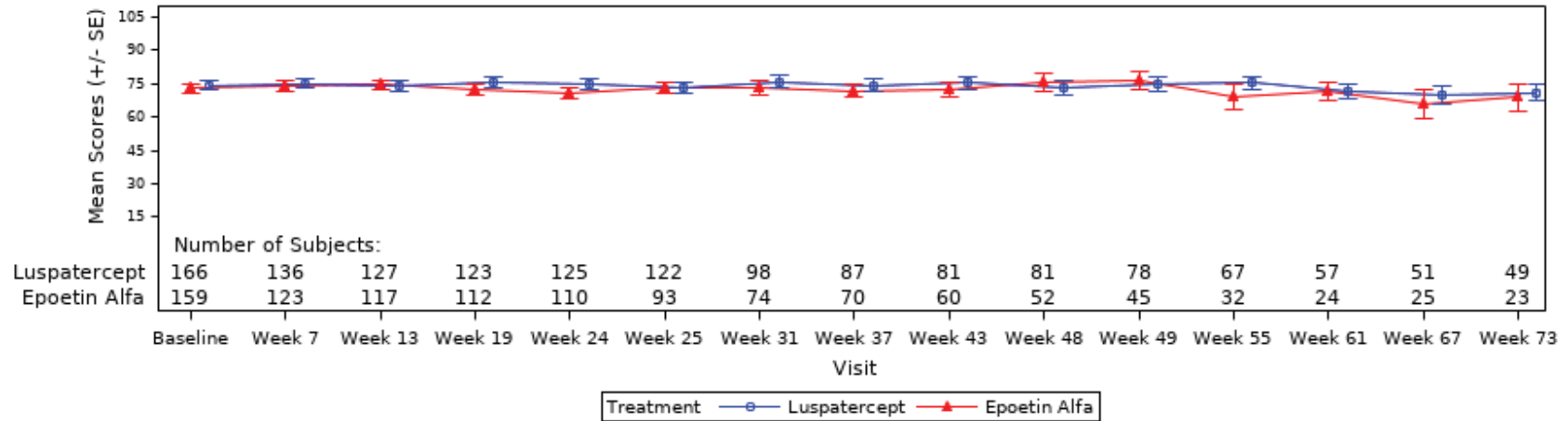
06DEC2023:10:40:18

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Protocol: ACE-536-MDS-002

Page 5 of 30

Figure 10.1:
Line Plot of Mean PRO Scores Over Time - EORTC QLQ-C30 - All Study Subjects - HRoQL Evaluable Population - EORTC QLQ-C30
Role Functioning



Cut-off date: 31-Mar-2023

Standardized scores are presented. SE = Standard error.

This display includes all post-baseline visits with scheduled EORTC QLQ-C30 collection and at least 5 subjects with a non-missing score in one of the treatment arms.

Program Source: /opt/zfs001/prd/bms214671/stats/market/prog/figures

Program Name: rg-ef-pro-ebr1705.sas

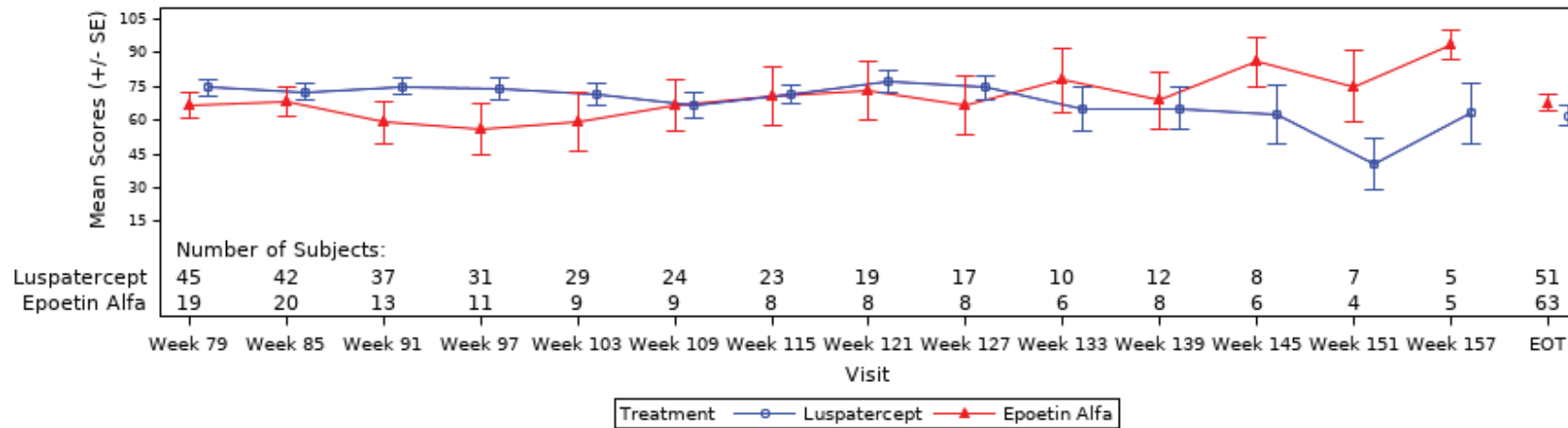
06DEC2023:10:40:18

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Protocol: ACE-536-MDS-002

Page 6 of 30

Figure 10.1:
Line Plot of Mean PRO Scores Over Time - EORTC QLQ-C30 - All Study Subjects - HRQoL Evaluable Population - EORTC QLQ-C30 Role Functioning



Cut-off date: 31-Mar-2023

Standardized scores are presented. SE = Standard error.

This display includes all post-baseline visits with scheduled EORTC QLQ-C30 collection and at least 5 subjects with a non-missing score in one of the treatment arms.

Program Source: /opt/zfs001/prd/bms214671/stats/market/prog/figures

Program Name: rg-ef-pro-ebr1705.sas

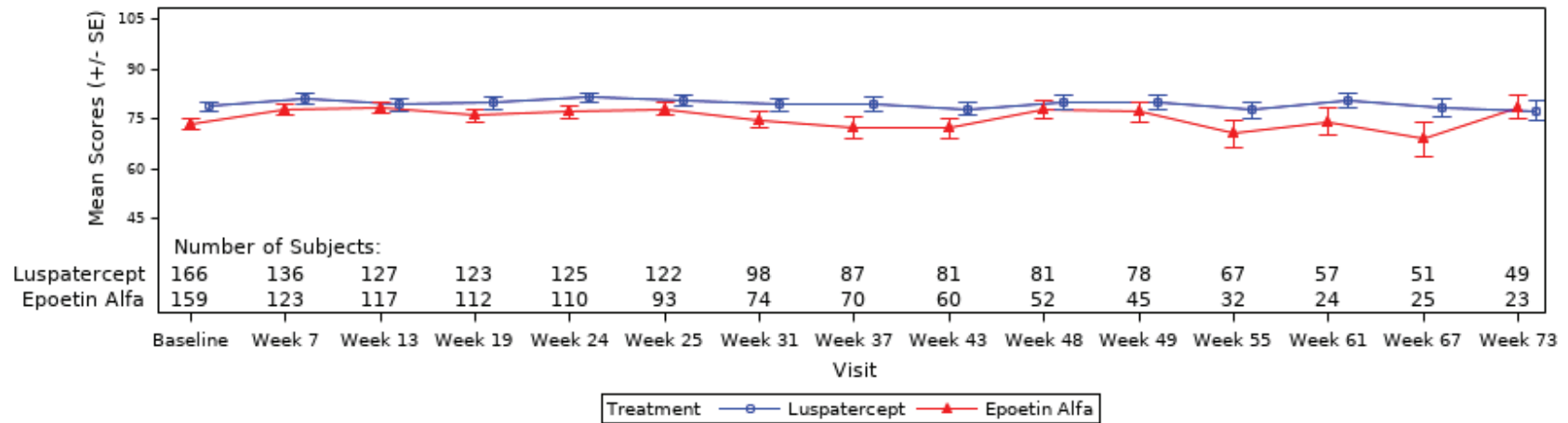
06DEC2023:10:40:18

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Protocol: ACE-536-MDS-002

Page 7 of 30

Figure 10.1:
Line Plot of Mean PRO Scores Over Time - EORTC QLQ-C30 - All Study Subjects - HRQoL Evaluable Population - EORTC QLQ-C30 Emotional Functioning



Cut-off date: 31-Mar-2023

Standardized scores are presented. SE = Standard error.

This display includes all post-baseline visits with scheduled EORTC QLQ-C30 collection and at least 5 subjects with a non-missing score in one of the treatment arms.

Program Source: /opt/zfs001/prd/bms214671/stats/market/prog/figures

Program Name: rg-ef-pro-ebr1705.sas

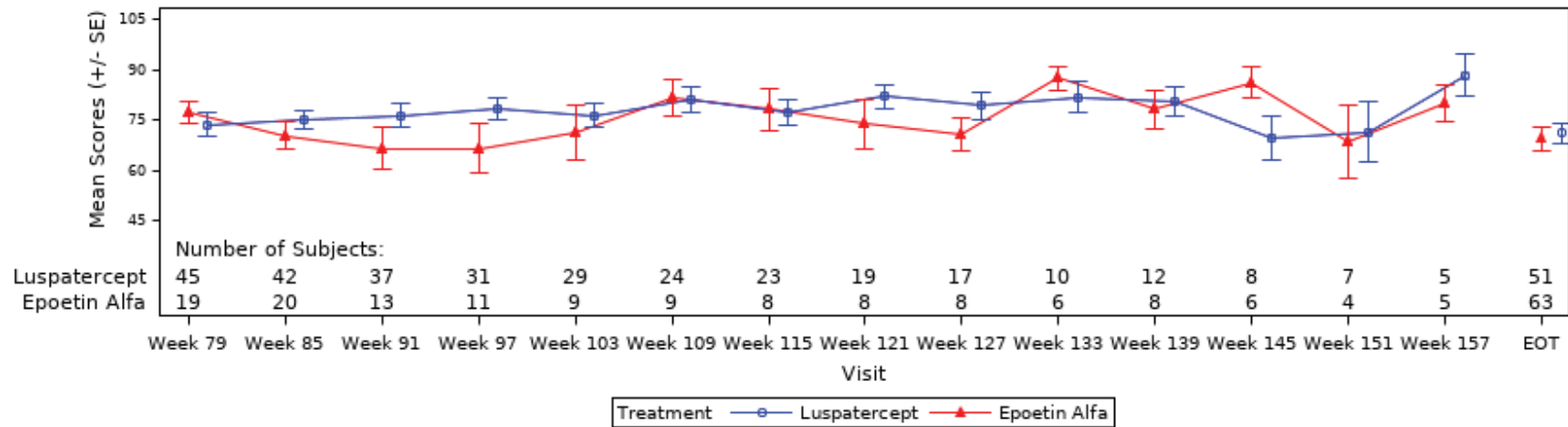
06DEC2023:10:40:18

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Protocol: ACE-536-MDS-002

Page 8 of 30

Figure 10.1:
Line Plot of Mean PRO Scores Over Time - EORTC QLQ-C30 - All Study Subjects - HRQoL Evaluable Population - EORTC QLQ-C30 Emotional Functioning



Cut-off date: 31-Mar-2023

Standardized scores are presented. SE = Standard error.

This display includes all post-baseline visits with scheduled EORTC QLQ-C30 collection and at least 5 subjects with a non-missing score in one of the treatment arms.

Program Source: /opt/zfs001/prd/bms214671/stats/market/prog/figures

Program Name: rg-ef-pro-ebr1705.sas

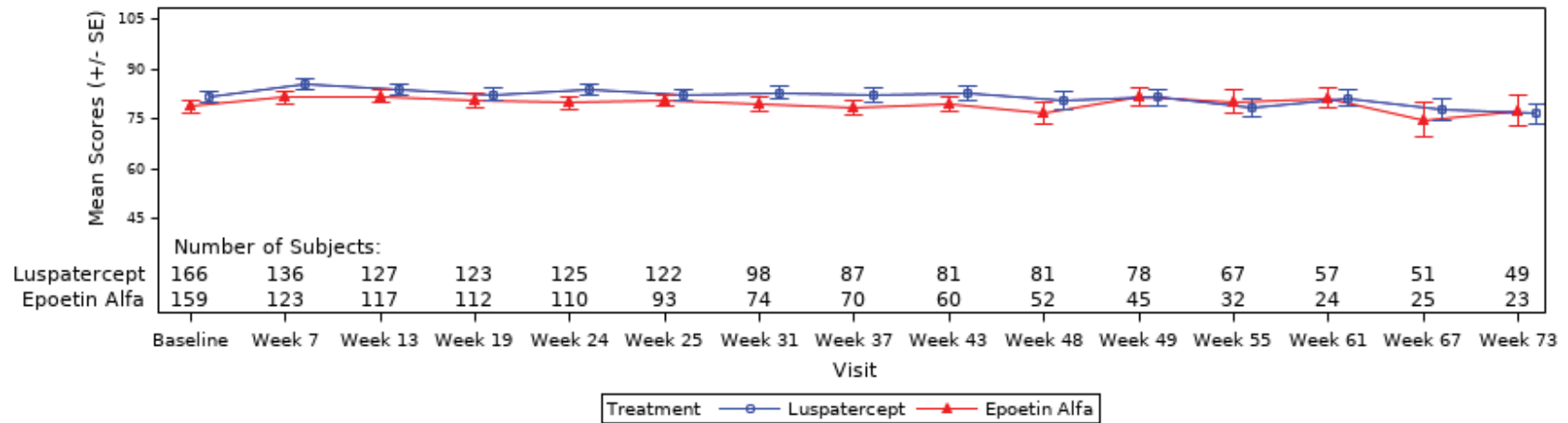
06DEC2023:10:40:18

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Protocol: ACE-536-MDS-002

Page 9 of 30

Figure 10.1:
Line Plot of Mean PRO Scores Over Time - EORTC QLQ-C30 - All Study Subjects - HRQoL Evaluable Population - EORTC QLQ-C30
Cognitive Functioning



Cut-off date: 31-Mar-2023

Standardized scores are presented. SE = Standard error.

This display includes all post-baseline visits with scheduled EORTC QLQ-C30 collection and at least 5 subjects with a non-missing score in one of the treatment arms.

Program Source: /opt/zfs001/prd/bms214671/stats/market/prog/figures

Program Name: rg-ef-pro-ebr1705.sas

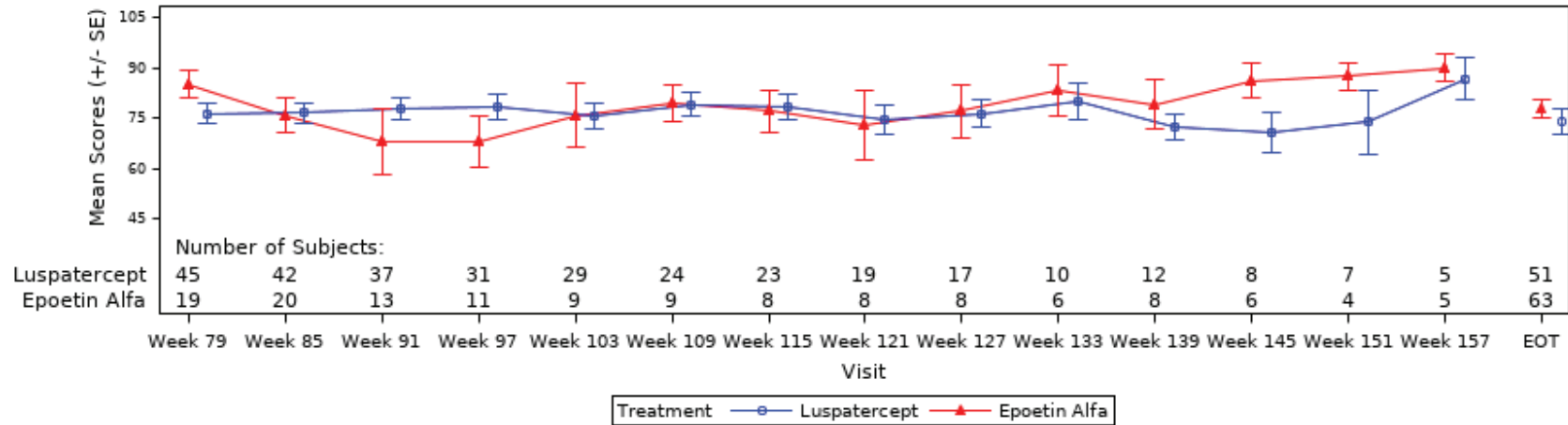
06DEC2023:10:40:18

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Protocol: ACE-536-MDS-002

Page 10 of 30

Figure 10.1:
Line Plot of Mean PRO Scores Over Time - EORTC QLQ-C30 - All Study Subjects - HRQoL Evaluable Population - EORTC QLQ-C30
Cognitive Functioning



Cut-off date: 31-Mar-2023

Standardized scores are presented. SE = Standard error.

This display includes all post-baseline visits with scheduled EORTC QLQ-C30 collection and at least 5 subjects with a non-missing score in one of the treatment arms.

Program Source: /opt/zfs001/prd/bms214671/stats/market/prog/figures

Program Name: rg-ef-pro-ebr1705.sas

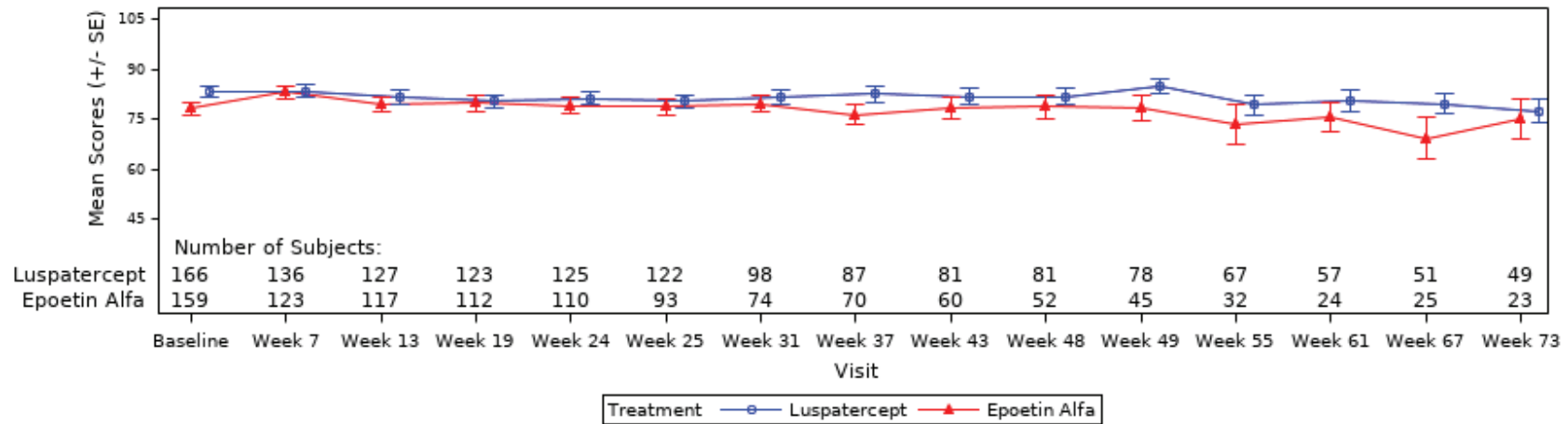
06DEC2023:10:40:18

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Protocol: ACE-536-MDS-002

Page 11 of 30

Figure 10.1:
Line Plot of Mean PRO Scores Over Time - EORTC QLQ-C30 - All Study Subjects - HRQoL Evaluable Population - EORTC QLQ-C30 Social Functioning



Cut-off date: 31-Mar-2023

Standardized scores are presented. SE = Standard error.

This display includes all post-baseline visits with scheduled EORTC QLQ-C30 collection and at least 5 subjects with a non-missing score in one of the treatment arms.

Program Source: /opt/zfs001/prd/bms214671/stats/market/prog/figures

Program Name: rg-ef-pro-ebr1705.sas

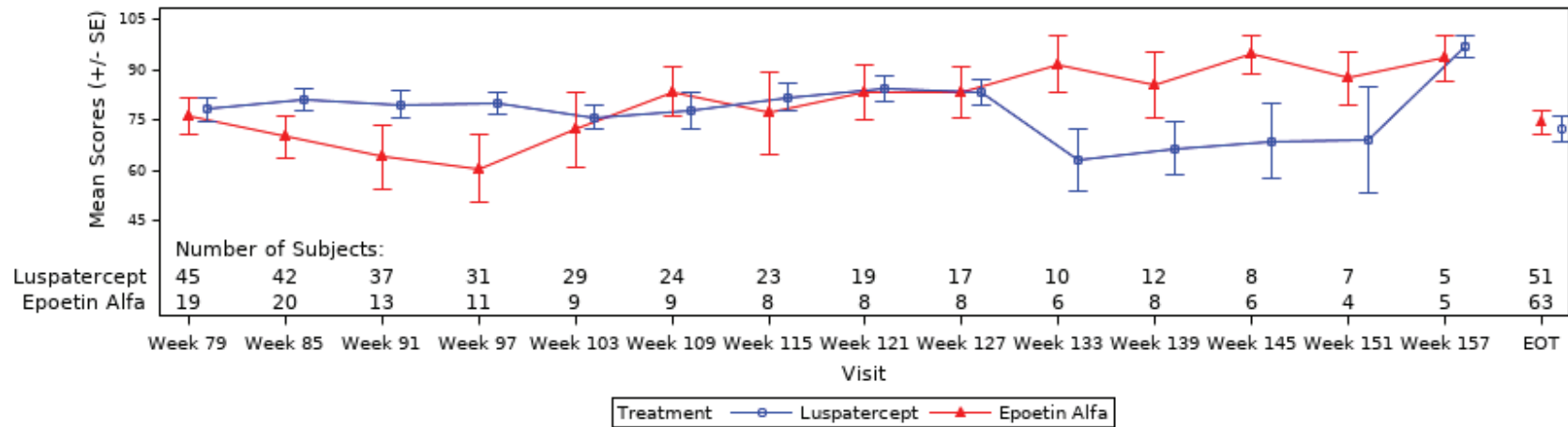
06DEC2023:10:40:18

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Protocol: ACE-536-MDS-002

Page 12 of 30

Figure 10.1:
Line Plot of Mean PRO Scores Over Time - EORTC QLQ-C30 - All Study Subjects - HRQoL Evaluable Population - EORTC QLQ-C30 Social Functioning



Cut-off date: 31-Mar-2023

Standardized scores are presented. SE = Standard error.

This display includes all post-baseline visits with scheduled EORTC QLQ-C30 collection and at least 5 subjects with a non-missing score in one of the treatment arms.

Program Source: /opt/zfs001/prd/bms214671/stats/market/prog/figures

Program Name: rg-ef-pro-ebr1705.sas

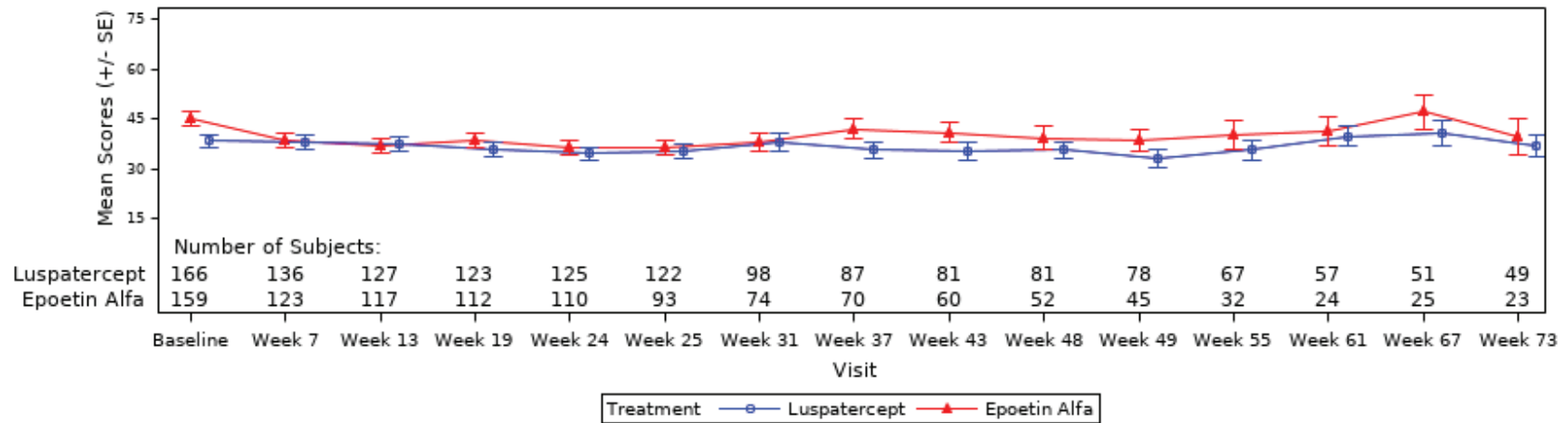
06DEC2023:10:40:18

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Protocol: ACE-536-MDS-002

Page 13 of 30

Figure 10.1:
Line Plot of Mean PRO Scores Over Time - EORTC QLQ-C30 - All Study Subjects - HRQoL Evaluable Population - EORTC QLQ-C30 Fatigue



Cut-off date: 31-Mar-2023

Standardized scores are presented. SE = Standard error.

This display includes all post-baseline visits with scheduled EORTC QLQ-C30 collection and at least 5 subjects with a non-missing score in one of the treatment arms.

Program Source: /opt/zfs001/prd/bms214671/stats/market/prog/figures

Program Name: rg-ef-pro-ebr1705.sas

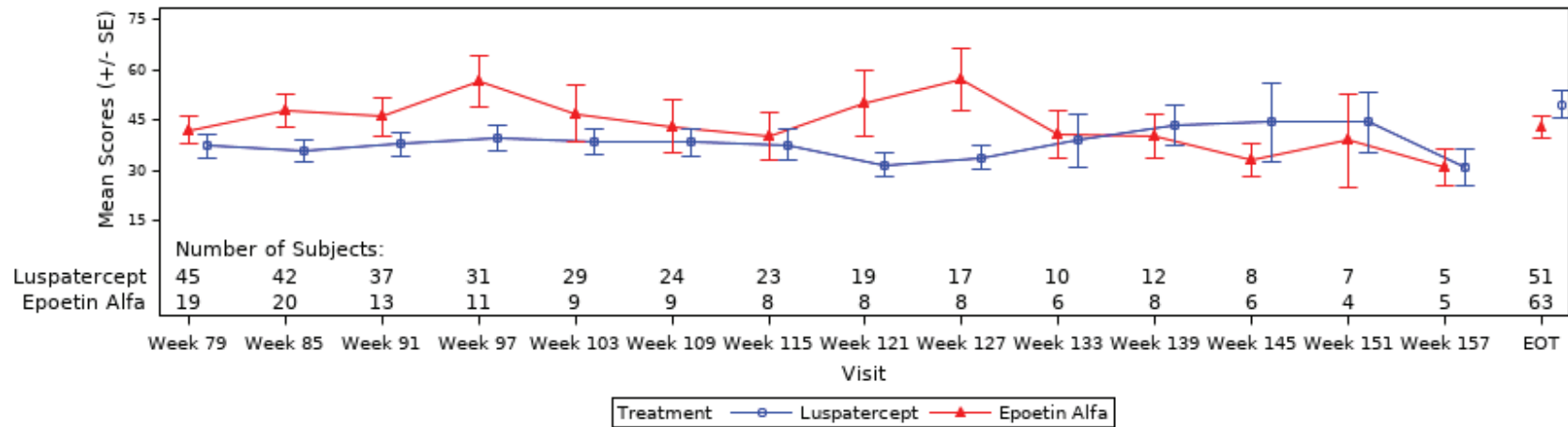
06DEC2023:10:40:18

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Protocol: ACE-536-MDS-002

Page 14 of 30

Figure 10.1:
Line Plot of Mean PRO Scores Over Time - EORTC QLQ-C30 - All Study Subjects - HRQoL Evaluable Population - EORTC QLQ-C30 Fatigue



Cut-off date: 31-Mar-2023

Standardized scores are presented. SE = Standard error.

This display includes all post-baseline visits with scheduled EORTC QLQ-C30 collection and at least 5 subjects with a non-missing score in one of the treatment arms.

Program Source: /opt/zfs001/prd/bms214671/stats/market/prog/figures

Program Name: rg-ef-pro-ebr1705.sas

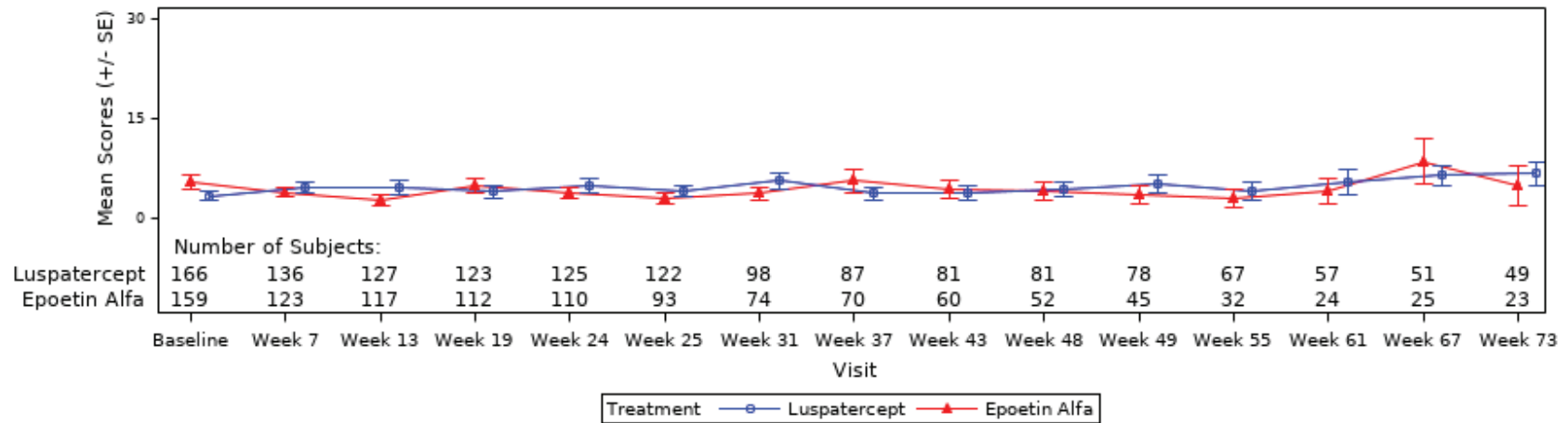
06DEC2023:10:40:18

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Protocol: ACE-536-MDS-002

Page 15 of 30

Figure 10.1:
Line Plot of Mean PRO Scores Over Time - EORTC QLQ-C30 - All Study Subjects - HRQoL Evaluable Population - EORTC QLQ-C30
Nausea and Vomiting



Cut-off date: 31-Mar-2023

Standardized scores are presented. SE = Standard error.

This display includes all post-baseline visits with scheduled EORTC QLQ-C30 collection and at least 5 subjects with a non-missing score in one of the treatment arms.

Program Source: /opt/zfs001/prd/bms214671/stats/market/prog/figures

Program Name: rg-ef-pro-ebr1705.sas

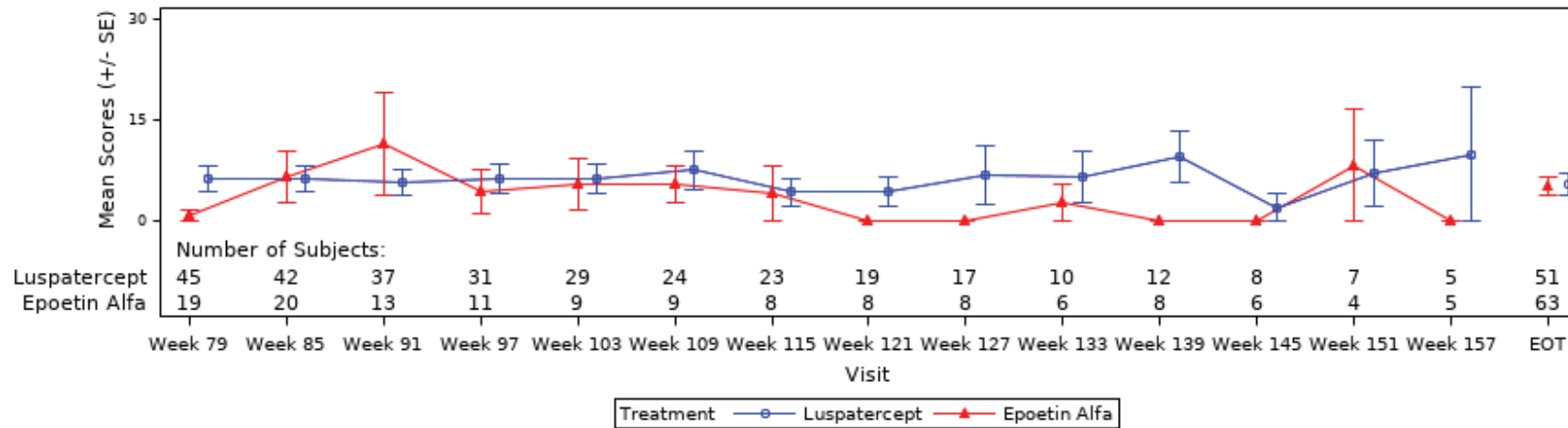
06DEC2023:10:40:18

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Protocol: ACE-536-MDS-002

Page 16 of 30

Figure 10.1:
Line Plot of Mean PRO Scores Over Time - EORTC QLQ-C30 - All Study Subjects - HRQoL Evaluable Population - EORTC QLQ-C30 Nausea and Vomiting



Cut-off date: 31-Mar-2023

Standardized scores are presented. SE = Standard error.

This display includes all post-baseline visits with scheduled EORTC QLQ-C30 collection and at least 5 subjects with a non-missing score in one of the treatment arms.

Program Source: /opt/zfs001/prd/bms214671/stats/market/prog/figures

Program Name: rg-ef-pro-ebr1705.sas

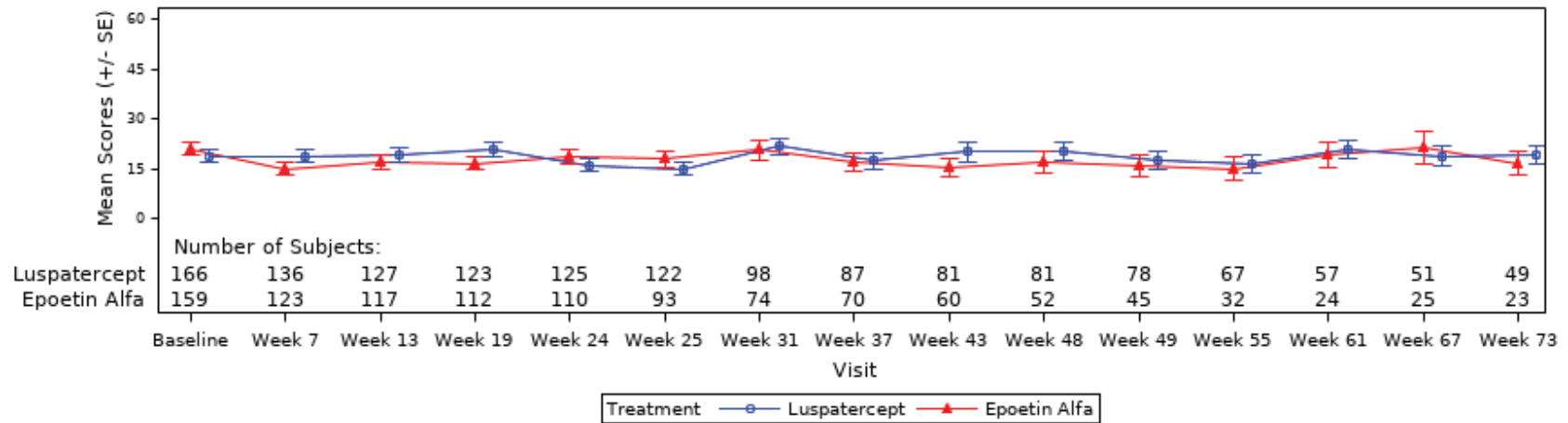
06DEC2023:10:40:18

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Protocol: ACE-536-MDS-002

Page 17 of 30

Figure 10.1:
Line Plot of Mean PRO Scores Over Time - EORTC QLQ-C30 - All Study Subjects - HRQoL Evaluable Population - EORTC QLQ-C30 Pain



Cut-off date: 31-Mar-2023

Standardized scores are presented. SE = Standard error.

This display includes all post-baseline visits with scheduled EORTC QLQ-C30 collection and at least 5 subjects with a non-missing score in one of the treatment arms.

Program Source: /opt/zfs001/prd/bms214671/stats/market/prog/figures

Program Name: rg-ef-pro-ebr1705.sas

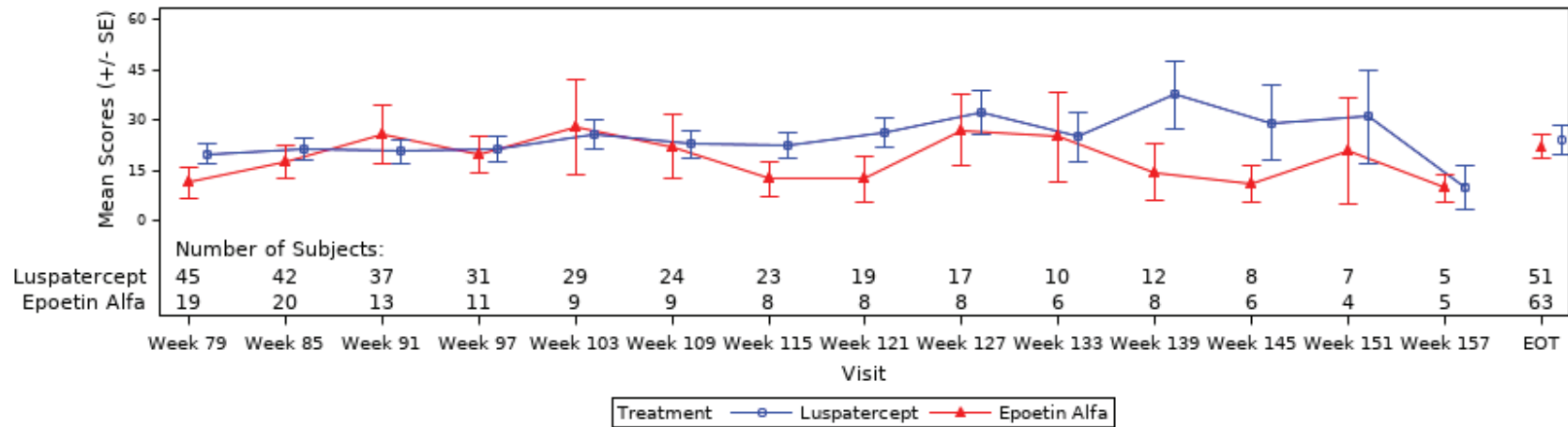
06DEC2023:10:40:18

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Protocol: ACE-536-MDS-002

Page 18 of 30

Figure 10.1:
Line Plot of Mean PRO Scores Over Time - EORTC QLQ-C30 - All Study Subjects - HRQoL Evaluable Population - EORTC QLQ-C30 Pain



Cut-off date: 31-Mar-2023

Standardized scores are presented. SE = Standard error.

This display includes all post-baseline visits with scheduled EORTC QLQ-C30 collection and at least 5 subjects with a non-missing score in one of the treatment arms.

Program Source: /opt/zfs001/prd/bms214671/stats/market/prog/figures

Program Name: rg-ef-pro-ebr1705.sas

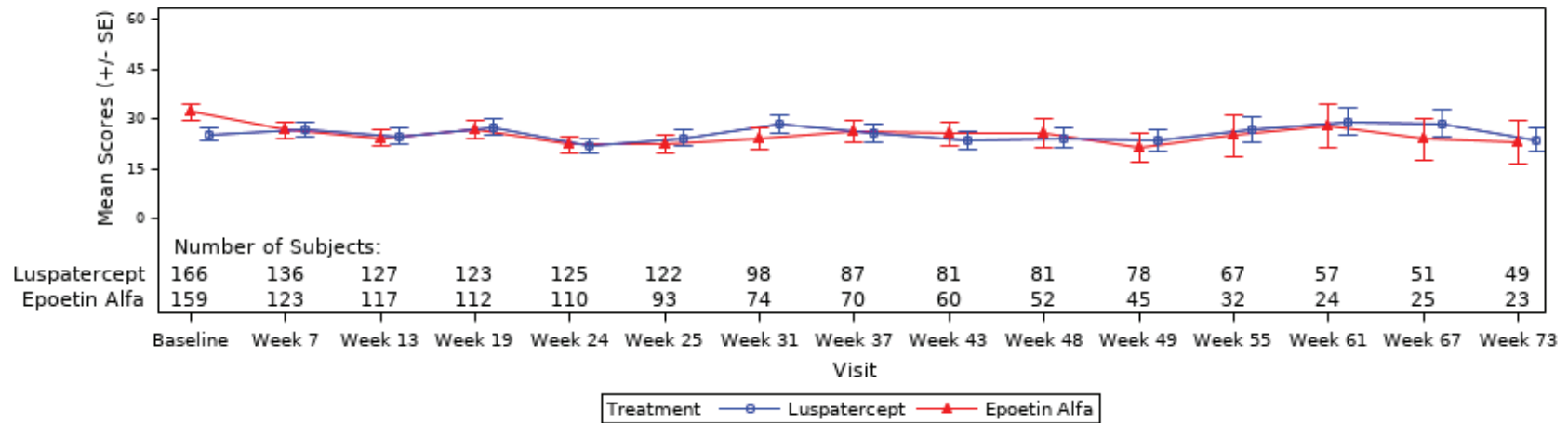
06DEC2023:10:40:18

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Protocol: ACE-536-MDS-002

Page 19 of 30

Figure 10.1:
Line Plot of Mean PRO Scores Over Time - EORTC QLQ-C30 - All Study Subjects - HRQoL Evaluable Population - EORTC QLQ-C30
Dyspnea



Cut-off date: 31-Mar-2023

Standardized scores are presented. SE = Standard error.

This display includes all post-baseline visits with scheduled EORTC QLQ-C30 collection and at least 5 subjects with a non-missing score in one of the treatment arms.

Program Source: /opt/zfs001/prd/bms214671/stats/market/prog/figures

Program Name: rg-ef-pro-ebr1705.sas

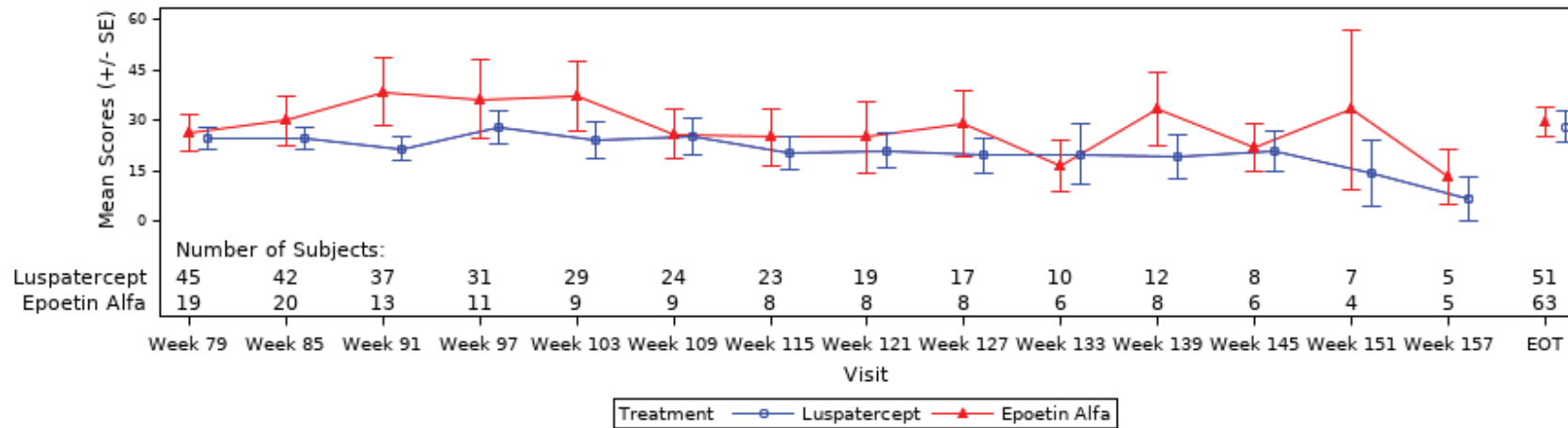
06DEC2023:10:40:18

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Protocol: ACE-536-MDS-002

Page 20 of 30

Figure 10.1:
Line Plot of Mean PRO Scores Over Time - EORTC QLQ-C30 - All Study Subjects - HRQoL Evaluable Population - EORTC QLQ-C30
Dyspnea



Cut-off date: 31-Mar-2023

Standardized scores are presented. SE = Standard error.

This display includes all post-baseline visits with scheduled EORTC QLQ-C30 collection and at least 5 subjects with a non-missing score in one of the treatment arms.

Program Source: /opt/zfs001/prd/bms214671/stats/market/prog/figures

Program Name: rg-ef-pro-ebr1705.sas

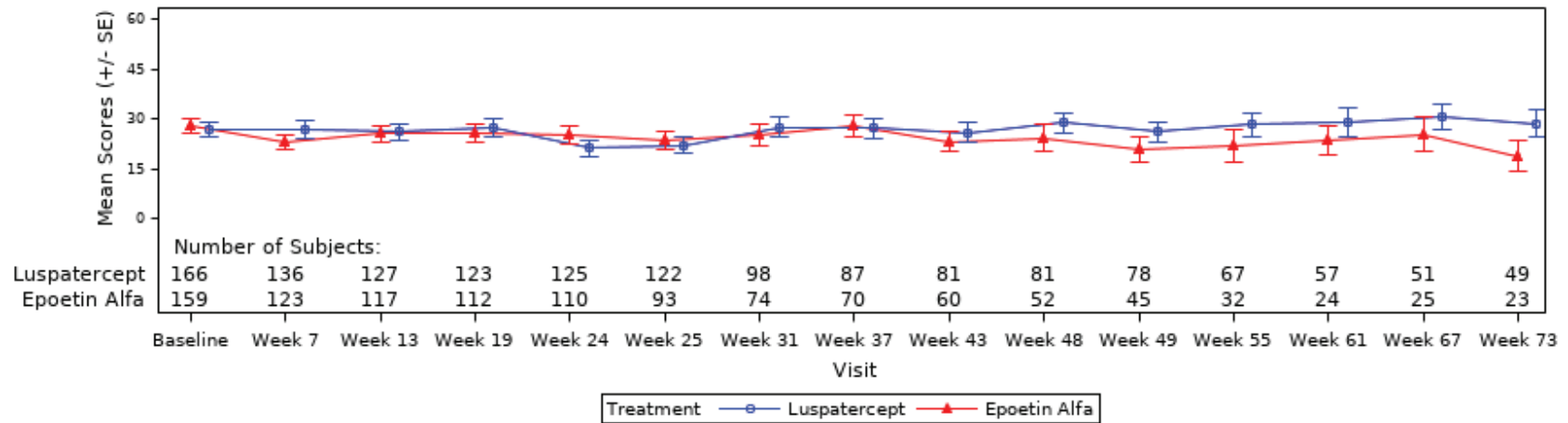
06DEC2023:10:40:18

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Protocol: ACE-536-MDS-002

Page 21 of 30

Figure 10.1:
Line Plot of Mean PRO Scores Over Time - EORTC QLQ-C30 - All Study Subjects - HRoQL Evaluable Population - EORTC QLQ-C30
Insomnia



Cut-off date: 31-Mar-2023

Standardized scores are presented. SE = Standard error.

This display includes all post-baseline visits with scheduled EORTC QLQ-C30 collection and at least 5 subjects with a non-missing score in one of the treatment arms.

Program Source: /opt/zfs001/prd/bms214671/stats/market/prog/figures

Program Name: rg-ef-pro-ebr1705.sas

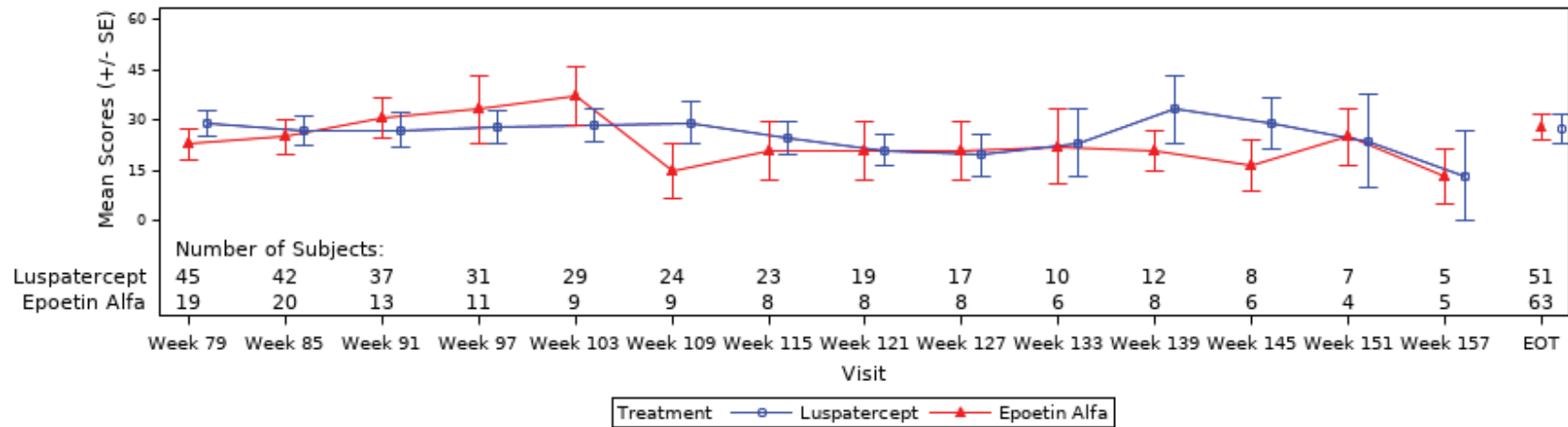
06DEC2023:10:40:18

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Protocol: ACE-536-MDS-002

Page 22 of 30

Figure 10.1:
Line Plot of Mean PRO Scores Over Time - EORTC QLQ-C30 - All Study Subjects - HRQoL Evaluable Population - EORTC QLQ-C30
Insomnia



Cut-off date: 31-Mar-2023

Standardized scores are presented. SE = Standard error.

This display includes all post-baseline visits with scheduled EORTC QLQ-C30 collection and at least 5 subjects with a non-missing score in one of the treatment arms.

Program Source: /opt/zfs001/prd/bms214671/stats/market/prog/figures

Program Name: rg-ef-pro-ebr1705.sas

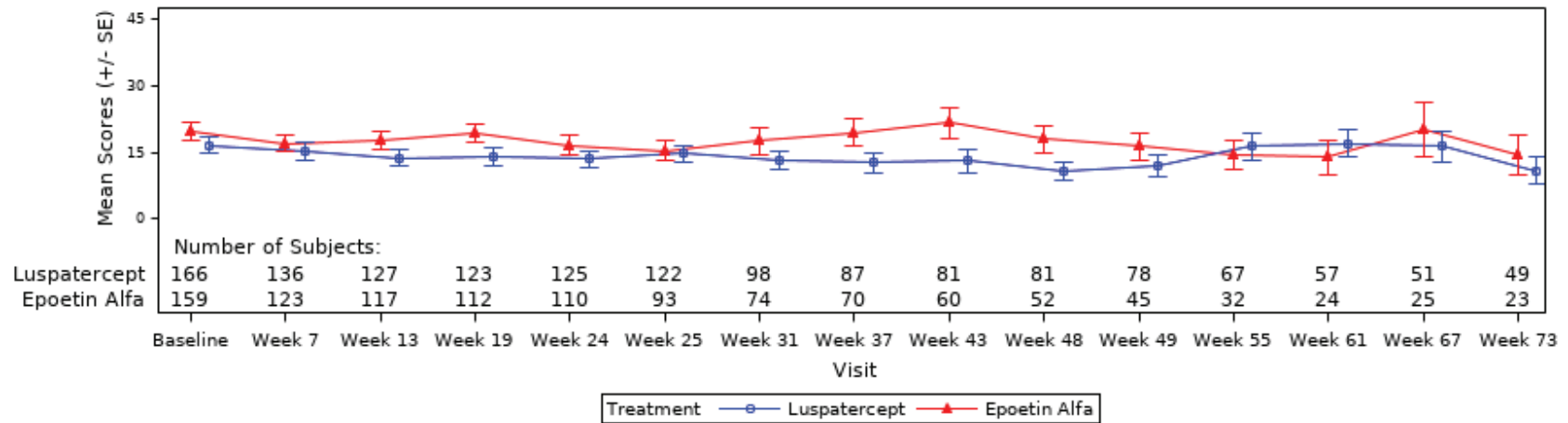
06DEC2023:10:40:18

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Protocol: ACE-536-MDS-002

Page 23 of 30

Figure 10.1:
Line Plot of Mean PRO Scores Over Time - EORTC QLQ-C30 - All Study Subjects - HRQoL Evaluable Population - EORTC QLQ-C30
Appetite Loss



Cut-off date: 31-Mar-2023

Standardized scores are presented. SE = Standard error.

This display includes all post-baseline visits with scheduled EORTC QLQ-C30 collection and at least 5 subjects with a non-missing score in one of the treatment arms.

Program Source: /opt/zfs001/prd/bms214671/stats/market/prog/figures

Program Name: rg-ef-pro-ebr1705.sas

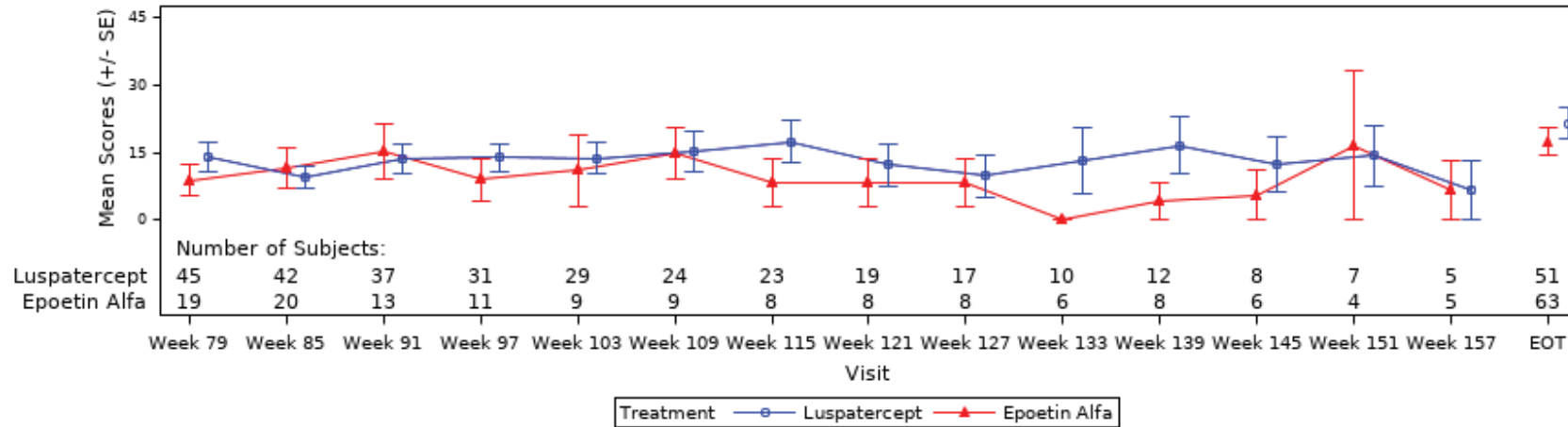
06DEC2023:10:40:18

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Protocol: ACE-536-MDS-002

Page 24 of 30

Figure 10.1:
Line Plot of Mean PRO Scores Over Time - EORTC QLQ-C30 - All Study Subjects - HRQoL Evaluable Population - EORTC QLQ-C30
Appetite Loss



Cut-off date: 31-Mar-2023

Standardized scores are presented. SE = Standard error.

This display includes all post-baseline visits with scheduled EORTC QLQ-C30 collection and at least 5 subjects with a non-missing score in one of the treatment arms.

Program Source: /opt/zfs001/prd/bms214671/stats/market/prog/figures

Program Name: rg-ef-pro-ebr1705.sas

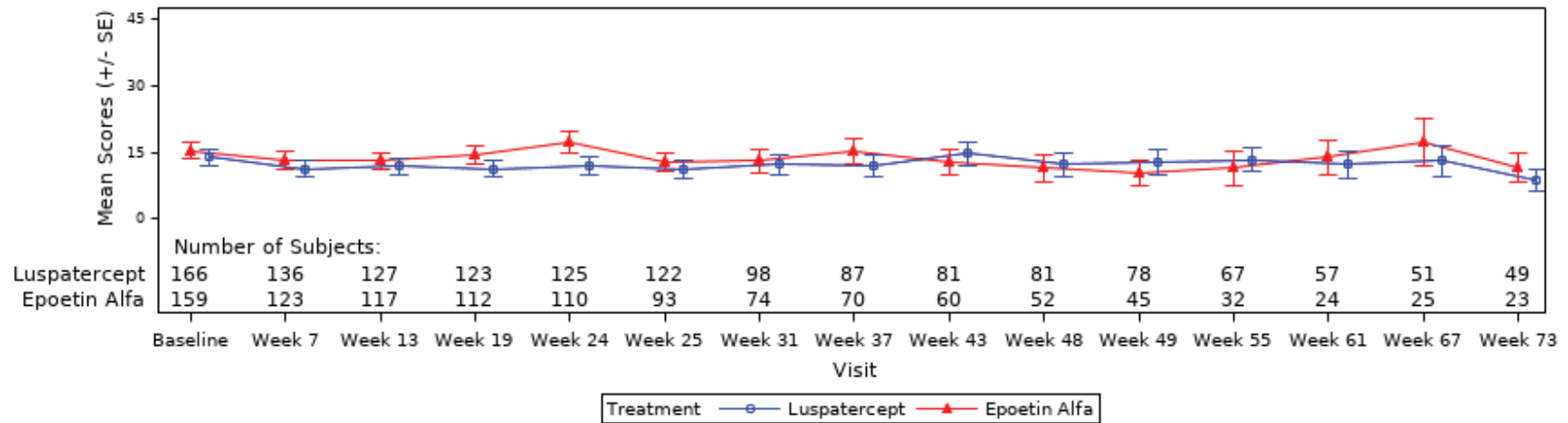
06DEC2023:10:40:18

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Protocol: ACE-536-MDS-002

Page 25 of 30

Figure 10.1:
Line Plot of Mean PRO Scores Over Time - EORTC QLQ-C30 - All Study Subjects - HRQoL Evaluable Population - EORTC QLQ-C30 Constipation



Cut-off date: 31-Mar-2023

Standardized scores are presented. SE = Standard error.

This display includes all post-baseline visits with scheduled EORTC QLQ-C30 collection and at least 5 subjects with a non-missing score in one of the treatment arms.

Program Source: /opt/zfs001/prd/bms214671/stats/market/prog/figures

Program Name: rg-ef-pro-ebr1705.sas

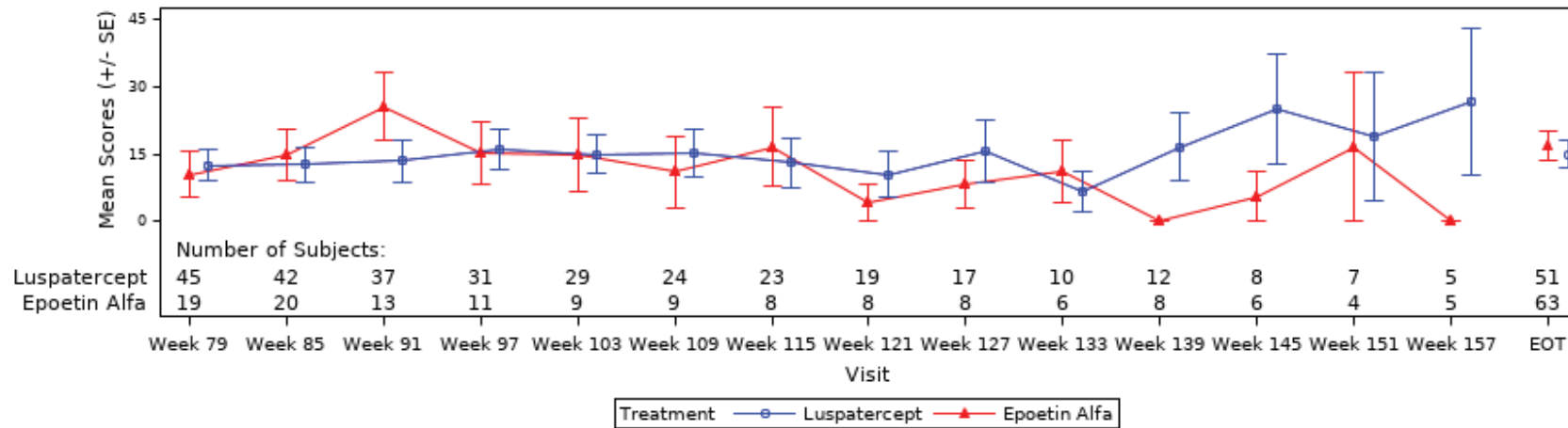
06DEC2023:10:40:18

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Protocol: ACE-536-MDS-002

Page 26 of 30

Figure 10.1:
Line Plot of Mean PRO Scores Over Time - EORTC QLQ-C30 - All Study Subjects - HRQoL Evaluable Population - EORTC QLQ-C30 Constipation



Cut-off date: 31-Mar-2023

Standardized scores are presented. SE = Standard error.

This display includes all post-baseline visits with scheduled EORTC QLQ-C30 collection and at least 5 subjects with a non-missing score in one of the treatment arms.

Program Source: /opt/zfs001/prd/bms214671/stats/market/prog/figures

Program Name: rg-ef-pro-ebr1705.sas

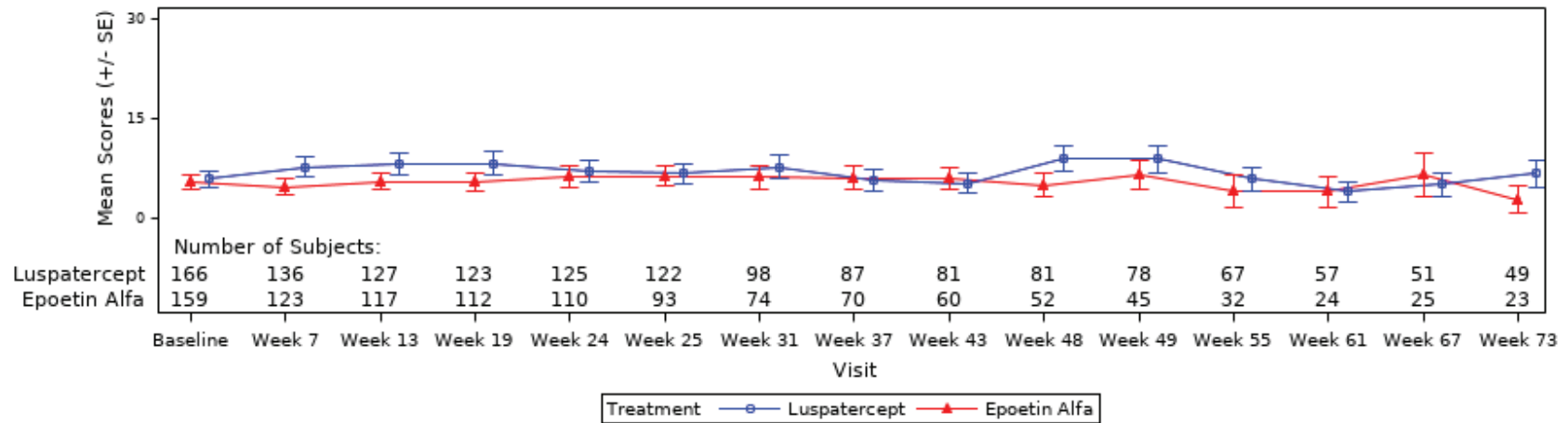
06DEC2023:10:40:18

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Protocol: ACE-536-MDS-002

Page 27 of 30

Figure 10.1:
Line Plot of Mean PRO Scores Over Time - EORTC QLQ-C30 - All Study Subjects - HRQoL Evaluable Population - EORTC QLQ-C30 Diarrhea



Cut-off date: 31-Mar-2023

Standardized scores are presented. SE = Standard error.

This display includes all post-baseline visits with scheduled EORTC QLQ-C30 collection and at least 5 subjects with a non-missing score in one of the treatment arms.

Program Source: /opt/zfs001/prd/bms214671/stats/market/prog/figures

Program Name: rg-ef-pro-ebr1705.sas

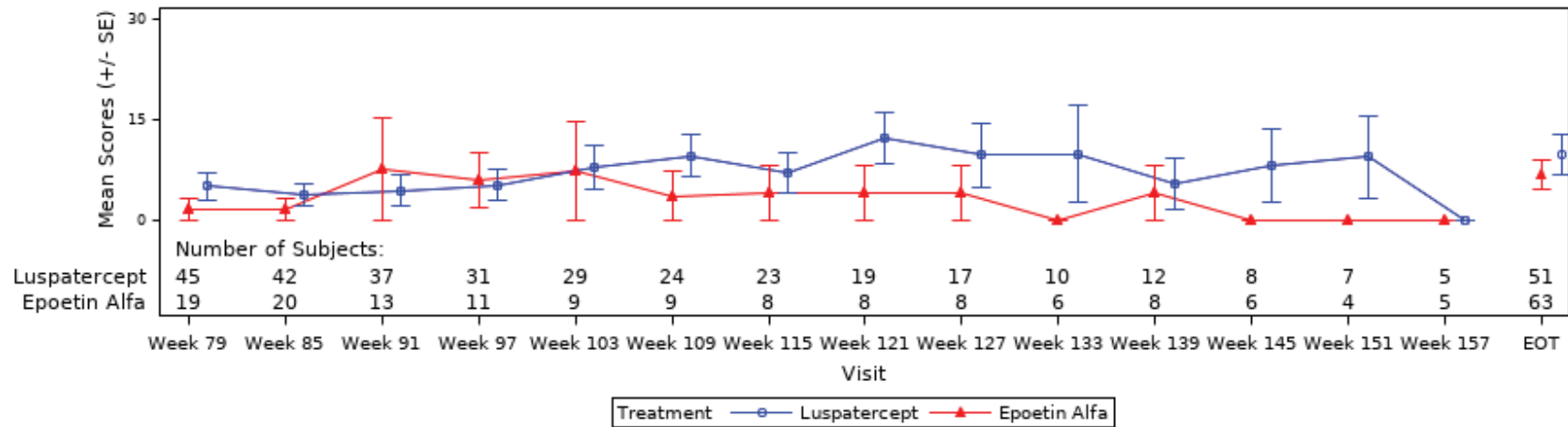
06DEC2023:10:40:18

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Protocol: ACE-536-MDS-002

Page 28 of 30

Figure 10.1:
Line Plot of Mean PRO Scores Over Time - EORTC QLQ-C30 - All Study Subjects - HRQoL Evaluable Population - EORTC QLQ-C30 Diarrhea



Cut-off date: 31-Mar-2023

Standardized scores are presented. SE = Standard error.

This display includes all post-baseline visits with scheduled EORTC QLQ-C30 collection and at least 5 subjects with a non-missing score in one of the treatment arms.

Program Source: /opt/zfs001/prd/bms214671/stats/market/prog/figures

Program Name: rg-ef-pro-ebr1705.sas

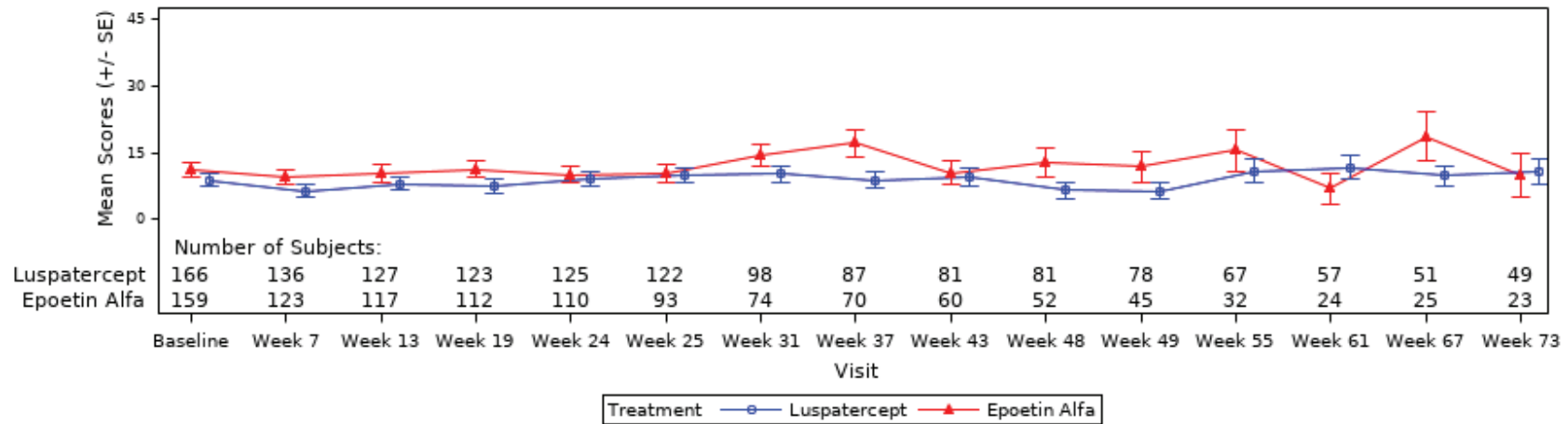
06DEC2023:10:40:18

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Protocol: ACE-536-MDS-002

Page 29 of 30

Figure 10.1:
Line Plot of Mean PRO Scores Over Time - EORTC QLQ-C30 - All Study Subjects - HRQoL Evaluable Population - EORTC QLQ-C30 Financial Difficulties



Cut-off date: 31-Mar-2023

Standardized scores are presented. SE = Standard error.

This display includes all post-baseline visits with scheduled EORTC QLQ-C30 collection and at least 5 subjects with a non-missing score in one of the treatment arms.

Program Source: /opt/zfs001/prd/bms214671/stats/market/prog/figures

Program Name: rg-ef-pro-ebr1705.sas

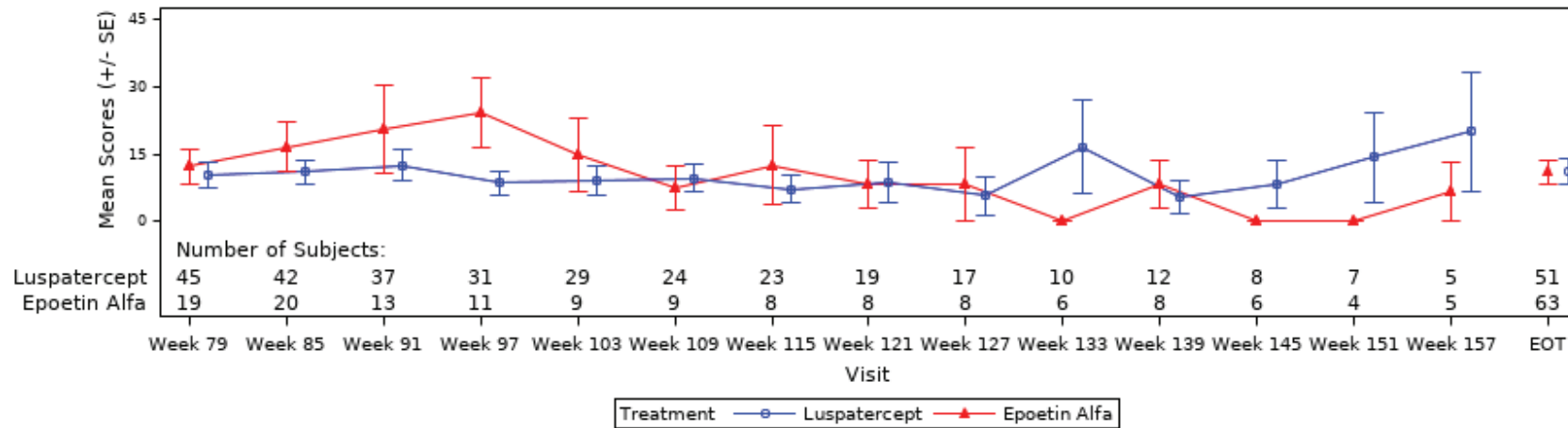
06DEC2023:10:40:18

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Protocol: ACE-536-MDS-002

Page 30 of 30

Figure 10.1:
Line Plot of Mean PRO Scores Over Time - EORTC QLQ-C30 - All Study Subjects - HRQoL Evaluable Population - EORTC QLQ-C30 Financial Difficulties



Cut-off date: 31-Mar-2023

Standardized scores are presented. SE = Standard error.

This display includes all post-baseline visits with scheduled EORTC QLQ-C30 collection and at least 5 subjects with a non-missing score in one of the treatment arms.

Program Source: /opt/zfs001/prd/bms214671/stats/market/prog/figures

Program Name: rg-ef-pro-ebr1705.sas

06DEC2023:10:40:18

Protocol: ACE-536-MDS-002

Page 1 of 6

Table 56.2
 FACT-AnScales: Available Data Rate and Completion Rate by Visit
 With the Numerators Based on the Availability of Non-Missing Scores for Analysis
 All Study Subjects
 ITT Population

Parameter	Available Data Rate			Completion Rate		
	Luspatercept	Epoetin Alfa	Total	Luspatercept	Epoetin Alfa	Total
BASELINE	173/182 (95.1%)	173/181 (95.6%)	346/363 (95.3%)	173/182 (95.1%)	173/181 (95.6%)	346/363 (95.3%)
W2D1	121/182 (66.5%)	140/181 (77.3%)	261/363 (71.9%)	121/173 (69.9%)	140/178 (78.7%)	261/351 (74.4%)
W3D1	125/182 (68.7%)	136/181 (75.1%)	261/363 (71.9%)	125/173 (72.3%)	136/175 (77.7%)	261/348 (75.0%)
W4D1	165/182 (90.7%)	137/181 (75.7%)	302/363 (83.2%)	165/180 (91.7%)	137/173 (79.2%)	302/353 (85.6%)
W7D1	148/182 (81.3%)	139/181 (76.8%)	287/363 (79.1%)	148/179 (82.7%)	139/165 (84.2%)	287/344 (83.4%)
W10D1	142/182 (78.0%)	132/181 (72.9%)	274/363 (75.5%)	142/175 (81.1%)	132/160 (82.5%)	274/335 (81.8%)
W13D1	143/182 (78.6%)	127/181 (70.2%)	270/363 (74.4%)	143/171 (83.6%)	127/156 (81.4%)	270/327 (82.6%)
W16D1	137/182 (75.3%)	135/181 (74.6%)	272/363 (74.9%)	137/168 (81.5%)	135/155 (87.1%)	272/323 (84.2%)
W19D1	134/182 (73.6%)	123/181 (68.0%)	257/363 (70.8%)	134/160 (83.8%)	123/151 (81.5%)	257/311 (82.6%)
W22D1	129/182 (70.9%)	114/181 (63.0%)	243/363 (66.9%)	129/158 (81.6%)	114/141 (80.9%)	243/299 (81.3%)
D169	142/182 (78.0%)	126/181 (69.6%)	268/363 (73.8%)	142/165 (86.1%)	126/143 (88.1%)	268/308 (87.0%)
W25D1	127/182 (69.8%)	104/181 (57.5%)	231/363 (63.6%)	127/153 (83.0%)	104/131 (79.4%)	231/284 (81.3%)
W28D1	118/182 (64.8%)	87/181 (48.1%)	205/363 (56.5%)	118/142 (83.1%)	87/104 (83.7%)	205/246 (83.3%)

Cut-off date: 31-Mar-2023

For both rates, the numerator for a given scheduled visit, is the number of subjects per treatment arm with a non-missing score for at least one summary scale / subscale / domain at that visit.

For the available data rate, the denominators for all scheduled visits are fixed, which is the ITT population.

For the completion rate, the denominators for a given scheduled visit are based on the number of subjects eligible for assessment at that visit per treatment arm.

Program Source: /projects/bms214671/stats/market/mamds002_202305/prog/tables/rt-ef-ittallsubjdr-cr-ibr1705.sas

28JAN2024:22:57:49

Protocol: ACE-536-MDS-002

Page 2 of 6

Table 56.2
 FACT-AnScales: Available Data Rate and Completion Rate by Visit
 With the Numerators Based on the Availability of Non-Missing Scores for Analysis
 All Study Subjects
 ITT Population

Parameter	Available Data Rate			Completion Rate		
	Luspatercept	Epoetin Alfa	Total	Luspatercept	Epoetin Alfa	Total
W31D1	106/182 (58.2%)	81/181 (44.8%)	187/363 (51.5%)	106/129 (82.2%)	81/ 95 (85.3%)	187/224 (83.5%)
W34D1	95/182 (52.2%)	72/181 (39.8%)	167/363 (46.0%)	95/119 (79.8%)	72/ 89 (80.9%)	167/208 (80.3%)
W37D1	91/182 (50.0%)	74/181 (40.9%)	165/363 (45.5%)	91/114 (79.8%)	74/ 82 (90.2%)	165/196 (84.2%)
W40D1	88/182 (48.4%)	68/181 (37.6%)	156/363 (43.0%)	88/107 (82.2%)	68/ 78 (87.2%)	156/185 (84.3%)
W43D1	86/182 (47.3%)	66/181 (36.5%)	152/363 (41.9%)	86/101 (85.1%)	66/ 76 (86.8%)	152/177 (85.9%)
W46D1	86/182 (47.3%)	57/181 (31.5%)	143/363 (39.4%)	86/ 98 (87.8%)	57/ 71 (80.3%)	143/169 (84.6%)
D337	87/182 (47.8%)	65/181 (35.9%)	152/363 (41.9%)	87/102 (85.3%)	65/ 76 (85.5%)	152/178 (85.4%)
W49D1	80/182 (44.0%)	53/181 (29.3%)	133/363 (36.6%)	80/ 94 (85.1%)	53/ 64 (82.8%)	133/158 (84.2%)
W52D1	69/182 (37.9%)	45/181 (24.9%)	114/363 (31.4%)	69/ 86 (80.2%)	45/ 54 (83.3%)	114/140 (81.4%)
W55D1	69/182 (37.9%)	36/181 (19.9%)	105/363 (28.9%)	69/ 82 (84.1%)	36/ 51 (70.6%)	105/133 (78.9%)
W58D1	68/182 (37.4%)	32/181 (17.7%)	100/363 (27.5%)	68/ 76 (89.5%)	32/ 44 (72.7%)	100/120 (83.3%)
W61D1	60/182 (33.0%)	27/181 (14.9%)	87/363 (24.0%)	60/ 72 (83.3%)	27/ 40 (67.5%)	87/112 (77.7%)
W64D1	57/182 (31.3%)	32/181 (17.7%)	89/363 (24.5%)	57/ 67 (85.1%)	32/ 39 (82.1%)	89/106 (84.0%)

Cut-off date: 31-Mar-2023

For both rates, the numerator for a given scheduled visit, is the number of subjects per treatment arm with a non-missing score for at least one summary scale / subscale / domain at that visit.

For the available data rate, the denominators for all scheduled visits are fixed, which is the ITT population.

For the completion rate, the denominators for a given scheduled visit are based on the number of subjects eligible for assessment at that visit per treatment arm.

Program Source: /projects/bms214671/stats/market/mamds002_202305/prog/tables/rt-ef-ittallsubjdr-cr-ebr1705.sas

28JAN2024:22:57:49

Protocol: ACE-536-MDS-002

Page 3 of 6

Table 56.2
 FACT-AnScales: Available Data Rate and Completion Rate by Visit
 With the Numerators Based on the Availability of Non-Missing Scores for Analysis
 All Study Subjects
 ITT Population

Parameter	Available Data Rate			Completion Rate		
	Luspatercept	Epoetin Alfa	Total	Luspatercept	Epoetin Alfa	Total
W67D1	55/182 (30.2%)	28/181 (15.5%)	83/363 (22.9%)	55/ 64 (85.9%)	28/ 37 (75.7%)	83/101 (82.2%)
W70D1	53/182 (29.1%)	27/181 (14.9%)	80/363 (22.0%)	53/ 61 (86.9%)	27/ 36 (75.0%)	80/ 97 (82.5%)
W73D1	54/182 (29.7%)	27/181 (14.9%)	81/363 (22.3%)	54/ 60 (90.0%)	27/ 33 (81.8%)	81/ 93 (87.1%)
W76D1	48/182 (26.4%)	22/181 (12.2%)	70/363 (19.3%)	48/ 55 (87.3%)	22/ 29 (75.9%)	70/ 84 (83.3%)
W79D1	49/182 (26.9%)	22/181 (12.2%)	71/363 (19.6%)	49/ 53 (92.5%)	22/ 29 (75.9%)	71/ 82 (86.6%)
W82D1	47/182 (25.8%)	20/181 (11.0%)	67/363 (18.5%)	47/ 52 (90.4%)	20/ 27 (74.1%)	67/ 79 (84.8%)
W85D1	46/182 (25.3%)	24/181 (13.3%)	70/363 (19.3%)	46/ 50 (92.0%)	24/ 27 (88.9%)	70/ 77 (90.9%)
W88D1	39/182 (21.4%)	21/181 (11.6%)	60/363 (16.5%)	39/ 44 (88.6%)	21/ 26 (80.8%)	60/ 70 (85.7%)
W91D1	38/182 (20.9%)	17/181 (9.4%)	55/363 (15.2%)	38/ 42 (90.5%)	17/ 26 (65.4%)	55/ 68 (80.9%)
W94D1	33/182 (18.1%)	17/181 (9.4%)	50/363 (13.8%)	33/ 39 (84.6%)	17/ 22 (77.3%)	50/ 61 (82.0%)
W97D1	31/182 (17.0%)	14/181 (7.7%)	45/363 (12.4%)	31/ 38 (81.6%)	14/ 19 (73.7%)	45/ 57 (78.9%)
W100D1	29/182 (15.9%)	13/181 (7.2%)	42/363 (11.6%)	29/ 37 (78.4%)	13/ 16 (81.3%)	42/ 53 (79.2%)
W103D1	30/182 (16.5%)	12/181 (6.6%)	42/363 (11.6%)	30/ 33 (90.9%)	12/ 15 (80.0%)	42/ 48 (87.5%)

Cut-off date: 31-Mar-2023

For both rates, the numerator for a given scheduled visit, is the number of subjects per treatment arm with a non-missing score for at least one summary scale / subscale / domain at that visit.

For the available data rate, the denominators for all scheduled visits are fixed, which is the ITT population.

For the completion rate, the denominators for a given scheduled visit are based on the number of subjects eligible for assessment at that visit per treatment arm.

Program Source: /projects/bms214671/stats/market/mamds002_202305/prog/tables/rt-ef-ittallsubjdr-cr-ebr1705.sas

28JAN2024:22:57:49

Protocol: ACE-536-MDS-002

Page 4 of 6

Table 56.2
 FACT-AnScales: Available Data Rate and Completion Rate by Visit
 With the Numerators Based on the Availability of Non-Missing Scores for Analysis
 All Study Subjects
 ITT Population

Parameter	Available Data Rate			Completion Rate		
	Luspatercept	Epoetin Alfa	Total	Luspatercept	Epoetin Alfa	Total
W106D1	29/182 (15.9%)	14/181 (7.7%)	43/363 (11.8%)	29/ 33 (87.9%)	14/ 14 (100.0%)	43/ 47 (91.5%)
W109D1	26/182 (14.3%)	11/181 (6.1%)	37/363 (10.2%)	26/ 32 (81.3%)	11/ 13 (84.6%)	37/ 45 (82.2%)
W112D1	27/182 (14.8%)	10/181 (5.5%)	37/363 (10.2%)	27/ 30 (90.0%)	10/ 12 (83.3%)	37/ 42 (88.1%)
W115D1	24/182 (13.2%)	10/181 (5.5%)	34/363 (9.4%)	24/ 28 (85.7%)	10/ 12 (83.3%)	34/ 40 (85.0%)
W118D1	24/182 (13.2%)	10/181 (5.5%)	34/363 (9.4%)	24/ 26 (92.3%)	10/ 11 (90.9%)	34/ 37 (91.9%)
W121D1	20/182 (11.0%)	9/181 (5.0%)	29/363 (8.0%)	20/ 24 (83.3%)	9/ 11 (81.8%)	29/ 35 (82.9%)
W124D1	18/182 (9.9%)	8/181 (4.4%)	26/363 (7.2%)	18/ 22 (81.8%)	8/ 11 (72.7%)	26/ 33 (78.8%)
W127D1	18/182 (9.9%)	8/181 (4.4%)	26/363 (7.2%)	18/ 21 (85.7%)	8/ 11 (72.7%)	26/ 32 (81.3%)
W130D1	16/182 (8.8%)	8/181 (4.4%)	24/363 (6.6%)	16/ 18 (88.9%)	8/ 11 (72.7%)	24/ 29 (82.8%)
W133D1	11/182 (6.0%)	7/181 (3.9%)	18/363 (5.0%)	11/ 17 (64.7%)	7/ 11 (63.6%)	18/ 28 (64.3%)
W136D1	11/182 (6.0%)	6/181 (3.3%)	17/363 (4.7%)	11/ 16 (68.8%)	6/ 10 (60.0%)	17/ 26 (65.4%)
W139D1	13/182 (7.1%)	9/181 (5.0%)	22/363 (6.1%)	13/ 14 (92.9%)	9/ 10 (90.0%)	22/ 24 (91.7%)
W142D1	10/182 (5.5%)	8/181 (4.4%)	18/363 (5.0%)	10/ 13 (76.9%)	8/ 10 (80.0%)	18/ 23 (78.3%)

Cut-off date: 31-Mar-2023

For both rates, the numerator for a given scheduled visit, is the number of subjects per treatment arm with a non-missing score for at least one summary scale / subscale / domain at that visit.

For the available data rate, the denominators for all scheduled visits are fixed, which is the ITT population.

For the completion rate, the denominators for a given scheduled visit are based on the number of subjects eligible for assessment at that visit per treatment arm.

Program Source: /projects/bms214671/stats/market/mamds002_202305/prog/tables/rt-ef-ittallsubjdr-cr-ebr1705.sas

28JAN2024:22:57:49

Protocol: ACE-536-MDS-002

Page 5 of 6

Table 56.2
 FACT-AnScales: Available Data Rate and Completion Rate by Visit
 With the Numerators Based on the Availability of Non-Missing Scores for Analysis
 All Study Subjects
 ITT Population

Parameter	Available Data Rate			Completion Rate		
	Luspatercept	Epoetin Alfa	Total	Luspatercept	Epoetin Alfa	Total
W145D1	9/182 (4.9%)	6/181 (3.3%)	15/363 (4.1%)	9/ 10 (90.0%)	6/ 8 (75.0%)	15/ 18 (83.3%)
W148D1	9/182 (4.9%)	6/181 (3.3%)	15/363 (4.1%)	9/ 10 (90.0%)	6/ 8 (75.0%)	15/ 18 (83.3%)
W151D1	8/182 (4.4%)	5/181 (2.8%)	13/363 (3.6%)	8/ 8 (100.0%)	5/ 7 (71.4%)	13/ 15 (86.7%)
W154D1	6/182 (3.3%)	4/181 (2.2%)	10/363 (2.8%)	6/ 7 (85.7%)	4/ 6 (66.7%)	10/ 13 (76.9%)
W157D1	6/182 (3.3%)	5/181 (2.8%)	11/363 (3.0%)	6/ 6 (100.0%)	5/ 6 (83.3%)	11/ 12 (91.7%)
W160D1	5/182 (2.7%)	3/181 (1.7%)	8/363 (2.2%)	5/ 5 (100.0%)	3/ 5 (60.0%)	8/ 10 (80.0%)
W163D1	4/182 (2.2%)	4/181 (2.2%)	8/363 (2.2%)	4/ 4 (100.0%)	4/ 5 (80.0%)	8/ 9 (88.9%)
W166D1	3/182 (1.6%)	3/181 (1.7%)	6/363 (1.7%)	3/ 4 (75.0%)	3/ 5 (60.0%)	6/ 9 (66.7%)
W169D1	1/182 (0.5%)	2/181 (1.1%)	3/363 (0.8%)	1/ 4 (25.0%)	2/ 5 (40.0%)	3/ 9 (33.3%)
W172D1	1/182 (0.5%)	4/181 (2.2%)	5/363 (1.4%)	1/ 2 (50.0%)	4/ 4 (100.0%)	5/ 6 (83.3%)
W175D1	2/182 (1.1%)	3/181 (1.7%)	5/363 (1.4%)	2/ 2 (100.0%)	3/ 3 (100.0%)	5/ 5 (100.0%)
W178D1	0	1/181 (0.6%)	1/363 (0.3%)	0	1/ 2 (50.0%)	1/ 3 (33.3%)
W181D1	0	2/181 (1.1%)	2/363 (0.6%)	0	2/ 3 (66.7%)	2/ 3 (66.7%)

Cut-off date: 31-Mar-2023

For both rates, the numerator for a given scheduled visit, is the number of subjects per treatment arm with a non-missing score for at least one summary scale / subscale / domain at that visit.

For the available data rate, the denominators for all scheduled visits are fixed, which is the ITT population.

For the completion rate, the denominators for a given scheduled visit are based on the number of subjects eligible for assessment at that visit per treatment arm.

Program Source: /projects/bms214671/stats/market/mamds002_202305/prog/tables/rt-ef-ittallsubjdr-cr-ebr1705.sas

28JAN2024:22:57:49

Protocol: ACE-536-MDS-002

Page 6 of 6

Table 56.2
 FACT-AnScales: Available Data Rate and Completion Rate by Visit
 With the Numerators Based on the Availability of Non-Missing Scores for Analysis
 All Study Subjects
 ITT Population

Parameter	Available Data Rate			Completion Rate		
	Luspatercept	Epoetin Alfa	Total	Luspatercept	Epoetin Alfa	Total
W184D1	0	1/181 (0.6%)	1/363 (0.3%)	0	1/ 1 (100.0%)	1/ 1 (100.0%)
W187D1	0	1/181 (0.6%)	1/363 (0.3%)	0	1/ 1 (100.0%)	1/ 1 (100.0%)
W190D1	0	1/181 (0.6%)	1/363 (0.3%)	0	1/ 1 (100.0%)	1/ 1 (100.0%)
W193D1	0	1/181 (0.6%)	1/363 (0.3%)	0	1/ 1 (100.0%)	1/ 1 (100.0%)
EOT	62/182 (34.1%)	74/181 (40.9%)	136/363 (37.5%)	62/110 (56.4%)	74/131 (56.5%)	136/241 (56.4%)

Cut-off date: 31-Mar-2023

For both rates, the numerator for a given scheduled visit, is the number of subjects per treatment arm with a non-missing score for at least one summary scale / subscale / domain at that visit.

For the available data rate, the denominators for all scheduled visits are fixed, which is the ITT population.

For the completion rate, the denominators for a given scheduled visit are based on the number of subjects eligible for assessment at that visit per treatment arm.

Program Source: /projects/bms214671/stats/market/mamds002_202305/prog/tables/rt-ef-ittallsubjdr-cr-eb1705.sas

28JAN2024:22:57:49

Protocol: ACE-536-MDS-002

Page 1 of 16

Table 62.1
 FACT-AnScales: MMRM Analysis of Change from Baseline in Week 1-24 - Subgroup Analysis
 All Study Subjects
 HRQoL Evaluable Population - FACT-An

	Luspatercept (N=170)			Epoetin Alfa (N=169)			Luspatercept vs. Epoetin Alfa		
	N (a)	Baseline mean (SD)	Change LS mean (SE) [b]	N (a)	Baseline mean (SD)	Change LS mean (SE) [b]	LS mean difference (95% CI) p-value (b)	Hedges'g (95% CI) (c)	Inter- action (d)
FACT-AN TOTAL SCORE									
AGE CATEGORIES (YEARS)									0.4677
<= 64	26	131.5 (27.54)	5.4 (3.14)	25	116.6 (30.93)	8.2 (3.38)	-2.79 (-12.2, 6.59) 0.5525	-0.07 (-0.28, 0.15)	
65-74	63	127.2 (22.49)	2.9 (1.67)	55	122.1 (26.32)	0.2 (1.82)	2.77 (-2.14, 7.68) 0.2666	0.12 (-0.09, 0.34)	
>= 75	79	129.1 (26.85)	2.6 (1.57)	84	124.2 (26.67)	3.1 (1.55)	-0.46 (-4.84, 3.92) 0.8365	-0.02 (-0.24, 0.19)	
GENDER									0.3794
MALE	100	133.7 (25.44)	2.3 (1.34)	81	121.2 (27.86)	0.9 (1.55)	1.36 (-2.74, 5.47) 0.5134	0.07 (-0.14, 0.29)	
FEMALE	68	121.5 (23.44)	3.9 (1.79)	83	123.5 (26.63)	5.3 (1.64)	-1.45 (-6.25, 3.35) 0.5518	-0.07 (-0.28, 0.15)	

Cut-off date: 31-Mar-2023

(a) Number of subjects included in the model.

(b) MMRM based on assessments occurring on or before Study Day 171 at the dosing visits up to W25D1, with change from baseline treated as the dependent variable.

The baseline score, treatment, visit, the baseline*visit interaction, and the treatment*visit interaction are included as fixed effects. Visit is treated as a repeated effect using an UN covariance matrix, if possible, and CS otherwise. The LS means are overall estimates across all post-baseline visits included in the model.

(c) Calculated based on the LS mean difference and an approximate pooled SD derived from the SE of the LS mean difference.

(d) p-value for heterogeneity of the LS mean difference across subgroups calculated using the Cochran's Q test.

Program: ./primary/./pgm_code/./primary/rpt/pgm_code/rf-ef-hrqfnmmchgw24sub.sas

04APR2024:14:27:19

Protocol: ACE-536-MDS-002

Page 2 of 16

Table 62.1
 FACT-AnScales: MMRM Analysis of Change from Baseline in Week 1-24 - Subgroup Analysis
 All Study Subjects
 HRQoL Evaluable Population - FACT-An

	Luspatercept (N=170)			Epoetin Alfa (N=169)			Luspatercept vs. Epoetin Alfa		Inter- -action (d)
	N (a)	Baseline mean (SD)	Change LS mean (SE) [b]	N (a)	Baseline mean (SD)	Change LS mean (SE) [b]	LS mean difference (95% CI) p-value (b)	Hedges'g (95% CI) (c)	
FACT-AN TOTAL SCORE									
RACE									0.1619
WHITE	135	127.7 (24.82)	3.6 (1.20)	128	119.5 (26.90)	4.4 (1.26)	-0.80 (-4.25, 2.65) 0.6486	-0.05 (-0.27, 0.17)	
NON-WHITE	20	133.3 (28.47)	1.5 (3.25)	24	131.8 (23.37)	-4.4 (3.04)	5.90 (-3.10, 14.89) 0.1930	0.14 (-0.07, 0.36)	
BASELINE TRANSFUSION BURDEN									0.6095
< 4 UNITS	108	128.5 (24.33)	3.0 (1.36)	97	123.3 (26.01)	2.1 (1.46)	0.87 (-3.07, 4.80) 0.6642	0.05 (-0.17, 0.26)	
> 4 UNITS	60	129.2 (27.17)	3.1 (1.81)	67	120.9 (28.95)	3.9 (1.76)	-0.78 (-5.82, 4.25) 0.7584	-0.03 (-0.25, 0.18)	

Cut-off date: 31-Mar-2023

(a) Number of subjects included in the model.

(b) MMRM based on assessments occurring on or before Study Day 171 at the dosing visits up to W25D1, with change from baseline treated as the dependent variable.

The baseline score, treatment, visit, the baseline*visit interaction, and the treatment*visit interaction are included as fixed effects. Visit is treated as a repeated effect using an UN covariance matrix, if possible, and CS otherwise. The LS means are overall estimates across all post-baseline visits included in the model.

(c) Calculated based on the LS mean difference and an approximate pooled SD derived from the SE of the LS mean difference.

(d) p-value for heterogeneity of the LS mean difference across subgroups calculated using the Cochran's Q test.

Program: ./primary/./pgm_code/./primary/rpt/pgm_code/ef-hrqfnmmchgw24sub.sas

04APR2024:14:27:19

Protocol: ACE-536-MDS-002

Page 3 of 16

Table 62.1
 FACT-AnScales: MMRM Analysis of Change from Baseline in Week 1-24 - Subgroup Analysis
 All Study Subjects
 HRQoL Evaluable Population - FACT-An

	Luspatercept (N=170)		Epoetin Alfa (N=169)		Luspatercept vs. Epoetin Alfa		Inter- -action (d)		
	N (a)	Baseline mean (SD)	Change LS mean (SE) [b]	N (a)	Baseline mean (SD)	Change LS mean (SE) [b]		LS mean difference (95% CI) p-value (b)	Hedges'g (95% CI) (c)
FACT-AN TOTAL SCORE									
RING SIDEROBLAST STATUS									
RS+	124	128.7 (23.43)	2.2 (1.21)	118	126.1 (25.45)	2.2 (1.26)	-0.05 (-3.50, 3.40) 0.9783	-0.00 (-0.22, 0.21)	0.9985
RS-	44	128.9 (30.26)	5.2 (2.39)	45	112.6 (29.67)	5.3 (2.50)	-0.05 (-7.09, 6.98) 0.9877	-0.00 (-0.22, 0.21)	
BASELINE SERUM EPO									
<= 200 U/L	134	126.0 (25.27)	3.0 (1.23)	132	123.7 (27.04)	2.7 (1.27)	0.23 (-3.25, 3.71) 0.8964	0.01 (-0.20, 0.23)	0.8594
> 200 U/L	34	139.6 (22.70)	3.5 (2.30)	32	116.6 (27.49)	2.6 (2.46)	0.93 (-6.11, 7.96) 0.7929	0.03 (-0.19, 0.24)	

Cut-off date: 31-Mar-2023

(a) Number of subjects included in the model.

(b) MMRM based on assessments occurring on or before Study Day 171 at the dosing visits up to W25D1, with change from baseline treated as the dependent variable.

The baseline score, treatment, visit, the baseline*visit interaction, and the treatment*visit interaction are included as fixed effects. Visit is treated as a repeated effect using an UN covariance matrix, if possible, and CS otherwise. The LS means are overall estimates across all post-baseline visits included in the model.

(c) Calculated based on the LS mean difference and an approximate pooled SD derived from the SE of the LS mean difference.

(d) p-value for heterogeneity of the LS mean difference across subgroups calculated using the Cochran's Q test.

Program: ./primary/./pgm_code/./primary/rpt/pgm_code/rf-ef-hrqfnmmchgw24sub.sas

04APR2024:14:27:19

Protocol: ACE-536-MDS-002

Page 4 of 16

Table 62.1
 FACT-AnScales: MMRM Analysis of Change from Baseline in Week 1-24 - Subgroup Analysis
 All Study Subjects
 HRQoL Evaluable Population - FACT-An

	Luspatercept (N=170)			Epoetin Alfa (N=169)			Luspatercept vs. Epoetin Alfa		
	N (a)	Baseline mean (SD)	Change LS mean (SE) [b]	N (a)	Baseline mean (SD)	Change LS mean (SE) [b]	LS mean difference (95% CI) p-value (b)	Hedges'g (95% CI) (c)	Inter- action (d)
FACT-AN TOTAL SCORE									
MDS WHO CLASSIFICATION AT BASELINE									0.8294
MDS-MLD	45	128.7 (29.94)	6.0 (2.40)	42	114.2 (30.62)	5.0 (2.63)	1.00 (-6.21, 8.20) 0.7841	0.03 (-0.19, 0.25)	
MDS-RS-MLD	119	128.8 (23.61)	2.4 (1.25)	107	125.3 (25.10)	2.3 (1.34)	0.12 (-3.49, 3.73) 0.9474	0.01 (-0.21, 0.22)	

Cut-off date: 31-Mar-2023

(a) Number of subjects included in the model.

(b) MMRM based on assessments occurring on or before Study Day 171 at the dosing visits up to W25D1, with change from baseline treated as the dependent variable.

The baseline score, treatment, visit, the baseline*visit interaction, and the treatment*visit interaction are included as fixed effects. Visit is treated as a repeated effect using an UN covariance matrix, if possible, and CS otherwise. The LS means are overall estimates across all post-baseline visits included in the model.

(c) Calculated based on the LS mean difference and an approximate pooled SD derived from the SE of the LS mean difference.

(d) p-value for heterogeneity of the LS mean difference across subgroups calculated using the Cochran's Q test.

Program: ./primary/./pgm_code/./primary/rpt/pgm_code/rf-ef-hrqfnmmchgw24sub.sas

04APR2024:14:27:19

Protocol: ACE-536-MDS-002

Page 5 of 16

Table 62.1
 FACT-AnScales: MMRM Analysis of Change from Baseline in Week 1-24 - Subgroup Analysis
 All Study Subjects
 HRQoL Evaluable Population - FACT-An

	Luspatercept (N=170)		Epoetin Alfa (N=169)		Luspatercept vs. Epoetin Alfa		Inter- -action (d)		
	N (a)	Baseline mean (SD)	Change LS mean (SE) [b]	N (a)	Baseline mean (SD)	Change LS mean (SE) [b]		LS mean difference (95% CI) p-value (b)	Hedges'g (95% CI) (c)
FACT-AN TOTAL SCORE TIME SINCE INITIAL DIAGNOSIS AT BASELINE <= 1 YEARS	95	129.2 (26.60)	3.9 (1.43)	110	122.0 (28.04)	2.0 (1.37)	1.97 (-1.95, 5.90) 0.3229	0.11 (-0.11, 0.32)	0.6412
> 1 to 2 YEARS	23	129.9 (20.77)	6.2 (3.01)	20	117.0 (23.95)	2.0 (3.20)	4.25 (-4.78,13.28) 0.3467	0.10 (-0.11, 0.32)	
> 2 to 5 YEARS	29	129.1 (27.64)	N.E N.E	21	125.2 (27.51)	N.E N.E	N.E N.E	N.E N.E	
> 5 YEARS	21	125.2 (21.45)	N.E N.E	13	128.8 (24.94)	N.E N.E	N.E N.E	N.E N.E	

Cut-off date: 31-Mar-2023

(a) Number of subjects included in the model.

(b) MMRM based on assessments occurring on or before Study Day 171 at the dosing visits up to W25D1, with change from baseline treated as the dependent variable.

The baseline score, treatment, visit, the baseline*visit interaction, and the treatment*visit interaction are included as fixed effects. Visit is treated as a repeated effect using an UN covariance matrix, if possible, and CS otherwise. The LS means are overall estimates across all post-baseline visits included in the model.

(c) Calculated based on the LS mean difference and an approximate pooled SD derived from the SE of the LS mean difference.

(d) p-value for heterogeneity of the LS mean difference across subgroups calculated using the Cochran's Q test.

Program: ./primary/./pgm_code/./primary/rpt/pgm_code/ef-hrqfnmmrmchgw24sub.sas

04APR2024:14:27:19

Protocol: ACE-536-MDS-002

Page 6 of 16

Table 62.1
 FACT-AnScales: MMRM Analysis of Change from Baseline in Week 1-24 - Subgroup Analysis
 All Study Subjects
 HRQoL Evaluable Population - FACT-An

	Luspatercept (N=170)			Epoetin Alfa (N=169)			Luspatercept vs. Epoetin Alfa		
	N (a)	Baseline mean (SD)	Change LS mean (SE) [b]	N (a)	Baseline mean (SD)	Change LS mean (SE) [b]	LS mean difference (95% CI) p-value (b)	Hedges'g (95% CI) (c)	Inter- action (d)
FACT-AN TOTAL SCORE ECOG PERFORMANCE STATUS AT BASELINE 0 or 1	164	129.3 (25.29)	2.3 (1.08)	147	124.8 (26.40)	2.5 (1.17)	-0.15 (-3.29, 2.99) 0.9259	-0.01 (-0.23, 0.20)	N.D.
2	4	105.7 (13.15)	N.E N.E	17	101.1 (25.25)	N.E N.E	N.E N.E	N.E N.E	0.3167
BASELINE IPSS-R RISK VERY LOW	14	133.8 (27.24)	N.E N.E	15	133.6 (21.97)	N.E N.E	N.E N.E	N.E N.E	
LOW	120	126.8 (25.00)	3.4 (1.24)	119	123.1 (26.28)	4.4 (1.26)	-0.98 (-4.47, 2.51) 0.5822	-0.06 (-0.28, 0.15)	
INTERMEDIATE	32	134.8 (25.67)	0.9 (2.71)	28	115.4 (31.40)	-2.6 (3.10)	3.57 (-4.80, 11.94) 0.3967	0.09 (-0.12, 0.31)	

Cut-off date: 31-Mar-2023

(a) Number of subjects included in the model.

(b) MMRM based on assessments occurring on or before Study Day 171 at the dosing visits up to W25D1, with change from baseline treated as the dependent variable.

The baseline score, treatment, visit, the baseline*visit interaction, and the treatment*visit interaction are included as fixed effects. Visit is treated as a repeated effect using an UN covariance matrix, if possible, and CS otherwise. The LS means are overall estimates across all post-baseline visits included in the model.

(c) Calculated based on the LS mean difference and an approximate pooled SD derived from the SE of the LS mean difference.

(d) p-value for heterogeneity of the LS mean difference across subgroups calculated using the Cochran's Q test.

Program: ./primary/./pgm_code/./primary/rpt/pgm_code/ef-hrqfnmmrmchgw24sub.sas

04APR2024:14:27:19

Protocol: ACE-536-MDS-002

Page 7 of 16

Table 62.1
 FACT-AnScales: MMRM Analysis of Change from Baseline in Week 1-24 - Subgroup Analysis
 All Study Subjects
 HRQoL Evaluable Population - FACT-An

	Luspatercept (N=170)			Epoetin Alfa (N=169)			Luspatercept vs. Epoetin Alfa		Inter- -action (d)
	N (a)	Baseline mean (SD)	Change LS mean (SE) [b]	N (a)	Baseline mean (SD)	Change LS mean (SE) [b]	LS mean difference (95% CI) p-value (b)	Hedges'g (95% CI) (c)	
FACT-AN TOTAL SCORE									
SF36i									0.7987
MUTATED	106	128.9 (22.97)	2.5 (1.28)	93	126.3 (24.27)	2.7 (1.38)	-0.28 (-4.00, 3.44) 0.8840	-0.02 (-0.23, 0.20)	
NON-MUTATED	59	128.4 (28.87)	4.4 (2.07)	65	116.5 (30.22)	3.8 (2.03)	0.61 (-5.20, 6.43) 0.8346	0.02 (-0.19, 0.24)	
BASELINE PLATELETS < 100 10 ⁹ /L	23	128.5 (29.87)	5.7 (3.20)	18	104.2 (29.48)	3.9 (3.78)	1.84 (-8.55, 12.23) 0.7222	0.04 (-0.18, 0.25)	0.7954
100 to 450 10 ⁹ /L	138	128.7 (24.60)	3.0 (1.20)	134	124.8 (26.16)	2.6 (1.25)	0.43 (-2.98, 3.85) 0.8028	0.03 (-0.19, 0.24)	
> 450 10 ⁹ /L	6	127.7 (26.66)	N.E N.E	12	122.0 (27.02)	N.E N.E	N.E N.E	N.E N.E	

Cut-off date: 31-Mar-2023

(a) Number of subjects included in the model.

(b) MMRM based on assessments occurring on or before Study Day 171 at the dosing visits up to W25D1, with change from baseline treated as the dependent variable.

The baseline score, treatment, visit, the baseline*visit interaction, and the treatment*visit interaction are included as fixed effects. Visit is treated as a repeated effect using an UN covariance matrix, if possible, and CS otherwise. The LS means are overall estimates across all post-baseline visits included in the model.

(c) Calculated based on the LS mean difference and an approximate pooled SD derived from the SE of the LS mean difference.

(d) p-value for heterogeneity of the LS mean difference across subgroups calculated using the Cochran's Q test.

Program: ./primary/./pgm_code/./primary/rpt/pgm_code/ef-hrqfnmmchgw24sub.sas

04APR2024:14:27:19

Protocol: ACE-536-MDS-002

Page 8 of 16

Table 62.1
 FACT-AnScales: MMRM Analysis of Change from Baseline in Week 1-24 - Subgroup Analysis
 All Study Subjects
 HRQoL Evaluable Population - FACT-An

	Luspatercept (N=170)			Epoetin Alfa (N=169)			Luspatercept vs. Epoetin Alfa		
	N (a)	Baseline mean (SD)	Change LS mean (SE) [b]	N (a)	Baseline mean (SD)	Change LS mean (SE) [b]	LS mean difference (95% CI) p-value (b)	Hedges'g (95% CI) (c)	Inter- action (d)
FACT-AN TOTAL SCORE									0.6213
REGION									
NORTH AMERICA	12	133.9 (26.21)	N.E N.E	13	118.8 (31.36)	N.E N.E	N.E N.E	N.E N.E	
EUROPE	104	128.0 (24.28)	2.5 (1.36)	97	121.5 (28.36)	3.5 (1.44)	-1.01 (-4.91, 2.90) 0.6111	-0.06 (-0.27, 0.16)	
ASIA	15	133.1 (21.53)	0.1 (4.08)	22	131.5 (24.44)	-4.5 (3.44)	4.54 (-6.31, 15.39) 0.4010	0.09 (-0.12, 0.31)	
REST OF WORLD	37	127.5 (29.56)	4.2 (2.39)	32	119.9 (23.19)	4.7 (2.56)	-0.52 (-7.56, 6.52) 0.8834	-0.02 (-0.23, 0.20)	

Cut-off date: 31-Mar-2023

(a) Number of subjects included in the model.

(b) MMRM based on assessments occurring on or before Study Day 171 at the dosing visits up to W25D1, with change from baseline treated as the dependent variable.

The baseline score, treatment, visit, the baseline*visit interaction, and the treatment*visit interaction are included as fixed effects. Visit is treated as a repeated effect using an UN covariance matrix, if possible, and CS otherwise. The LS means are overall estimates across all post-baseline visits included in the model.

(c) Calculated based on the LS mean difference and an approximate pooled SD derived from the SE of the LS mean difference.

(d) p-value for heterogeneity of the LS mean difference across subgroups calculated using the Cochran's Q test.

Program: ./primary/./pgm_code/./primary/rpt/pgm_code/rf-ef-hrqfnmmchgw24sub.sas

04APR2024:14:27:19

Protocol: ACE-536-MDS-002

Page 9 of 16

Table 62.1
 FACT-AnScales: MMRM Analysis of Change from Baseline in Week 1-24 - Subgroup Analysis
 All Study Subjects
 HRQoL Evaluable Population - FACT-An

	Luspatercept (N=170)			Epoetin Alfa (N=169)			Luspatercept vs. Epoetin Alfa		
	N (a)	Baseline mean (SD)	Change LS mean (SE) [b]	N (a)	Baseline mean (SD)	Change LS mean (SE) [b]	LS mean difference (95% CI) p-value (b)	Hedges'g (95% CI) (c)	Inter- action (d)
FACT-G TOTAL SCORE									
AGE CATEGORIES (YEARS)									0.6433
<= 64	26	75.3 (15.27)	2.0 (1.59)	25	70.5 (17.45)	2.0 (1.71)	0.01 (-4.69, 4.70) 0.9977	0.00 (-0.21, 0.22)	
65-74	63	75.5 (12.41)	1.0 (0.97)	55	71.4 (13.68)	-1.1 (1.05)	2.07 (-0.78, 4.92) 0.1533	0.16 (-0.06, 0.37)	
>= 75	79	75.5 (15.42)	1.2 (0.91)	84	73.3 (14.03)	0.7 (0.89)	0.51 (-2.01, 3.02) 0.6913	0.04 (-0.17, 0.26)	
GENDER									0.5798
MALE	100	77.1 (14.58)	0.9 (0.78)	81	71.3 (13.81)	-0.4 (0.90)	1.32 (-1.05, 3.68) 0.2729	0.12 (-0.09, 0.34)	
FEMALE	68	73.0 (13.49)	1.6 (0.98)	83	73.1 (15.04)	1.3 (0.89)	0.33 (-2.27, 2.94) 0.8015	0.03 (-0.19, 0.24)	

Cut-off date: 31-Mar-2023

(a) Number of subjects included in the model.

(b) MMRM based on assessments occurring on or before Study Day 171 at the dosing visits up to W25D1, with change from baseline treated as the dependent variable.

The baseline score, treatment, visit, the baseline*visit interaction, and the treatment*visit interaction are included as fixed effects. Visit is treated as a repeated effect using an UN covariance matrix, if possible, and CS otherwise. The LS means are overall estimates across all post-baseline visits included in the model.

(c) Calculated based on the LS mean difference and an approximate pooled SD derived from the SE of the LS mean difference.

(d) p-value for heterogeneity of the LS mean difference across subgroups calculated using the Cochran's Q test.

Program: ./primary/./pgm_code/./primary/rpt/pgm_code/rf-ef-hrqfnmmrchgw24sub.sas

04APR2024:14:27:19

Protocol: ACE-536-MDS-002

Page 10 of 16

Table 62.1
 FACT-AnScales: MMRM Analysis of Change from Baseline in Week 1-24 - Subgroup Analysis
 All Study Subjects
 HRQoL Evaluable Population - FACT-An

	Luspatercept (N=170)			Epoetin Alfa (N=169)			Luspatercept vs. Epoetin Alfa		
	N (a)	Baseline mean (SD)	Change LS mean (SE) [b]	N (a)	Baseline mean (SD)	Change LS mean (SE) [b]	LS mean difference (95% CI) p-value (b)	Hedges'g (95% CI) (c)	Inter- -action (d)
FACT-G TOTAL SCORE									
RACE									0.5017
WHITE	135	74.8 (13.85)	1.5 (0.66)	128	71.2 (14.22)	1.1 (0.69)	0.39 (-1.48, 2.27) 0.6798	0.05 (-0.17, 0.26)	
NON-WHITE	20	77.9 (17.39)	0.0 (1.86)	24	74.4 (12.91)	-2.2 (1.74)	2.23 (-2.93, 7.38) 0.3887	0.10 (-0.12, 0.31)	
BASELINE TRANSFUSION BURDEN									0.6899
< 4 UNITS	108	74.9 (14.28)	1.1 (0.76)	97	72.6 (13.62)	-0.1 (0.82)	1.17 (-1.03, 3.38) 0.2962	0.11 (-0.10, 0.33)	
> 4 UNITS	60	76.5 (14.26)	1.4 (1.00)	67	71.6 (15.62)	0.9 (0.97)	0.46 (-2.32, 3.23) 0.7456	0.04 (-0.18, 0.25)	

Cut-off date: 31-Mar-2023

(a) Number of subjects included in the model.

(b) MMRM based on assessments occurring on or before Study Day 171 at the dosing visits up to W25D1, with change from baseline treated as the dependent variable.

The baseline score, treatment, visit, the baseline*visit interaction, and the treatment*visit interaction are included as fixed effects. Visit is treated as a repeated effect using an UN covariance matrix, if possible, and CS otherwise. The LS means are overall estimates across all post-baseline visits included in the model.

(c) Calculated based on the LS mean difference and an approximate pooled SD derived from the SE of the LS mean difference.

(d) p-value for heterogeneity of the LS mean difference across subgroups calculated using the Cochran's Q test.

Program: ./primary/./pgm_code/./primary/rpt/pgm_code/ef-hrqfnmmchgw24sub.sas

04APR2024:14:27:19

Protocol: ACE-536-MDS-002

Page 11 of 16

Table 62.1
 FACT-AnScales: MMRM Analysis of Change from Baseline in Week 1-24 - Subgroup Analysis
 All Study Subjects
 HRQoL Evaluable Population - FACT-An

	Luspatercept (N=170)			Epoetin Alfa (N=169)			Luspatercept vs. Epoetin Alfa		
	N (a)	Baseline mean (SD)	Change LS mean (SE) [b]	N (a)	Baseline mean (SD)	Change LS mean (SE) [b]	LS mean difference (95% CI) p-value (b)	Hedges'g (95% CI) (c)	Inter- -action (d)
FACT-G TOTAL SCORE									
RING SIDEROBLAST STATUS									
RS+	124	75.6 (13.27)	0.8 (0.70)	118	74.1 (13.75)	0.2 (0.73)	0.64 (-1.35, 2.63) 0.5282	0.07 (-0.15, 0.28)	0.9882
RS-	44	75.1 (16.88)	1.9 (1.15)	45	67.4 (15.26)	1.3 (1.19)	0.67 (-2.68, 4.01) 0.6927	0.04 (-0.17, 0.26)	
BASELINE SERUM EPO									
<= 200 U/L	134	74.1 (14.34)	1.0 (0.70)	132	73.1 (14.32)	0.1 (0.72)	0.87 (-1.11, 2.85) 0.3872	0.09 (-0.12, 0.31)	0.9349
> 200 U/L	34	80.8 (12.76)	1.7 (1.18)	32	68.7 (14.58)	1.0 (1.24)	0.70 (-2.87, 4.28) 0.6959	0.04 (-0.17, 0.26)	

Cut-off date: 31-Mar-2023

(a) Number of subjects included in the model.

(b) MMRM based on assessments occurring on or before Study Day 171 at the dosing visits up to W25D1, with change from baseline treated as the dependent variable.

The baseline score, treatment, visit, the baseline*visit interaction, and the treatment*visit interaction are included as fixed effects. Visit is treated as a repeated effect using an UN covariance matrix, if possible, and CS otherwise. The LS means are overall estimates across all post-baseline visits included in the model.

(c) Calculated based on the LS mean difference and an approximate pooled SD derived from the SE of the LS mean difference.

(d) p-value for heterogeneity of the LS mean difference across subgroups calculated using the Cochran's Q test.

Program: ./primary/./pgm_code/./primary/rpt/pgm_code/ef-hrqfnmmchgw24sub.sas

04APR2024:14:27:19

Protocol: ACE-536-MDS-002

Page 12 of 16

Table 62.1
 FACT-AnScales: MMRM Analysis of Change from Baseline in Week 1-24 - Subgroup Analysis
 All Study Subjects
 HRQoL Evaluable Population - FACT-An

	Luspatercept (N=170)			Epoetin Alfa (N=169)			Luspatercept vs. Epoetin Alfa		
	N (a)	Baseline mean (SD)	Change LS mean (SE) [b]	N (a)	Baseline mean (SD)	Change LS mean (SE) [b]	LS mean difference (95% CI) p-value (b)	Hedges'g (95% CI) (c)	Inter- action (d)
FACT-G TOTAL SCORE									
MDS WHO CLASSIFICATION									0.5537
AT BASELINE									
MDS-MLD	45	75.1 (16.73)	2.7 (1.24)	42	68.3 (15.77)	0.8 (1.33)	1.83 (-1.83, 5.50) 0.3219	0.11 (-0.11, 0.32)	
MDS-RS-MLD	119	75.7 (13.30)	0.7 (0.71)	107	73.7 (13.42)	0.2 (0.76)	0.58 (-1.47, 2.63) 0.5768	0.06 (-0.15, 0.28)	

Cut-off date: 31-Mar-2023

(a) Number of subjects included in the model.

(b) MMRM based on assessments occurring on or before Study Day 171 at the dosing visits up to W25D1, with change from baseline treated as the dependent variable.

The baseline score, treatment, visit, the baseline*visit interaction, and the treatment*visit interaction are included as fixed effects. Visit is treated as a repeated effect using an UN covariance matrix, if possible, and CS otherwise. The LS means are overall estimates across all post-baseline visits included in the model.

(c) Calculated based on the LS mean difference and an approximate pooled SD derived from the SE of the LS mean difference.

(d) p-value for heterogeneity of the LS mean difference across subgroups calculated using the Cochran's Q test.

Program: /./primary/./pgm_code/./primary/rpt/pgm_code/rf-ef-hrqfnmmchgw24sub.sas

04APR2024:14:27:19

Protocol: ACE-536-MDS-002

Page 13 of 16

Table 62.1
 FACT-AnScales: MMRM Analysis of Change from Baseline in Week 1-24 - Subgroup Analysis
 All Study Subjects
 HRQoL Evaluable Population - FACT-An

	Luspatercept (N=170)		Epoetin Alfa (N=169)		Luspatercept vs. Epoetin Alfa				
	N (a)	Baseline mean (SD)	Change LS mean (SE) [b]	N (a)	Baseline mean (SD)	Change LS mean (SE) [b]	LS mean difference (95% CI) p-value (b)	Hedges'g (95% CI) (c)	Inter- -action (d)
FACT-G TOTAL SCORE TIME SINCE INITIAL DIAGNOSIS AT BASELINE <= 1 YEARS	95	75.2 (15.38)	1.4 (0.78)	110	72.2 (14.42)	-0.5 (0.74)	1.90 (-0.21, 4.02) 0.0778	0.19 (-0.02, 0.41)	0.0585
> 1 to 2 YEARS	23	75.4 (11.08)	3.9 (1.58)	20	69.2 (13.44)	0.3 (1.68)	3.61 (-1.11, 8.33) 0.1302	0.17 (-0.05, 0.38)	
> 2 to 5 YEARS	29	77.7 (14.64)	0.4 (1.56)	21	73.3 (14.21)	4.3 (1.90)	-3.90 (-8.90, 1.09) 0.1226	-0.17 (-0.39, 0.04)	
> 5 YEARS	21	73.5 (11.72)	N.E N.E	13	75.1 (17.06)	N.E N.E	N.E N.E	N.E N.E	

Cut-off date: 31-Mar-2023

(a) Number of subjects included in the model.

(b) MMRM based on assessments occurring on or before Study Day 171 at the dosing visits up to W25D1, with change from baseline treated as the dependent variable.

The baseline score, treatment, visit, the baseline*visit interaction, and the treatment*visit interaction are included as fixed effects. Visit is treated as a repeated effect using an UN covariance matrix, if possible, and CS otherwise. The LS means are overall estimates across all post-baseline visits included in the model.

(c) Calculated based on the LS mean difference and an approximate pooled SD derived from the SE of the LS mean difference.

(d) p-value for heterogeneity of the LS mean difference across subgroups calculated using the Cochran's Q test.

Program: ./primary/./pgm_code/./primary/rpt/pgm_code/rf-ef-hrqfnmmchgw24sub.sas

04APR2024:14:27:19

Protocol: ACE-536-MDS-002

Page 14 of 16

Table 62.1
 FACT-AnScales: MMRM Analysis of Change from Baseline in Week 1-24 - Subgroup Analysis
 All Study Subjects
 HRQoL Evaluable Population - FACT-An

	Luspatercept (N=170)			Epoetin Alfa (N=169)			Luspatercept vs. Epoetin Alfa		Inter- -action (d)
	N (a)	Baseline mean (SD)	Change LS mean (SE) [b]	N (a)	Baseline mean (SD)	Change LS mean (SE) [b]	LS mean difference (95% CI) p-value (b)	Hedges'g (95% CI) (c)	
FACT-G TOTAL SCORE ECOG PERFORMANCE STATUS AT BASELINE 0 or 1	164	75.8 (14.17)	0.8 (0.60)	147	73.3 (14.18)	0.3 (0.65)	0.49 (-1.26, 2.24) 0.5799	0.06 (-0.15, 0.28)	N.D.
2	4	62.0 (12.38)	N.E N.E	17	62.6 (13.28)	N.E N.E	N.E N.E	N.E N.E	
BASELINE IPSS-R RISK VERY LOW	14	77.8 (16.14)	N.E N.E	15	75.1 (11.32)	N.E N.E	N.E N.E	N.E N.E	0.3818
LOW	120	74.6 (14.11)	1.5 (0.71)	119	72.5 (14.35)	1.1 (0.72)	0.37 (-1.62, 2.36) 0.7154	0.04 (-0.18, 0.26)	
INTERMEDIATE	32	78.2 (14.18)	-0.5 (1.42)	28	70.2 (16.38)	-3.0 (1.62)	2.47 (-1.89, 6.82) 0.2613	0.12 (-0.09, 0.34)	

Cut-off date: 31-Mar-2023

(a) Number of subjects included in the model.

(b) MMRM based on assessments occurring on or before Study Day 171 at the dosing visits up to W25D1, with change from baseline treated as the dependent variable.

The baseline score, treatment, visit, the baseline*visit interaction, and the treatment*visit interaction are included as fixed effects. Visit is treated as a repeated effect using an UN covariance matrix, if possible, and CS otherwise. The LS means are overall estimates across all post-baseline visits included in the model.

(c) Calculated based on the LS mean difference and an approximate pooled SD derived from the SE of the LS mean difference.

(d) p-value for heterogeneity of the LS mean difference across subgroups calculated using the Cochran's Q test.

Program: ./primary/./pgm_code/./primary/rpt/pgm_code/ef-hrqfnmmrmchgw24sub.sas

04APR2024:14:27:19

Protocol: ACE-536-MDS-002

Page 15 of 16

Table 62.1
 FACT-AnScales: MMRM Analysis of Change from Baseline in Week 1-24 - Subgroup Analysis
 All Study Subjects
 HRQoL Evaluable Population - FACT-An

	Luspatercept (N=170)			Epoetin Alfa (N=169)			Luspatercept vs. Epoetin Alfa		
	N (a)	Baseline mean (SD)	Change LS mean (SE) [b]	N (a)	Baseline mean (SD)	Change LS mean (SE) [b]	LS mean difference (95% CI) p-value (b)	Hedges'g (95% CI) (c)	Inter- action (d)
FACT-G TOTAL SCORE									
SF3B1									0.6766
MUTATED	106	75.7 (12.88)	1.0 (0.76)	93	73.7 (13.52)	0.4 (0.82)	0.55 (-1.66, 2.77) 0.6232	0.05 (-0.16, 0.27)	
NON-MUTATED	59	75.2 (16.27)	1.6 (1.04)	65	70.0 (15.35)	0.3 (1.02)	1.32 (-1.58, 4.23) 0.3689	0.10 (-0.12, 0.31)	
BASELINE PLATELETS									0.7757
< 100 10 ⁹ /L	23	74.2 (15.42)	1.6 (1.48)	18	66.2 (15.43)	0.1 (1.74)	1.52 (-3.16, 6.19) 0.5158	0.07 (-0.14, 0.29)	
100 to 450 10 ⁹ /L	138	75.6 (14.07)	1.1 (0.70)	134	73.2 (13.83)	0.4 (0.72)	0.80 (-1.18, 2.77) 0.4274	0.09 (-0.13, 0.30)	
> 450 10 ⁹ /L	6	74.8 (16.46)	N.E N.E	12	70.4 (18.26)	N.E N.E	N.E N.E	N.E N.E	

Cut-off date: 31-Mar-2023

(a) Number of subjects included in the model.

(b) MMRM based on assessments occurring on or before Study Day 171 at the dosing visits up to W25D1, with change from baseline treated as the dependent variable.

The baseline score, treatment, visit, the baseline*visit interaction, and the treatment*visit interaction are included as fixed effects. Visit is treated as a repeated effect using an UN covariance matrix, if possible, and CS otherwise. The LS means are overall estimates across all post-baseline visits included in the model.

(c) Calculated based on the LS mean difference and an approximate pooled SD derived from the SE of the LS mean difference.

(d) p-value for heterogeneity of the LS mean difference across subgroups calculated using the Cochran's Q test.

Program: ./primary/./pgm_code/./primary/rpt/pgm_code/ef-hrqfnmmchgw24sub.sas

04APR2024:14:27:19

Protocol: ACE-536-MDS-002

Page 16 of 16

Table 62.1
 FACT-AnScales: MMRM Analysis of Change from Baseline in Week 1-24 - Subgroup Analysis
 All Study Subjects
 HRQoL Evaluable Population - FACT-An

	Luspatercept (N=170)			Epoetin Alfa (N=169)			Luspatercept vs. Epoetin Alfa		
	N (a)	Baseline mean (SD)	Change LS mean (SE) [b]	N (a)	Baseline mean (SD)	Change LS mean (SE) [b]	LS mean difference (95% CI) p-value (b)	Hedges'g (95% CI) (c)	Inter- action (d)
FACT-G TOTAL SCORE									0.9518
REGION									
NORTH AMERICA	12	80.8 (13.06)	N.E N.E	13	72.4 (17.15)	N.E N.E	N.E N.E	N.E N.E	
EUROPE	104	74.1 (13.95)	1.0 (0.76)	97	71.8 (15.09)	0.7 (0.81)	0.29 (-1.90, 2.49) 0.7914	0.03 (-0.19, 0.24)	
ASIA	15	78.0 (13.75)	-1.5 (2.20)	22	74.5 (13.49)	-2.6 (1.86)	1.07 (-4.81, 6.94) 0.7144	0.04 (-0.17, 0.26)	
REST OF WORLD	37	76.5 (15.54)	1.9 (1.33)	32	71.7 (12.19)	1.0 (1.42)	0.82 (-3.09, 4.73) 0.6775	0.05 (-0.17, 0.26)	

Cut-off date: 31-Mar-2023

(a) Number of subjects included in the model.

(b) MMRM based on assessments occurring on or before Study Day 171 at the dosing visits up to W25D1, with change from baseline treated as the dependent variable.

The baseline score, treatment, visit, the baseline*visit interaction, and the treatment*visit interaction are included as fixed effects. Visit is treated as a repeated effect using an UN covariance matrix, if possible, and CS otherwise. The LS means are overall estimates across all post-baseline visits included in the model.

(c) Calculated based on the LS mean difference and an approximate pooled SD derived from the SE of the LS mean difference.

(d) p-value for heterogeneity of the LS mean difference across subgroups calculated using the Cochran's Q test.

Program: ./primary/./pgm_code/./primary/rpt/pgm_code/ef-hrqfnmmchgw24sub.sas

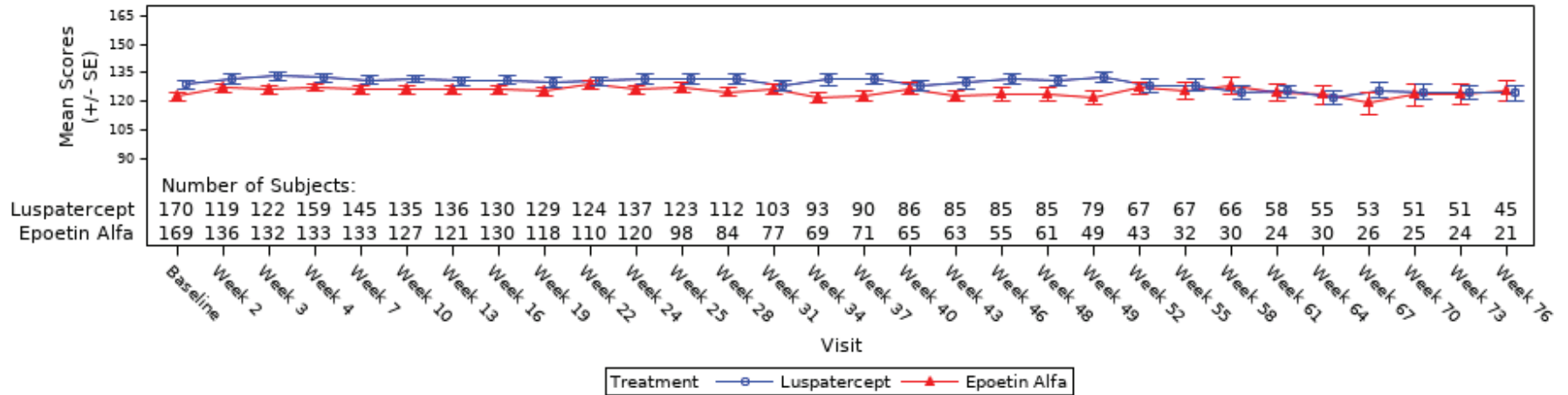
04APR2024:14:27:19

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Protocol: ACE-536-MDS-002

Page 1 of 18

Figure 11.1:
Line Plot of Mean PRO Scores Over Time - FACT-AnScales - All Study Subjects - HRQoL Evaluable Population - FACT-An
FACT-An Total Score



Cut-off date: 31-Mar-2023

SE = Standard error.

This display includes all post-baseline visits with scheduled FACT-AnScales collection and at least 5 subjects with a non-missing score in one of the treatment arms.

Program Source: /opt/zfs001/prd/bms214671/stats/market/prog/figures

Program Name: rg-ef-pro-ebr1705.sas

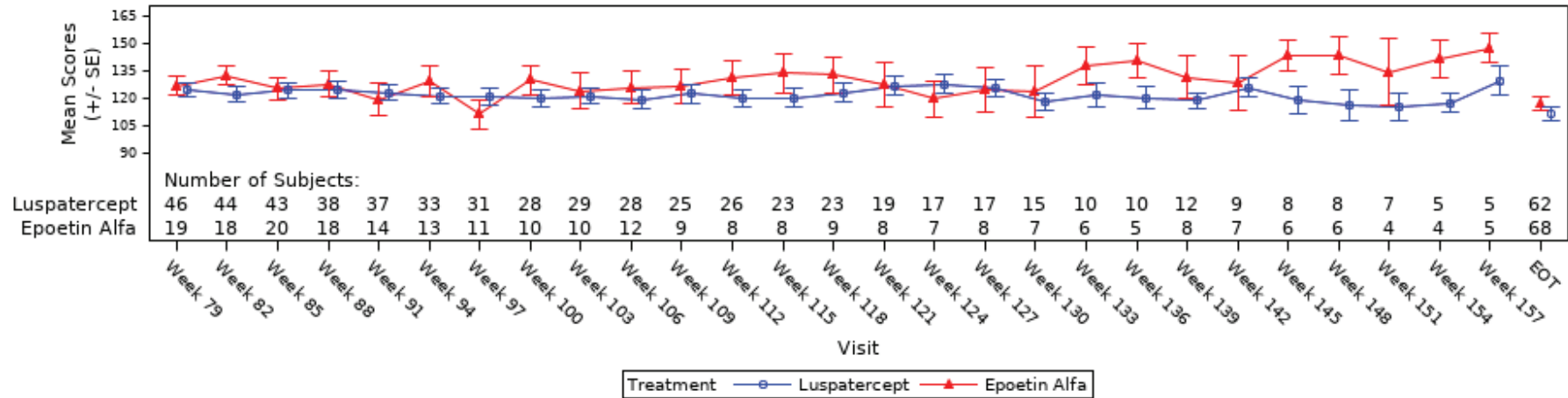
06DEC2023:10:42:17

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Protocol: ACE-536-MDS-002

Page 2 of 18

Figure 11.1:
Line Plot of Mean PRO Scores Over Time - FACT-AnScales - All Study Subjects - HRQoL Evaluable Population - FACT-An
FACT-An Total Score



Cut-off date: 31-Mar-2023

SE = Standard error.

This display includes all post-baseline visits with scheduled FACT-AnScales collection and at least 5 subjects with a non-missing score in one of the treatment arms.

Program Source: /opt/zfs001/prd/bms214671/stats/market/prog/figures

Program Name: rg-ef-pro-ebr1705.sas

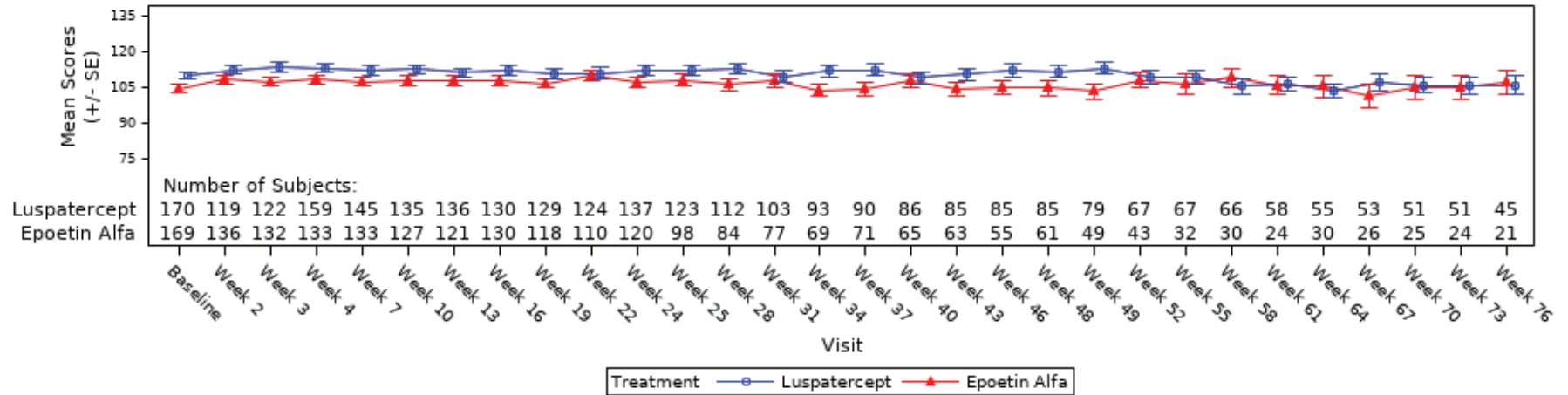
06DEC2023:10:42:17

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Protocol: ACE-536-MDS-002

Page 3 of 18

Figure 11.1:
Line Plot of Mean PRO Scores Over Time - FACT-AnScales - All Study Subjects - HRQoL Evaluable Population - FACT-An FACIT-F Total Score



Cut-off date: 31-Mar-2023

SE = Standard error.

This display includes all post-baseline visits with scheduled FACT-AnScales collection and at least 5 subjects with a non-missing score in one of the treatment arms.

Program Source: /opt/zfs001/prd/bms214671/stats/market/prog/figures

Program Name: rg-ef-pro-ebr1705.sas

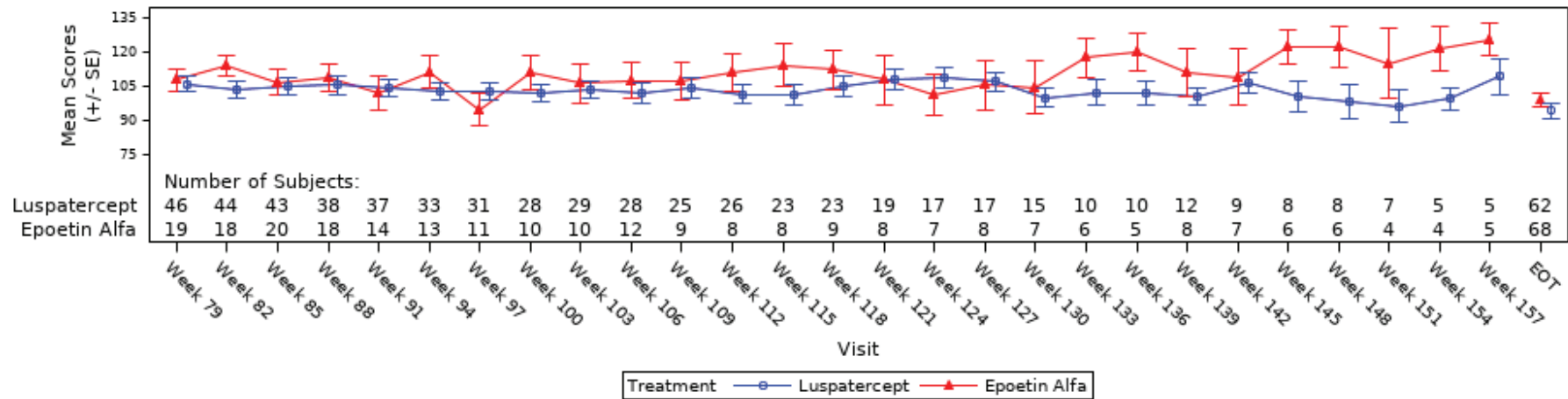
06DEC2023:10:42:17

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Protocol: ACE-536-MDS-002

Page 4 of 18

Figure 11.1:
Line Plot of Mean PRO Scores Over Time - FACT-AnScales - All Study Subjects - HRQoL Evaluable Population - FACT-An FACIT-F Total Score



Cut-off date: 31-Mar-2023

SE = Standard error.

This display includes all post-baseline visits with scheduled FACT-AnScales collection and at least 5 subjects with a non-missing score in one of the treatment arms.

Program Source: /opt/zfs001/prd/bms214671/stats/market/prog/figures

Program Name: rg-ef-pro-ebr1705.sas

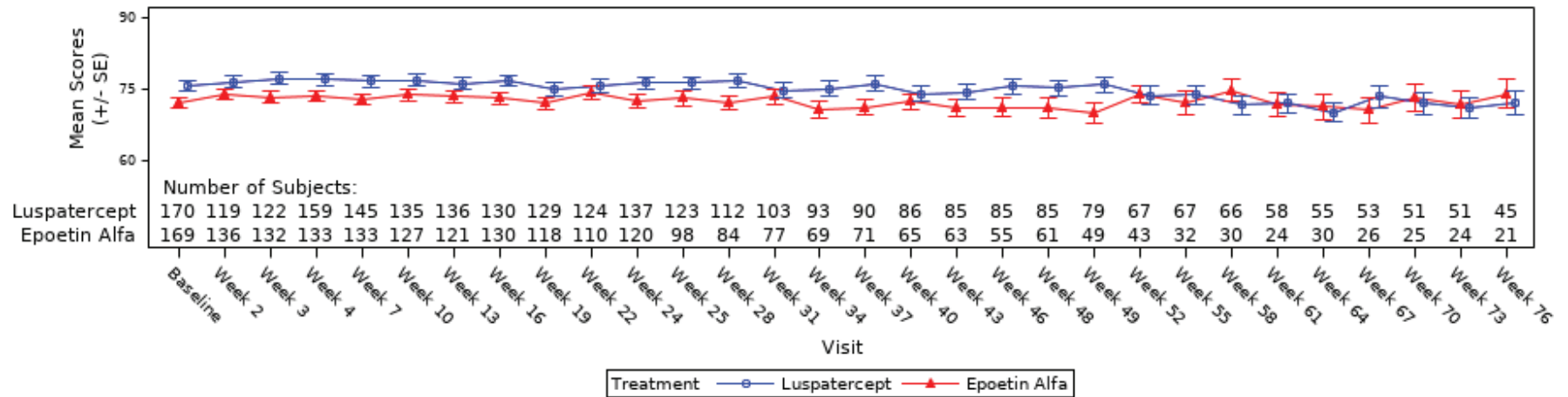
06DEC2023:10:42:17

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Protocol: ACE-536-MDS-002

Page 5 of 18

Figure 11.1:
Line Plot of Mean PRO Scores Over Time - FACT-AnScales - All Study Subjects - HRQoL Evaluable Population - FACT-An
FACT-G Total Score



Cut-off date: 31-Mar-2023

SE = Standard error.

This display includes all post-baseline visits with scheduled FACT-AnScales collection and at least 5 subjects with a non-missing score in one of the treatment arms.

Program Source: /opt/zfs001/prd/bms214671/stats/market/prog/figures

Program Name: rg-ef-pro-ebr1705.sas

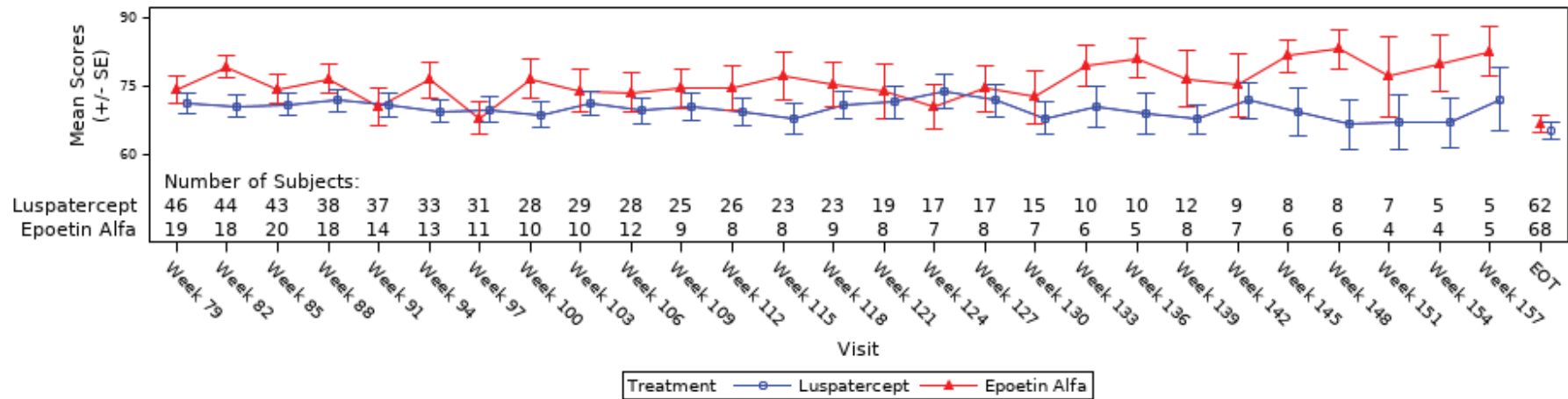
06DEC2023:10:42:17

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Protocol: ACE-536-MDS-002

Page 6 of 18

Figure 11.1:
Line Plot of Mean PRO Scores Over Time - FACT-AnScales - All Study Subjects - HRQoL Evaluable Population - FACT-An
FACT-G Total Score



Cut-off date: 31-Mar-2023

SE = Standard error.

This display includes all post-baseline visits with scheduled FACT-AnScales collection and at least 5 subjects with a non-missing score in one of the treatment arms.

Program Source: /opt/zfs001/prd/bms214671/stats/market/prog/figures

Program Name: rg-ef-pro-ebr1705.sas

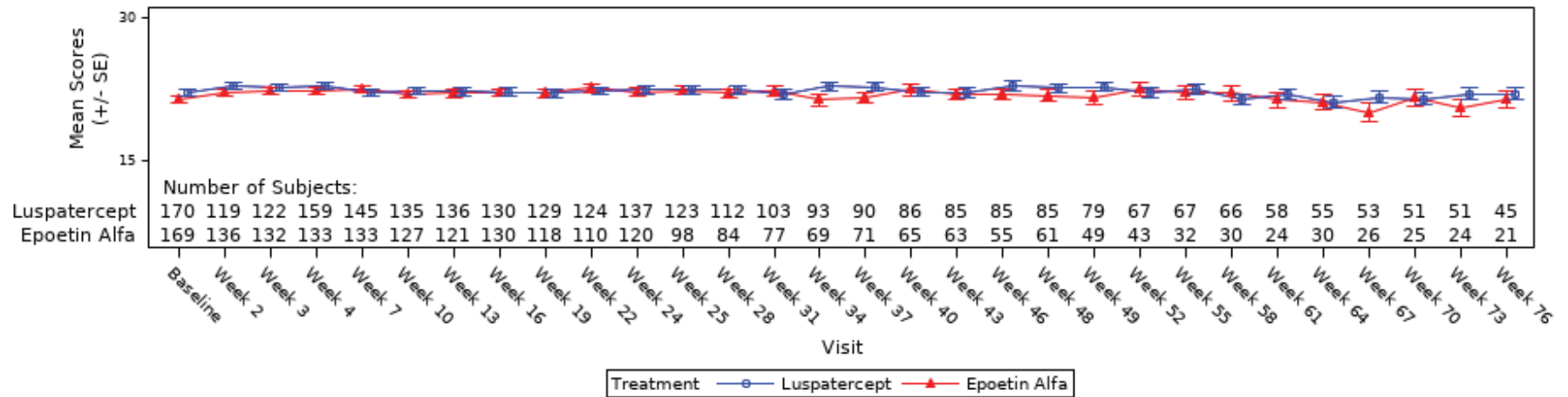
06DEC2023:10:42:17

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Protocol: ACE-536-MDS-002

Page 7 of 18

Figure 11.1:
Line Plot of Mean PRO Scores Over Time - FACT-AnScales - All Study Subjects - HRQoL Evaluable Population - FACT-An
FACT-G Physical Well-being



Cut-off date: 31-Mar-2023

SE = Standard error.

This display includes all post-baseline visits with scheduled FACT-AnScales collection and at least 5 subjects with a non-missing score in one of the treatment arms.

Program Source: /opt/zfs001/prd/bms214671/stats/market/prog/figures

Program Name: rg-ef-pro-ebr1705.sas

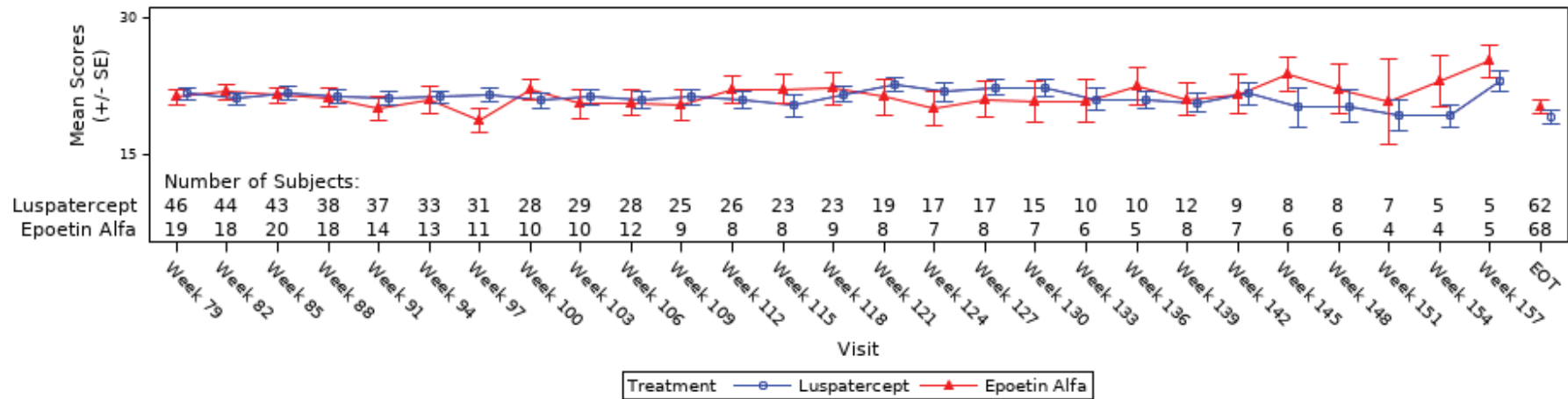
06DEC2023:10:42:17

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Protocol: ACE-536-MDS-002

Page 8 of 18

Figure 11.1:
Line Plot of Mean PRO Scores Over Time - FACT-AnScales - All Study Subjects - HRQoL Evaluable Population - FACT-An
FACT-G Physical Well-being



Cut-off date: 31-Mar-2023

SE = Standard error.

This display includes all post-baseline visits with scheduled FACT-AnScales collection and at least 5 subjects with a non-missing score in one of the treatment arms.

Program Source: /opt/zfs001/prd/bms214671/stats/market/prog/figures

Program Name: rg-ef-pro-ebr1705.sas

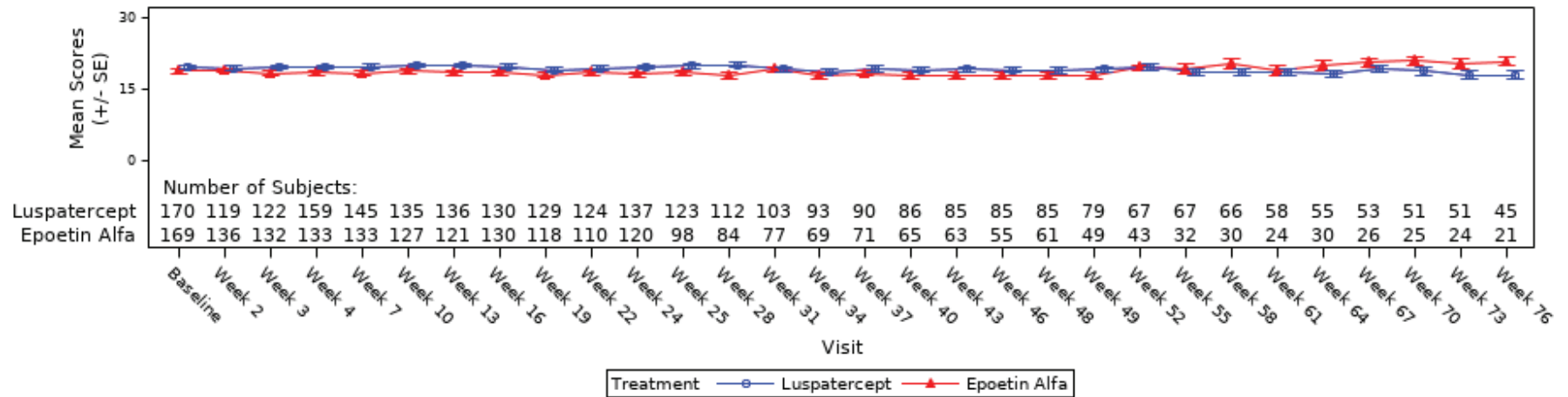
06DEC2023:10:42:17

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Protocol: ACE-536-MDS-002

Page 9 of 18

Figure 11.1:
Line Plot of Mean PRO Scores Over Time - FACT-AnScales - All Study Subjects - HRQoL Evaluable Population - FACT-An
FACT-G Social/Family Well-being



Cut-off date: 31-Mar-2023

SE = Standard error.

This display includes all post-baseline visits with scheduled FACT-AnScales collection and at least 5 subjects with a non-missing score in one of the treatment arms.

Program Source: /opt/zfs001/prd/bms214671/stats/market/prog/figures

Program Name: rg-ef-pro-ebr1705.sas

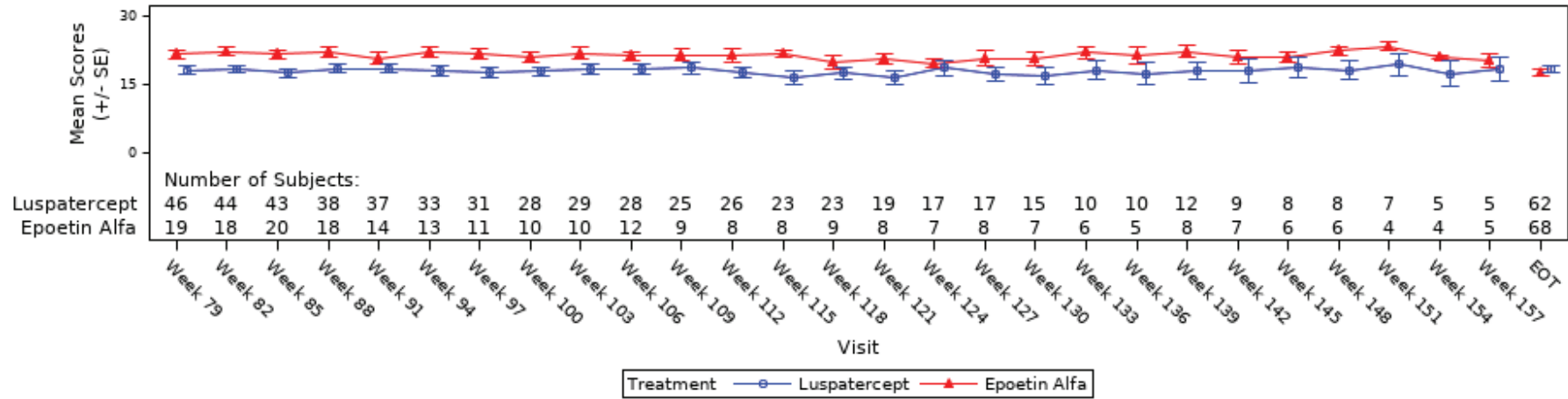
06DEC2023:10:42:17

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Protocol: ACE-536-MDS-002

Page 10 of 18

Figure 11.1:
Line Plot of Mean PRO Scores Over Time - FACT-AnScales - All Study Subjects - HRQoL Evaluable Population - FACT-An
FACT-G Social/Family Well-being



Cut-off date: 31-Mar-2023

SE = Standard error.

This display includes all post-baseline visits with scheduled FACT-AnScales collection and at least 5 subjects with a non-missing score in one of the treatment arms.

Program Source: /opt/zfs001/prd/bms214671/stats/market/prog/figures

Program Name: rg-ef-pro-ebr1705.sas

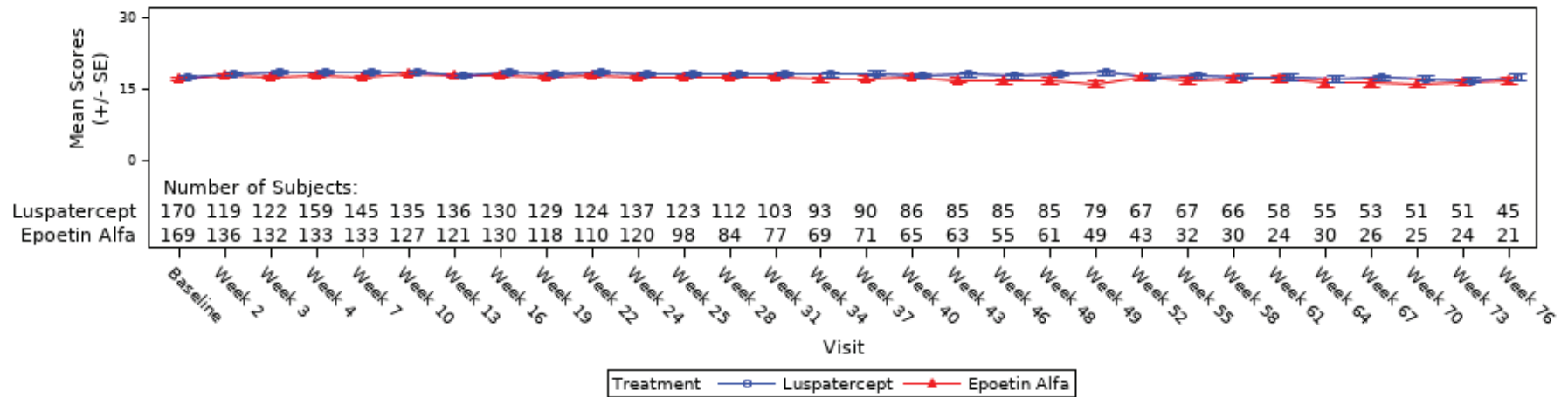
06DEC2023:10:42:17

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Protocol: ACE-536-MDS-002

Page 11 of 18

Figure 11.1:
Line Plot of Mean PRO Scores Over Time - FACT-AnScales - All Study Subjects - HRQoL Evaluable Population - FACT-An
FACT-G Emotional Well-being



Cut-off date: 31-Mar-2023

SE = Standard error.

This display includes all post-baseline visits with scheduled FACT-AnScales collection and at least 5 subjects with a non-missing score in one of the treatment arms.

Program Source: /opt/zfs001/prd/bms214671/stats/market/prog/figures

Program Name: rg-ef-pro-ebr1705.sas

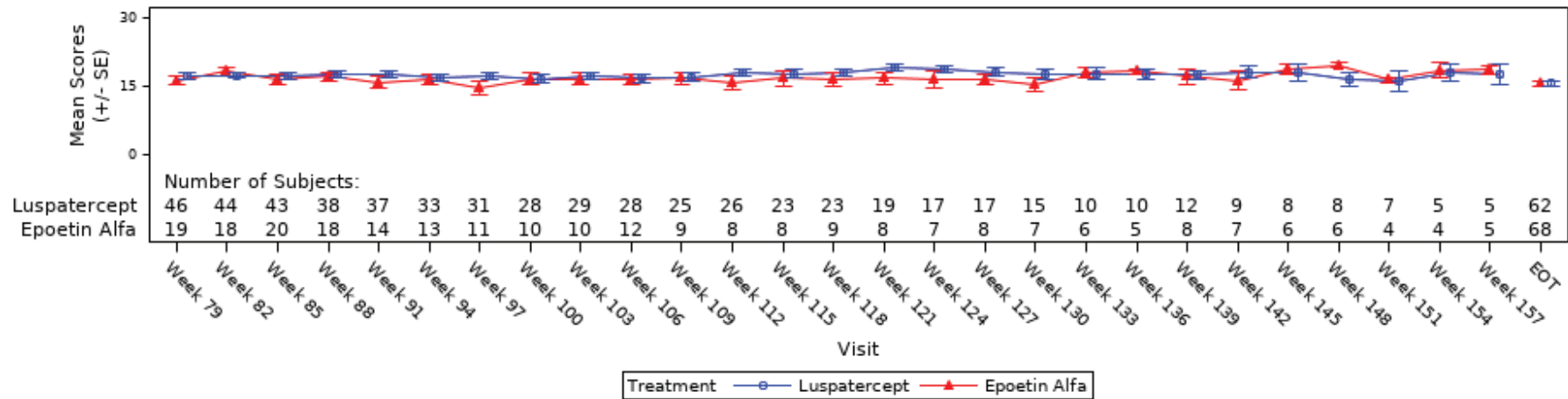
06DEC2023:10:42:17

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Protocol: ACE-536-MDS-002

Page 12 of 18

Figure 11.1:
Line Plot of Mean PRO Scores Over Time - FACT-AnScales - All Study Subjects - HRQoL Evaluable Population - FACT-An
FACT-G Emotional Well-being



Cut-off date: 31-Mar-2023

SE = Standard error.

This display includes all post-baseline visits with scheduled FACT-AnScales collection and at least 5 subjects with a non-missing score in one of the treatment arms.

Program Source: /opt/zfs001/prd/bms214671/stats/market/prog/figures

Program Name: rg-ef-pro-ebr1705.sas

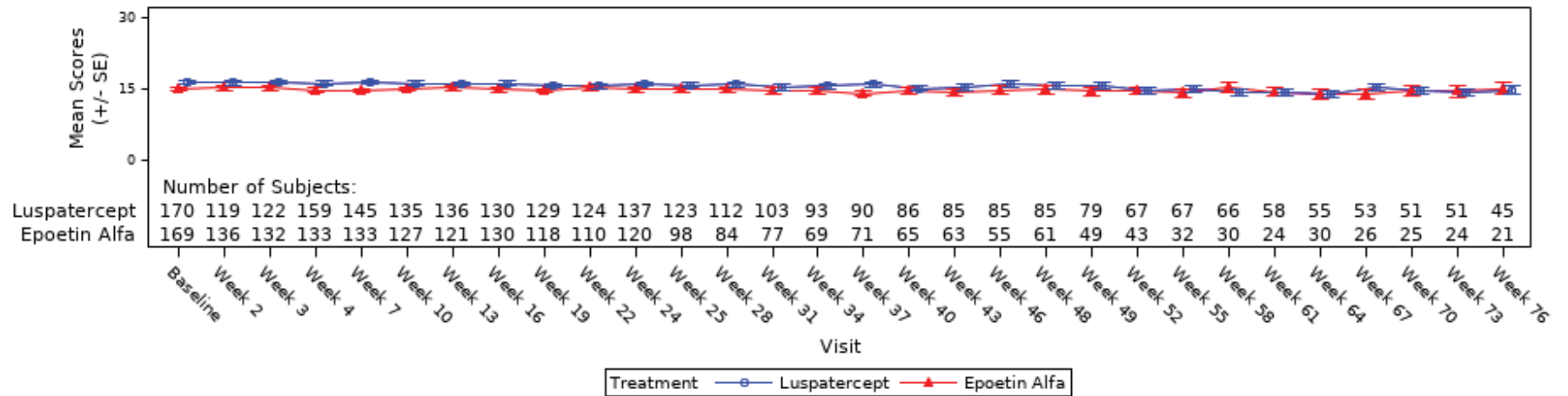
06DEC2023:10:42:17

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Protocol: ACE-536-MDS-002

Page 13 of 18

Figure 11.1:
Line Plot of Mean PRO Scores Over Time - FACT-AnScales - All Study Subjects - HRQoL Evaluable Population - FACT-An
FACT-G Functional Well-being



Cut-off date: 31-Mar-2023

SE = Standard error.

This display includes all post-baseline visits with scheduled FACT-AnScales collection and at least 5 subjects with a non-missing score in one of the treatment arms.

Program Source: /opt/zfs001/prd/bms214671/stats/market/prog/figures

Program Name: rg-ef-pro-ebr1705.sas

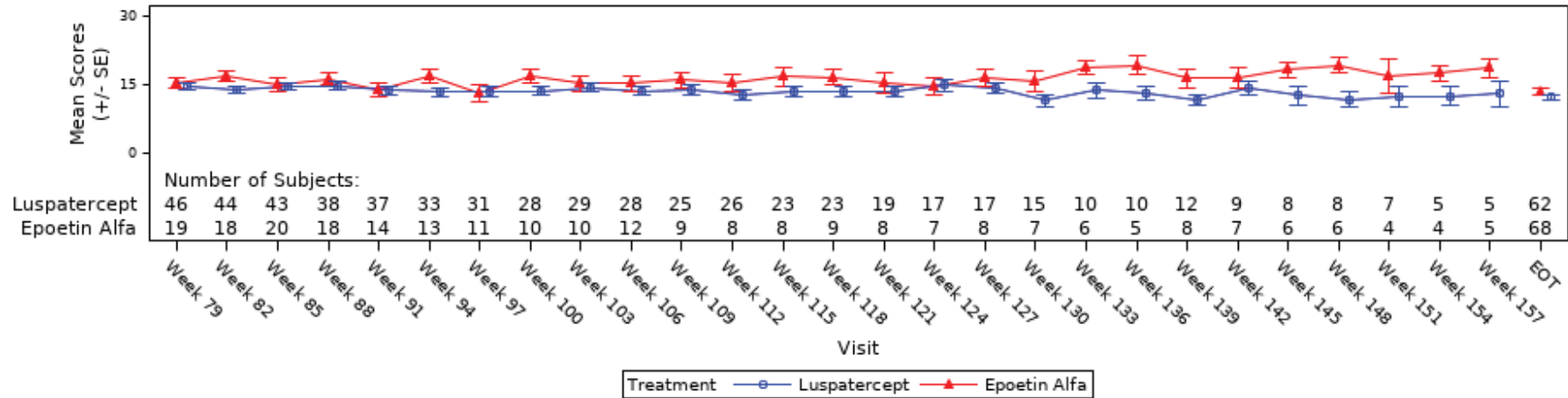
06DEC2023:10:42:17

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Protocol: ACE-536-MDS-002

Page 14 of 18

Figure 11.1:
Line Plot of Mean PRO Scores Over Time - FACT-AnScales - All Study Subjects - HRQoL Evaluable Population - FACT-An
FACT-G Functional Well-being



Cut-off date: 31-Mar-2023

SE = Standard error.

This display includes all post-baseline visits with scheduled FACT-AnScales collection and at least 5 subjects with a non-missing score in one of the treatment arms.

Program Source: /opt/zfs001/prd/bms214671/stats/market/prog/figures

Program Name: rg-ef-pro-ebr1705.sas

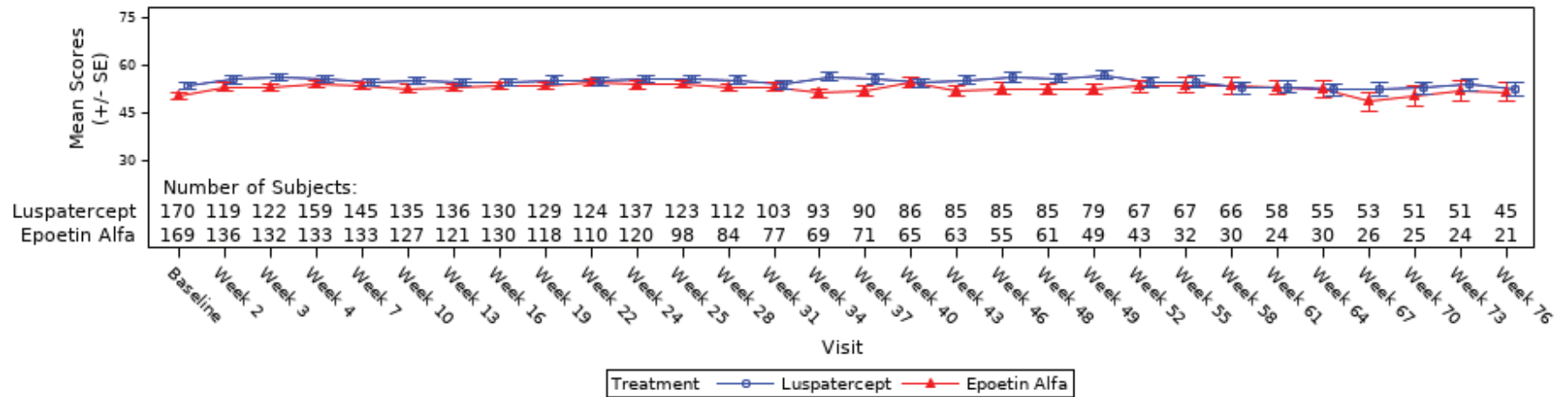
06DEC2023:10:42:17

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Protocol: ACE-536-MDS-002

Page 15 of 18

Figure 11.1:
Line Plot of Mean PRO Scores Over Time - FACT-AnScales - All Study Subjects - HRQoL Evaluable Population - FACT-An Anemia Subscale



Cut-off date: 31-Mar-2023

SE = Standard error.

This display includes all post-baseline visits with scheduled FACT-AnScales collection and at least 5 subjects with a non-missing score in one of the treatment arms.

Program Source: /opt/zfs001/prd/bms214671/stats/market/prog/figures

Program Name: rg-ef-pro-ebr1705.sas

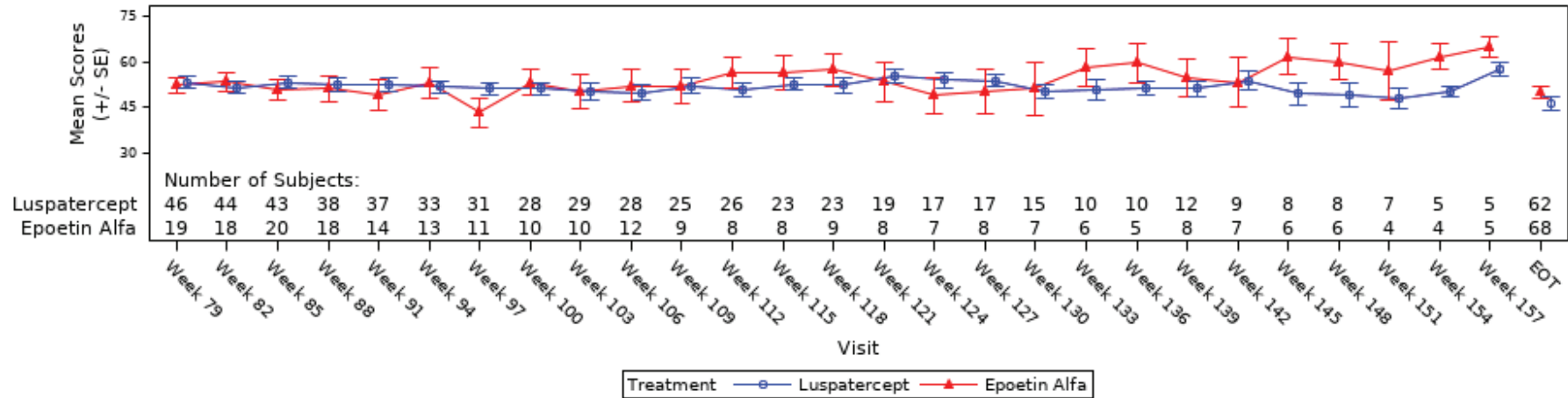
06DEC2023:10:42:17

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Protocol: ACE-536-MDS-002

Page 16 of 18

Figure 11.1:
Line Plot of Mean PRO Scores Over Time - FACT-AnScales - All Study Subjects - HRQoL Evaluable Population - FACT-An Anemia Subscale



Cut-off date: 31-Mar-2023

SE = Standard error.

This display includes all post-baseline visits with scheduled FACT-AnScales collection and at least 5 subjects with a non-missing score in one of the treatment arms.

Program Source: /opt/zfs001/prd/bms214671/stats/market/prog/figures

Program Name: rg-ef-pro-ebr1705.sas

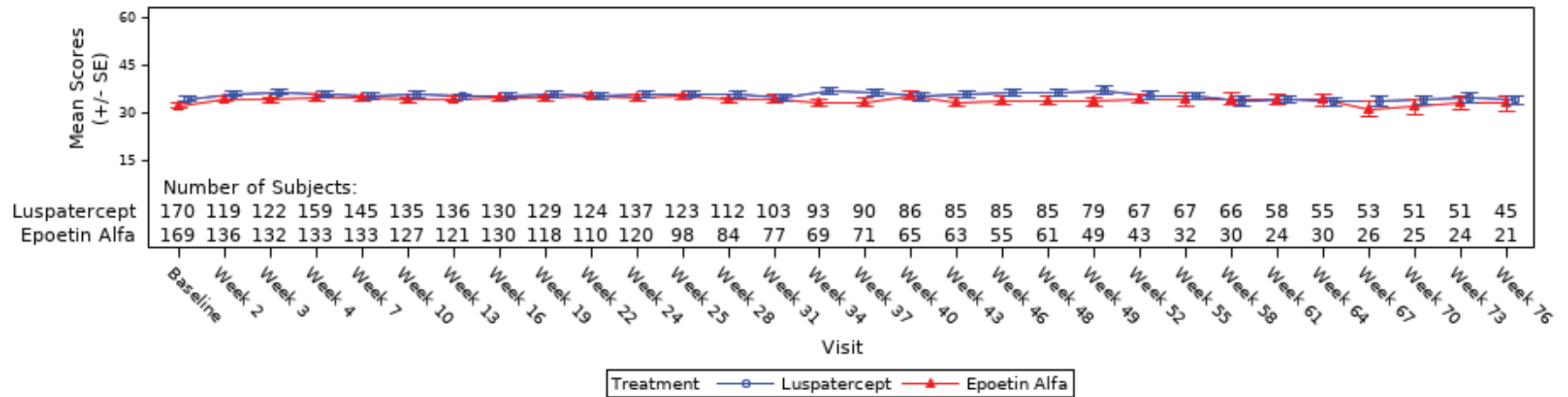
06DEC2023:10:42:17

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Protocol: ACE-536-MDS-002

Page 17 of 18

Figure 11.1:
Line Plot of Mean PRO Scores Over Time - FACT-AnScales - All Study Subjects - HRQoL Evaluable Population - FACT-An Fatigue Subscale



Cut-off date: 31-Mar-2023

SE = Standard error.

This display includes all post-baseline visits with scheduled FACT-AnScales collection and at least 5 subjects with a non-missing score in one of the treatment arms.

Program Source: /opt/zfs001/prd/bms214671/stats/market/prog/figures

Program Name: rg-ef-pro-ebr1705.sas

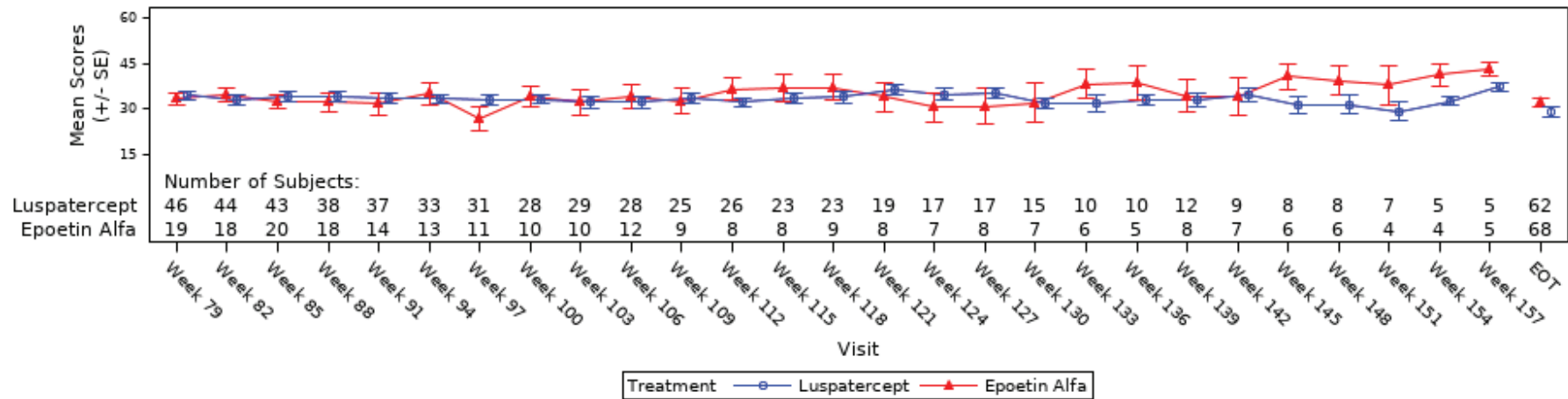
06DEC2023:10:42:17

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Protocol: ACE-536-MDS-002

Page 18 of 18

Figure 11.1:
Line Plot of Mean PRO Scores Over Time - FACT-AnScales - All Study Subjects - HRQoL Evaluable Population - FACT-An Fatigue Subscale



Cut-off date: 31-Mar-2023

SE = Standard error.

This display includes all post-baseline visits with scheduled FACT-AnScales collection and at least 5 subjects with a non-missing score in one of the treatment arms.

Program Source: /opt/zfs001/prd/bms214671/stats/market/prog/figures

Program Name: rg-ef-pro-ebr1705.sas

06DEC2023:10:42:17

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Celgene, a Bristol-Myers Squibb Company
ACE-536-MDS-002

Page 1 of 1
Cutoff date: 31MAR2023

Table 14.2.18.1.1
Available Data Rates - QUALMS-P Questionnaire
ITT Population

Parameter	Luspatercept (N=182)	Epoetin Alfa (N=181)	Total (N=363)
Available Data Rate [a]			
Baseline [b]	70/182 (38.5%)	70/181 (38.7%)	140/363 (38.6%)
D169	44/182 (24.2%)	23/181 (12.7%)	67/363 (18.5%)

Subjects are considered compliant if all 14 items are non-missing at a given assessment visit.

Only protocol scheduled visits are presented, where visits are derived.

[a] For available data rate, the denominators for all scheduled visits are fixed, which is the ITT population.

[b] Baseline is defined as the last record on or before the first dose of IP.

Program path: /u02/projects/ace_536/ace_536_mds_002/deliverables/d018_primary_dbl_may2023/programs/tables/final/t_14_2_18_1_1.sas

Data Extraction Date: 17MAY2023

Data source: ADSL ADQS

Run date: 31MAY2023

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Protocol: ACE-536-MDS-002

Page 1 of 24

Table 50
 Proportion of Subjects with Treatment-Emergent AEs in Week 1-24 - Subgroup Analysis
 Main AE Categories Excluding Progression Terms
 All Study Subjects
 Safety Population

	Luspatercept (N=182)		Epoetin Alfa (N=179)		Luspatercept vs. Epoetin Alfa		
	N	Response n (%)	N	Response n (%)	Risk ratio (95% CI) [a]	p-value [a]	Q test [b]

SUBJECT WITH AT LEAST ONE TEAE							
AGE CATEGORIES (YEARS)							
<= 64	27	24 (88.9)	25	21 (84.0)	1.06 (0.85, 1.31)	0.6092	0.2604
65-74	68	66 (97.1)	65	52 (80.0)	1.21 (1.07, 1.38)	0.0032	
>= 75	87	75 (86.2)	89	73 (82.0)	1.05 (0.92, 1.20)	0.4481	
GENDER							
MALE	109	95 (87.2)	90	78 (86.7)	1.01 (0.90, 1.12)	0.9190	0.0086
FEMALE	73	70 (95.9)	89	68 (76.4)	1.26 (1.11, 1.42)	0.0004	
RACE							
WHITE	146	132 (90.4)	141	116 (82.3)	1.10 (1.00, 1.21)	0.0469	0.6181
NON-WHITE	21	18 (85.7)	25	18 (72.0)	1.19 (0.88, 1.61)	0.2553	

 Cut-off date: 31-Mar-2023. Progression Terms include only the PT Myelodysplastic syndrome.
 Treatment-emergent AEs include events that started on or after the first dose of IP until 42 days after the last dose of IP,
 as well as those SAEs made known to the investigator at any time thereafter that are suspected of being related to IP.

(a) Unadjusted Risk Ratio. CI and p-value are based on normal approximation.

(b) p-value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups calculated using the Cochran's Q test.

Program: ./primary/./pgm_code/./primary/rpt/pgm_code/rt-ae-allsubjgelexpdw24sg.sas

30NOV2023:10:19:14

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Protocol: ACE-536-MDS-002

Page 2 of 24

Table 50
 Proportion of Subjects with Treatment-Emergent AEs in Week 1-24 - Subgroup Analysis
 Main AE Categories Excluding Progression Terms
 All Study Subjects
 Safety Population

	Luspatercept (N=182)		Epoetin Alfa (N=179)		Luspatercept vs. Epoetin Alfa		
	N	Response n (%)	N	Response n (%)	Risk ratio (95% CI) [a]	p-value [a]	Q test [b]
SUBJECT WITH AT LEAST ONE TEAE							
BASELINE TRANSFUSION BURDEN							
< 4 UNITS	118	108 (91.5)	109	85 (78.0)	1.17 (1.05, 1.32)	0.0058	0.1078
> 4 UNITS	64	57 (89.1)	70	61 (87.1)	1.02 (0.90, 1.16)	0.7313	
RING SIDEROBLAST STATUS							
RS+	133	118 (88.7)	128	104 (81.3)	1.09 (0.99, 1.21)	0.0939	0.4422
RS-	49	47 (95.9)	50	41 (82.0)	1.17 (1.01, 1.35)	0.0306	

Cut-off date: 31-Mar-2023. Progression Terms include only the PT Myelodysplastic syndrome.
 Treatment-emergent AEs include events that started on or after the first dose of IP until 42 days after the last dose of IP,
 as well as those SAEs made known to the investigator at any time thereafter that are suspected of being related to IP.

(a) Unadjusted Risk Ratio. CI and p-value are based on normal approximation.

(b) p-value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups calculated using the Cochran's Q test.

Program: ./primary/./pgm_code/./primary/rpt/pgm_code/rt-ae-allsubjgelexpdw24sg.sas

30NOV2023:10:19:14

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Protocol: ACE-536-MDS-002

Page 3 of 24

Table 50
 Proportion of Subjects with Treatment-Emergent AEs in Week 1-24 - Subgroup Analysis
 Main AE Categories Excluding Progression Terms
 All Study Subjects
 Safety Population

	Luspatercept (N=182)		Epoetin Alfa (N=179)		Luspatercept vs. Epoetin Alfa		
	N	Response n (%)	N	Response n (%)	Risk ratio (95% CI) [a]	p-value [a]	Q test [b]

SUBJECT WITH AT LEAST ONE TEAE							
BASELINE SERUM EPO							
<= 200 U/L	145	131 (90.3)	143	117 (81.8)	1.10 (1.01, 1.21)	0.0383	0.7604
> 200 U/L	37	34 (91.9)	36	29 (80.6)	1.14 (0.95, 1.38)	0.1673	
MDS WHO CLASSIFICATION AT BASELINE							
MDS-MLD	50	48 (96.0)	47	39 (83.0)	1.16 (1.00, 1.33)	0.0432	0.5013
MDS-RS-MLD	127	112 (88.2)	116	94 (81.0)	1.09 (0.98, 1.21)	0.1269	

 Cut-off date: 31-Mar-2023. Progression Terms include only the PT Myelodysplastic syndrome.
 Treatment-emergent AEs include events that started on or after the first dose of IP until 42 days after the last dose of IP,
 as well as those SAEs made known to the investigator at any time thereafter that are suspected of being related to IP.

(a) Unadjusted Risk Ratio. CI and p-value are based on normal approximation.

(b) p-value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups calculated using the Cochran's Q test.

Program: ./primary/./pgm_code/./primary/rpt/pgm_code/rt-ae-allsubjgelexpdw24sg.sas

30NOV2023:10:19:14

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Protocol: ACE-536-MDS-002

Page 4 of 24

Table 50
 Proportion of Subjects with Treatment-Emergent AEs in Week 1-24 - Subgroup Analysis
 Main AE Categories Excluding Progression Terms
 All Study Subjects
 Safety Population

	Luspatercept (N=182)		Epoetin Alfa (N=179)		Luspatercept vs. Epoetin Alfa		
	N	Response n (%)	N	Response n (%)	Risk ratio (95% CI) [a]	p-value [a]	Q test [b]

SUBJECT WITH AT LEAST ONE TEAE							
TIME SINCE INITIAL DIAGNOSIS AT BASELINE							
<= 1 YEARS	103	92 (89.3)	121	100 (82.6)	1.08 (0.97, 1.20)	0.1489	0.7952
> 1 to 2 YEARS	26	23 (88.5)	21	15 (71.4)	1.24 (0.91, 1.68)	0.1680	
> 2 to 5 YEARS	31	31 (100.0)	22	19 (86.4)	1.16 (0.98, 1.37)	0.0835	
> 5 YEARS	22	19 (86.4)	15	12 (80.0)	1.08 (0.80, 1.46)	0.6201	
ECOG PERFORMANCE STATUS AT BASELINE							
0 or 1	178	162 (91.0)	161	131 (81.4)	1.12 (1.03, 1.22)	0.0118	0.4839
2	4	3 (75.0)	18	15 (83.3)	0.90 (0.49, 1.64)	0.7317	

 Cut-off date: 31-Mar-2023. Progression Terms include only the PT Myelodysplastic syndrome.
 Treatment-emergent AEs include events that started on or after the first dose of IP until 42 days after the last dose of IP,
 as well as those SAEs made known to the investigator at any time thereafter that are suspected of being related to IP.

(a) Unadjusted Risk Ratio. CI and p-value are based on normal approximation.

(b) p-value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups calculated using the Cochran's Q test.

Program: ./primary/./pgm_code/./primary/rpt/pgm_code/rt-ae-allsubjgelexpdw24sg.sas

30NOV2023:10:19:14

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Protocol: ACE-536-MDS-002

Page 5 of 24

Table 50
 Proportion of Subjects with Treatment-Emergent AEs in Week 1-24 - Subgroup Analysis
 Main AE Categories Excluding Progression Terms
 All Study Subjects
 Safety Population

	Luspatercept (N=182)		Epoetin Alfa (N=179)		Luspatercept vs. Epoetin Alfa		
	N	Response n (%)	N	Response n (%)	Risk ratio (95% CI) [a]	p-value [a]	Q test [b]

SUBJECT WITH AT LEAST ONE TEAE							
BASELINE IPSS-R RISK							
VERY LOW	16	14 (87.5)	17	14 (82.4)	1.06 (0.80, 1.42)	0.6795	0.2951
LOW	130	119 (91.5)	131	104 (79.4)	1.15 (1.04, 1.28)	0.0061	
INTERMEDIATE	34	30 (88.2)	29	26 (89.7)	0.98 (0.83, 1.17)	0.8575	
SF3B1							
MUTATED	114	102 (89.5)	100	78 (78.0)	1.15 (1.02, 1.30)	0.0270	0.2402
NON-MUTATED	65	60 (92.3)	71	63 (88.7)	1.04 (0.93, 1.16)	0.4759	

 Cut-off date: 31-Mar-2023. Progression Terms include only the PT Myelodysplastic syndrome.
 Treatment-emergent AEs include events that started on or after the first dose of IP until 42 days after the last dose of IP,
 as well as those SAEs made known to the investigator at any time thereafter that are suspected of being related to IP.
 (a) Unadjusted Risk Ratio. CI and p-value are based on normal approximation.
 (b) p-value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups calculated using the Cochran's Q test.
 Program: ./primary/./pgm_code/./primary/rpt/pgm_code/rt-ae-allsubjgelexpdw24sg.sas 30NOV2023:10:19:14

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Protocol: ACE-536-MDS-002

Page 6 of 24

Table 50
 Proportion of Subjects with Treatment-Emergent AEs in Week 1-24 - Subgroup Analysis
 Main AE Categories Excluding Progression Terms
 All Study Subjects
 Safety Population

	Luspatercept (N=182)		Epoetin Alfa (N=179)		Luspatercept vs. Epoetin Alfa		
	N	Response n (%)	N	Response n (%)	Risk ratio (95% CI) [a]	p-value [a]	Q test [b]

SUBJECT WITH AT LEAST ONE TEAE							
BASELINE PLATELETS							0.5298
< 100 10 ⁹ /L	26	24 (92.3)	20	17 (85.0)	1.09 (0.88, 1.35)	0.4520	
100 to 450 10 ⁹ /L	149	134 (89.9)	147	120 (81.6)	1.10 (1.00, 1.21)	0.0426	
> 450 10 ⁹ /L	6	6 (100.0)	12	9 (75.0)	1.33 (0.96, 1.85)	0.0843	
REGION							0.6412
NORTH AMERICA	14	14 (100.0)	14	14 (100.0)	N.D. (N.D., N.D.)	N.D.	
EUROPE	111	101 (91.0)	106	86 (81.1)	1.12 (1.01, 1.25)	0.0390	
ASIA	16	14 (87.5)	23	16 (69.6)	1.26 (0.91, 1.75)	0.1701	
REST OF WORLD	41	36 (87.8)	36	30 (83.3)	1.05 (0.88, 1.27)	0.5805	

 Cut-off date: 31-Mar-2023. Progression Terms include only the PT Myelodysplastic syndrome.
 Treatment-emergent AEs include events that started on or after the first dose of IP until 42 days after the last dose of IP,
 as well as those SAEs made known to the investigator at any time thereafter that are suspected of being related to IP.

(a) Unadjusted Risk Ratio. CI and p-value are based on normal approximation.

(b) p-value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups calculated using the Cochran's Q test.

Program: ./primary/./pgm_code/./primary/rpt/pgm_code/rt-ae-allsubjgelexpdw24sg.sas

30NOV2023:10:19:14

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Protocol: ACE-536-MDS-002

Page 7 of 24

Table 50
 Proportion of Subjects with Treatment-Emergent AEs in Week 1-24 - Subgroup Analysis
 Main AE Categories Excluding Progression Terms
 All Study Subjects
 Safety Population

	Luspatercept (N=182)		Epoetin Alfa (N=179)		Luspatercept vs. Epoetin Alfa		
	N	Response n (%)	N	Response n (%)	Risk ratio (95% CI) [a]	p-value [a]	Q test [b]

SUBJECT WITH AT LEAST ONE SEVERE TEAE (NCI-CTCAE GRACE >= 3)							
AGE CATEGORIES (YEARS)							
<= 64	27	7 (25.9)	25	7 (28.0)	0.93 (0.38, 2.27)	0.8662	0.3233
65-74	68	29 (42.6)	65	19 (29.2)	1.46 (0.91, 2.33)	0.1137	
>= 75	87	33 (37.9)	89	36 (40.4)	0.94 (0.65, 1.36)	0.7324	
GENDER							
MALE	109	40 (36.7)	90	34 (37.8)	0.97 (0.68, 1.40)	0.8752	0.3519
FEMALE	73	29 (39.7)	89	28 (31.5)	1.26 (0.83, 1.92)	0.2729	
RACE							
WHITE	146	59 (40.4)	141	53 (37.6)	1.08 (0.80, 1.44)	0.6245	0.8438
NON-WHITE	21	6 (28.6)	25	6 (24.0)	1.19 (0.45, 3.15)	0.7250	

 Cut-off date: 31-Mar-2023. Progression Terms include only the PT Myelodysplastic syndrome.
 Treatment-emergent AEs include events that started on or after the first dose of IP until 42 days after the last dose of IP,
 as well as those SAEs made known to the investigator at any time thereafter that are suspected of being related to IP.

(a) Unadjusted Risk Ratio. CI and p-value are based on normal approximation.

(b) p-value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups calculated using the Cochran's Q test.

Program: ./primary/./pgm_code/./primary/rpt/pgm_code/rt-ae-allsubjgelexpdw24sg.sas

30NOV2023:10:19:14

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Protocol: ACE-536-MDS-002

Page 8 of 24

Table 50
 Proportion of Subjects with Treatment-Emergent AEs in Week 1-24 - Subgroup Analysis
 Main AE Categories Excluding Progression Terms
 All Study Subjects
 Safety Population

	Luspatercept (N=182)		Epoetin Alfa (N=179)		Luspatercept vs. Epoetin Alfa		
	N	Response n (%)	N	Response n (%)	Risk ratio (95% CI) [a]	p-value [a]	Q test [b]

SUBJECT WITH AT LEAST ONE SEVERE TEAE (NCI-CTCAE GRACE >= 3)							
BASELINE TRANSFUSION BURDEN < 4 UNITS	118	43 (36.4)	109	38 (34.9)	1.05 (0.74, 1.48)	0.8043	0.6618
> 4 UNITS	64	26 (40.6)	70	24 (34.3)	1.18 (0.76, 1.84)	0.4490	
RING SIDEROBLAST STATUS							
RS+	133	47 (35.3)	128	44 (34.4)	1.03 (0.74, 1.43)	0.8703	0.4105
RS-	49	22 (44.9)	50	17 (34.0)	1.32 (0.80, 2.17)	0.2713	

 Cut-off date: 31-Mar-2023. Progression Terms include only the PT Myelodysplastic syndrome.
 Treatment-emergent AEs include events that started on or after the first dose of IP until 42 days after the last dose of IP,
 as well as those SAEs made known to the investigator at any time thereafter that are suspected of being related to IP.
 (a) Unadjusted Risk Ratio. CI and p-value are based on normal approximation.
 (b) p-value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups calculated using the Cochran's Q test.
 Program: ./primary/./pgm_code/./primary/rpt/pgm_code/rt-ae-allsubjgelexpdw24sg.sas 30NOV2023:10:19:14

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Protocol: ACE-536-MDS-002

Page 9 of 24

Table 50
 Proportion of Subjects with Treatment-Emergent AEs in Week 1-24 - Subgroup Analysis
 Main AE Categories Excluding Progression Terms
 All Study Subjects
 Safety Population

	Luspatercept (N=182)		Epoetin Alfa (N=179)		Luspatercept vs. Epoetin Alfa		
	N	Response n (%)	N	Response n (%)	Risk ratio (95% CI) [a]	p-value [a]	Q test [b]

SUBJECT WITH AT LEAST ONE SEVERE TEAE (NCI-CTCAE GRACE >= 3)							
BASELINE SERUM EPO <= 200 U/L	145	56 (38.6)	143	50 (35.0)	1.10 (0.82, 1.50)	0.5207	0.8965
> 200 U/L	37	13 (35.1)	36	12 (33.3)	1.05 (0.56, 1.99)	0.8712	
MDS WHO CLASSIFICATION AT BASELINE							
MDS-MLD	50	23 (46.0)	47	17 (36.2)	1.27 (0.78, 2.06)	0.3305	0.4378
MDS-RS-MLD	127	44 (34.6)	116	40 (34.5)	1.00 (0.71, 1.42)	0.9787	

 Cut-off date: 31-Mar-2023. Progression Terms include only the PT Myelodysplastic syndrome.
 Treatment-emergent AEs include events that started on or after the first dose of IP until 42 days after the last dose of IP,
 as well as those SAEs made known to the investigator at any time thereafter that are suspected of being related to IP.

(a) Unadjusted Risk Ratio. CI and p-value are based on normal approximation.

(b) p-value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups calculated using the Cochran's Q test.

Program: ./primary/./pgm_code/./primary/rpt/pgm_code/rt-ae-allsubjgelexpdw24sg.sas

30NOV2023:10:19:14

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Protocol: ACE-536-MDS-002

Page 10 of 24

Table 50
 Proportion of Subjects with Treatment-Emergent AEs in Week 1-24 - Subgroup Analysis
 Main AE Categories Excluding Progression Terms
 All Study Subjects
 Safety Population

	Luspatercept (N=182)		Epoetin Alfa (N=179)		Luspatercept vs. Epoetin Alfa		
	N	Response n (%)	N	Response n (%)	Risk ratio (95% CI) [a]	p-value [a]	Q test [b]

SUBJECT WITH AT LEAST ONE SEVERE TEAE (NCI-CTCAE GRACE >= 3)							
TIME SINCE INITIAL DIAGNOSIS AT BASELINE							0.6412
<= 1 YEARS	103	39 (37.9)	121	44 (36.4)	1.04 (0.74, 1.47)	0.8166	
> 1 to 2 YEARS	26	10 (38.5)	21	5 (23.8)	1.62 (0.65, 4.00)	0.2998	
> 2 to 5 YEARS	31	11 (35.5)	22	9 (40.9)	0.87 (0.43, 1.73)	0.6866	
> 5 YEARS	22	9 (40.9)	15	4 (26.7)	1.53 (0.58, 4.08)	0.3911	
ECOG PERFORMANCE STATUS AT BASELINE							0.1077
0 or 1	178	66 (37.1)	161	56 (34.8)	1.07 (0.80, 1.42)	0.6605	
2	4	3 (75.0)	18	6 (33.3)	2.25 (0.95, 5.34)	0.0659	

 Cut-off date: 31-Mar-2023. Progression Terms include only the PT Myelodysplastic syndrome.
 Treatment-emergent AEs include events that started on or after the first dose of IP until 42 days after the last dose of IP,
 as well as those SAEs made known to the investigator at any time thereafter that are suspected of being related to IP.
 (a) Unadjusted Risk Ratio. CI and p-value are based on normal approximation.
 (b) p-value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups calculated using the Cochran's Q test.
 Program: ./primary/./pgm_code/./primary/rpt/pgm_code/rt-ae-allsubjgelexpdw24sg.sas 30NOV2023:10:19:14

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Protocol: ACE-536-MDS-002

Page 11 of 24

Table 50
 Proportion of Subjects with Treatment-Emergent AEs in Week 1-24 - Subgroup Analysis
 Main AE Categories Excluding Progression Terms
 All Study Subjects
 Safety Population

	Luspatercept (N=182)		Epoetin Alfa (N=179)		Luspatercept vs. Epoetin Alfa		
	N	Response n (%)	N	Response n (%)	Risk ratio (95% CI) [a]	p-value [a]	Q test [b]

SUBJECT WITH AT LEAST ONE SEVERE TEAE (NCI-CTCAE GRACE >= 3)							
BASELINE IPSS-R RISK							
VERY LOW	16	1 (6.3)	17	4 (23.5)	0.27 (0.03, 2.13)	0.2121	0.2898
LOW	130	52 (40.0)	131	44 (33.6)	1.19 (0.86, 1.64)	0.2843	
INTERMEDIATE	34	15 (44.1)	29	14 (48.3)	0.91 (0.54, 1.56)	0.7409	
SF3B1							
MUTATED	114	35 (30.7)	100	35 (35.0)	0.88 (0.60, 1.29)	0.5036	0.0329
NON-MUTATED	65	34 (52.3)	71	23 (32.4)	1.61 (1.07, 2.43)	0.0215	

 Cut-off date: 31-Mar-2023. Progression Terms include only the PT Myelodysplastic syndrome.
 Treatment-emergent AEs include events that started on or after the first dose of IP until 42 days after the last dose of IP,
 as well as those SAEs made known to the investigator at any time thereafter that are suspected of being related to IP.

(a) Unadjusted Risk Ratio. CI and p-value are based on normal approximation.

(b) p-value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups calculated using the Cochran's Q test.

Program: ./primary/./pgm_code/./primary/rpt/pgm_code/rt-ae-allsubjgelexpdw24sg.sas

30NOV2023:10:19:14

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Protocol: ACE-536-MDS-002

Page 12 of 24

Table 50
 Proportion of Subjects with Treatment-Emergent AEs in Week 1-24 - Subgroup Analysis
 Main AE Categories Excluding Progression Terms
 All Study Subjects
 Safety Population

	Luspatercept (N=182)		Epoetin Alfa (N=179)		Luspatercept vs. Epoetin Alfa		
	N	Response n (%)	N	Response n (%)	Risk ratio (95% CI) [a]	p-value [a]	Q test [b]

SUBJECT WITH AT LEAST ONE SEVERE TEAE (NCI-CTCAE GRACE >= 3)							
BASELINE PLATELETS							0.3947
< 100 10 ⁹ /L	26	12 (46.2)	20	9 (45.0)	1.03 (0.54, 1.94)	0.9380	
100 to 450 10 ⁹ /L	149	54 (36.2)	147	51 (34.7)	1.04 (0.77, 1.42)	0.7809	
> 450 10 ⁹ /L	6	3 (50.0)	12	2 (16.7)	3.00 (0.67, 13.40)	0.1503	

REGION							0.2403
NORTH AMERICA	14	5 (35.7)	14	9 (64.3)	0.56 (0.25, 1.24)	0.1519	
EUROPE	111	43 (38.7)	106	39 (36.8)	1.05 (0.75, 1.48)	0.7677	
ASIA	16	4 (25.0)	23	5 (21.7)	1.15 (0.36, 3.63)	0.8117	
REST OF WORLD	41	17 (41.5)	36	9 (25.0)	1.66 (0.85, 3.25)	0.1404	

Cut-off date: 31-Mar-2023. Progression Terms include only the PT Myelodysplastic syndrome.
 Treatment-emergent AEs include events that started on or after the first dose of IP until 42 days after the last dose of IP,
 as well as those SAEs made known to the investigator at any time thereafter that are suspected of being related to IP.

(a) Unadjusted Risk Ratio. CI and p-value are based on normal approximation.

(b) p-value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups calculated using the Cochran's Q test.

Program: ./primary/./pgm_code/./primary/rpt/pgm_code/rt-ae-allsubjgelexpdw24sg.sas

30NOV2023:10:19:14

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Protocol: ACE-536-MDS-002

Page 13 of 24

Table 50
 Proportion of Subjects with Treatment-Emergent AEs in Week 1-24 - Subgroup Analysis
 Main AE Categories Excluding Progression Terms
 All Study Subjects
 Safety Population

	Luspatercept (N=182)		Epoetin Alfa (N=179)		Luspatercept vs. Epoetin Alfa		
	N	Response n (%)	N	Response n (%)	Risk ratio (95% CI) [a]	p-value [a]	Q test [b]
SUBJECT WITH AT LEAST ONE SERIOUS TEAE							
AGE CATEGORIES (YEARS)							
<= 64	27	1 (3.7)	25	4 (16.0)	0.23 (0.03, 1.93)	0.1767	0.0404
65-74	68	15 (22.1)	65	6 (9.2)	2.39 (0.99, 5.78)	0.0533	
>= 75	87	20 (23.0)	89	26 (29.2)	0.79 (0.48, 1.30)	0.3499	
GENDER							
MALE	109	25 (22.9)	90	22 (24.4)	0.94 (0.57, 1.55)	0.8029	0.9633
FEMALE	73	11 (15.1)	89	14 (15.7)	0.96 (0.46, 1.98)	0.9077	
RACE							
WHITE	146	33 (22.6)	141	28 (19.9)	1.14 (0.73, 1.78)	0.5705	0.1847
NON-WHITE	21	2 (9.5)	25	6 (24.0)	0.40 (0.09, 1.76)	0.2245	

Cut-off date: 31-Mar-2023. Progression Terms include only the PT Myelodysplastic syndrome.
 Treatment-emergent AEs include events that started on or after the first dose of IP until 42 days after the last dose of IP,
 as well as those SAEs made known to the investigator at any time thereafter that are suspected of being related to IP.

(a) Unadjusted Risk Ratio. CI and p-value are based on normal approximation.

(b) p-value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups calculated using the Cochran's Q test.

Program: ./primary/./pgm_code/./primary/rpt/pgm_code/rt-ae-allsubjgelexpdw24sg.sas

30NOV2023:10:19:14

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Protocol: ACE-536-MDS-002

Page 14 of 24

Table 50
 Proportion of Subjects with Treatment-Emergent AEs in Week 1-24 - Subgroup Analysis
 Main AE Categories Excluding Progression Terms
 All Study Subjects
 Safety Population

	Luspatercept (N=182)		Epoetin Alfa (N=179)		Luspatercept vs. Epoetin Alfa		
	N	Response n (%)	N	Response n (%)	Risk ratio (95% CI) [a]	p-value [a]	Q test [b]

SUBJECT WITH AT LEAST ONE SERIOUS TEAE							
BASELINE TRANSFUSION BURDEN							
< 4 UNITS	118	23 (19.5)	109	22 (20.2)	0.97 (0.57, 1.63)	0.8960	0.9079
> 4 UNITS	64	13 (20.3)	70	14 (20.0)	1.02 (0.52, 1.99)	0.9641	
RING SIDEROBLAST STATUS							
RS+	133	21 (15.8)	128	23 (18.0)	0.88 (0.51, 1.51)	0.6386	0.3867
RS-	49	15 (30.6)	50	12 (24.0)	1.28 (0.67, 2.44)	0.4623	

 Cut-off date: 31-Mar-2023. Progression Terms include only the PT Myelodysplastic syndrome.
 Treatment-emergent AEs include events that started on or after the first dose of IP until 42 days after the last dose of IP,
 as well as those SAEs made known to the investigator at any time thereafter that are suspected of being related to IP.

(a) Unadjusted Risk Ratio. CI and p-value are based on normal approximation.

(b) p-value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups calculated using the Cochran's Q test.

Program: ./primary/./pgm_code/./primary/rpt/pgm_code/rt-ae-allsubjgelexpdw24sg.sas

30NOV2023:10:19:14

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Protocol: ACE-536-MDS-002

Page 15 of 24

Table 50
 Proportion of Subjects with Treatment-Emergent AEs in Week 1-24 - Subgroup Analysis
 Main AE Categories Excluding Progression Terms
 All Study Subjects
 Safety Population

	Luspatercept (N=182)		Epoetin Alfa (N=179)		Luspatercept vs. Epoetin Alfa		
	N	Response n (%)	N	Response n (%)	Risk ratio (95% CI) [a]	p-value [a]	Q test [b]

SUBJECT WITH AT LEAST ONE SERIOUS TEAE							
BASELINE SERUM EPO							
<= 200 U/L	145	29 (20.0)	143	32 (22.4)	0.89 (0.57, 1.40)	0.6218	0.3020
> 200 U/L	37	7 (18.9)	36	4 (11.1)	1.70 (0.54, 5.32)	0.3600	
MDS WHO CLASSIFICATION AT BASELINE							
MDS-MLD	50	15 (30.0)	47	12 (25.5)	1.18 (0.62, 2.24)	0.6248	0.3610
MDS-RS-MLD	127	19 (15.0)	116	22 (19.0)	0.79 (0.45, 1.38)	0.4063	

 Cut-off date: 31-Mar-2023. Progression Terms include only the PT Myelodysplastic syndrome.
 Treatment-emergent AEs include events that started on or after the first dose of IP until 42 days after the last dose of IP,
 as well as those SAEs made known to the investigator at any time thereafter that are suspected of being related to IP.

(a) Unadjusted Risk Ratio. CI and p-value are based on normal approximation.

(b) p-value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups calculated using the Cochran's Q test.

Program: ./primary/./pgm_code/./primary/rpt/pgm_code/rt-ae-allsubjgelexpdw24sg.sas

30NOV2023:10:19:14

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Protocol: ACE-536-MDS-002

Page 16 of 24

Table 50
 Proportion of Subjects with Treatment-Emergent AEs in Week 1-24 - Subgroup Analysis
 Main AE Categories Excluding Progression Terms
 All Study Subjects
 Safety Population

	Luspatercept (N=182)		Epoetin Alfa (N=179)		Luspatercept vs. Epoetin Alfa		
	N	Response n (%)	N	Response n (%)	Risk ratio (95% CI) [a]	p-value [a]	Q test [b]

SUBJECT WITH AT LEAST ONE SERIOUS TEAE							
TIME SINCE INITIAL DIAGNOSIS AT BASELINE							
<= 1 YEARS	103	19 (18.4)	121	27 (22.3)	0.83 (0.49, 1.40)	0.4772	0.6977
> 1 to 2 YEARS	26	4 (15.4)	21	3 (14.3)	1.08 (0.27, 4.29)	0.9163	
> 2 to 5 YEARS	31	9 (29.0)	22	4 (18.2)	1.60 (0.56, 4.53)	0.3794	
> 5 YEARS	22	4 (18.2)	15	2 (13.3)	1.36 (0.29, 6.52)	0.6978	
ECOG PERFORMANCE STATUS AT BASELINE							
0 or 1	178	34 (19.1)	161	32 (19.9)	0.96 (0.62, 1.48)	0.8572	0.2258
2	4	2 (50.0)	18	4 (22.2)	2.25 (0.61, 8.31)	0.2238	

 Cut-off date: 31-Mar-2023. Progression Terms include only the PT Myelodysplastic syndrome.
 Treatment-emergent AEs include events that started on or after the first dose of IP until 42 days after the last dose of IP,
 as well as those SAEs made known to the investigator at any time thereafter that are suspected of being related to IP.

(a) Unadjusted Risk Ratio. CI and p-value are based on normal approximation.

(b) p-value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups calculated using the Cochran's Q test.

Program: ./primary/./pgm_code/./primary/rpt/pgm_code/rt-ae-allsubjgelexpdw24sg.sas

30NOV2023:10:19:14

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Protocol: ACE-536-MDS-002

Page 17 of 24

Table 50
 Proportion of Subjects with Treatment-Emergent AEs in Week 1-24 - Subgroup Analysis
 Main AE Categories Excluding Progression Terms
 All Study Subjects
 Safety Population

	Luspatercept (N=182)		Epoetin Alfa (N=179)		Luspatercept vs. Epoetin Alfa		
	N	Response n (%)	N	Response n (%)	Risk ratio (95% CI) [a]	p-value [a]	Q test [b]
SUBJECT WITH AT LEAST ONE SERIOUS TEAE							
BASELINE IPSS-R RISK							
VERY LOW	16	1 (6.3)	17	3 (17.6)	0.35 (0.04, 3.06)	0.3458	0.2216
LOW	130	29 (22.3)	131	24 (18.3)	1.22 (0.75, 1.97)	0.4246	
INTERMEDIATE	34	6 (17.6)	29	9 (31.0)	0.57 (0.23, 1.41)	0.2222	
SF3B1							
MUTATED	114	17 (14.9)	100	19 (19.0)	0.78 (0.43, 1.43)	0.4262	0.2342
NON-MUTATED	65	19 (29.2)	71	16 (22.5)	1.30 (0.73, 2.30)	0.3741	

Cut-off date: 31-Mar-2023. Progression Terms include only the PT Myelodysplastic syndrome.
 Treatment-emergent AEs include events that started on or after the first dose of IP until 42 days after the last dose of IP,
 as well as those SAEs made known to the investigator at any time thereafter that are suspected of being related to IP.

(a) Unadjusted Risk Ratio. CI and p-value are based on normal approximation.

(b) p-value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups calculated using the Cochran's Q test.

Program: ./primary/./pgm_code/./primary/rpt/pgm_code/rt-ae-allsubjgelexpdw24sg.sas

30NOV2023:10:19:14

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Protocol: ACE-536-MDS-002

Page 18 of 24

Table 50
 Proportion of Subjects with Treatment-Emergent AEs in Week 1-24 - Subgroup Analysis
 Main AE Categories Excluding Progression Terms
 All Study Subjects
 Safety Population

	Luspatercept (N=182)		Epoetin Alfa (N=179)		Luspatercept vs. Epoetin Alfa		
	N	Response n (%)	N	Response n (%)	Risk ratio (95% CI) [a]	p-value [a]	Q test [b]

SUBJECT WITH AT LEAST ONE SERIOUS TEAE							
BASELINE PLATELETS							0.3358
< 100 10 ⁹ /L	26	4 (15.4)	20	5 (25.0)	0.62 (0.19, 2.00)	0.4194	
100 to 450 10 ⁹ /L	149	30 (20.1)	147	30 (20.4)	0.99 (0.63, 1.55)	0.9533	
> 450 10 ⁹ /L	6	2 (33.3)	12	1 (8.3)	4.00 (0.45, 35.79)	0.2150	
REGION							0.4549
NORTH AMERICA	14	1 (7.1)	14	4 (28.6)	0.25 (0.03, 1.97)	0.1877	
EUROPE	111	26 (23.4)	106	22 (20.8)	1.13 (0.68, 1.86)	0.6364	
ASIA	16	2 (12.5)	23	5 (21.7)	0.58 (0.13, 2.60)	0.4728	
REST OF WORLD	41	7 (17.1)	36	5 (13.9)	1.23 (0.43, 3.54)	0.7018	

 Cut-off date: 31-Mar-2023. Progression Terms include only the PT Myelodysplastic syndrome.
 Treatment-emergent AEs include events that started on or after the first dose of IP until 42 days after the last dose of IP,
 as well as those SAEs made known to the investigator at any time thereafter that are suspected of being related to IP.

(a) Unadjusted Risk Ratio. CI and p-value are based on normal approximation.

(b) p-value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups calculated using the Cochran's Q test.

Program: ./primary/./pgm_code/./primary/rpt/pgm_code/rt-ae-allsubjgelexpdw24sg.sas

30NOV2023:10:19:14

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Protocol: ACE-536-MDS-002

Page 19 of 24

Table 50
 Proportion of Subjects with Treatment-Emergent AEs in Week 1-24 - Subgroup Analysis
 Main AE Categories Excluding Progression Terms
 All Study Subjects
 Safety Population

	Luspatercept (N=182)		Epoetin Alfa (N=179)		Luspatercept vs. Epoetin Alfa		
	N	Response n (%)	N	Response n (%)	Risk ratio (95% CI) [a]	p-value [a]	Q test [b]

SUBJECT WITH AT LEAST ONE TEAE LEADING TO TREATMENT DISCONTINUATION							
AGE CATEGORIES (YEARS)							
<= 64	27	0	25	2 (8.0)	N.D. (N.D., N.D.)	N.D.	N.D.
65-74	68	2 (2.9)	65	2 (3.1)	N.D. (N.D., N.D.)	N.D.	
>= 75	87	3 (3.4)	89	3 (3.4)	N.D. (N.D., N.D.)	N.D.	
GENDER							
MALE	109	3 (2.8)	90	2 (2.2)	N.D. (N.D., N.D.)	N.D.	N.D.
FEMALE	73	2 (2.7)	89	5 (5.6)	N.D. (N.D., N.D.)	N.D.	
RACE							
WHITE	146	5 (3.4)	141	7 (5.0)	0.69 (0.22, 2.12)	0.5173	N.D.
NON-WHITE	21	0	25	0	N.D. (N.D., N.D.)	N.D.	

Cut-off date: 31-Mar-2023. Progression Terms include only the PT Myelodysplastic syndrome.
 Treatment-emergent AEs include events that started on or after the first dose of IP until 42 days after the last dose of IP, as well as those SAEs made known to the investigator at any time thereafter that are suspected of being related to IP.

(a) Unadjusted Risk Ratio. CI and p-value are based on normal approximation.

(b) p-value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups calculated using the Cochran's Q test.

Program: ./primary/./pgm_code/./primary/rpt/pgm_code/rt-ae-allsubjgelexpdw24sg.sas

30NOV2023:10:19:14

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Protocol: ACE-536-MDS-002

Page 20 of 24

Table 50
 Proportion of Subjects with Treatment-Emergent AEs in Week 1-24 - Subgroup Analysis
 Main AE Categories Excluding Progression Terms
 All Study Subjects
 Safety Population

	Luspatercept (N=182)		Epoetin Alfa (N=179)		Luspatercept vs. Epoetin Alfa		
	N	Response n (%)	N	Response n (%)	Risk ratio (95% CI) [a]	p-value [a]	Q test [b]

SUBJECT WITH AT LEAST ONE TEAE LEADING TO TREATMENT DISCONTINUATION							
BASELINE TRANSFUSION BURDEN							
< 4 UNITS	118	4 (3.4)	109	4 (3.7)	N.D. (N.D., N.D.)	N.D.	N.D.
> 4 UNITS	64	1 (1.6)	70	3 (4.3)	N.D. (N.D., N.D.)	N.D.	
RING SIDEROBLAST STATUS							
RS+	133	2 (1.5)	128	4 (3.1)	N.D. (N.D., N.D.)	N.D.	N.D.
RS-	49	3 (6.1)	50	3 (6.0)	N.D. (N.D., N.D.)	N.D.	

 Cut-off date: 31-Mar-2023. Progression Terms include only the PT Myelodysplastic syndrome.
 Treatment-emergent AEs include events that started on or after the first dose of IP until 42 days after the last dose of IP,
 as well as those SAEs made known to the investigator at any time thereafter that are suspected of being related to IP.
 (a) Unadjusted Risk Ratio. CI and p-value are based on normal approximation.
 (b) p-value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups calculated using the Cochran's Q test.
 Program: ./primary/./pgm_code/./primary/rpt/pgm_code/rt-ae-allsubjgelexpdw24sg.sas 30NOV2023:10:19:14

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Protocol: ACE-536-MDS-002

Page 21 of 24

Table 50
 Proportion of Subjects with Treatment-Emergent AEs in Week 1-24 - Subgroup Analysis
 Main AE Categories Excluding Progression Terms
 All Study Subjects
 Safety Population

	Luspatercept (N=182)		Epoetin Alfa (N=179)		Luspatercept vs. Epoetin Alfa		
	N	Response n (%)	N	Response n (%)	Risk ratio (95% CI) [a]	p-value [a]	Q test [b]

SUBJECT WITH AT LEAST ONE TEAE LEADING TO TREATMENT DISCONTINUATION							
BASELINE SERUM EPO							
<= 200 U/L	145	4 (2.8)	143	5 (3.5)	N.D. (N.D., N.D.)	N.D.	N.D.
> 200 U/L	37	1 (2.7)	36	2 (5.6)	N.D. (N.D., N.D.)	N.D.	
MDS WHO CLASSIFICATION AT BASELINE							
MDS-MLD	50	3 (6.0)	47	3 (6.4)	N.D. (N.D., N.D.)	N.D.	N.D.
MDS-RS-MLD	127	2 (1.6)	116	4 (3.4)	N.D. (N.D., N.D.)	N.D.	

 Cut-off date: 31-Mar-2023. Progression Terms include only the PT Myelodysplastic syndrome.
 Treatment-emergent AEs include events that started on or after the first dose of IP until 42 days after the last dose of IP,
 as well as those SAEs made known to the investigator at any time thereafter that are suspected of being related to IP.
 (a) Unadjusted Risk Ratio. CI and p-value are based on normal approximation.
 (b) p-value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups calculated using the Cochran's Q test.
 Program: ./primary/./pgm_code/./primary/rpt/pgm_code/rt-ae-allsubjgelexpdw24sg.sas 30NOV2023:10:19:14

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Protocol: ACE-536-MDS-002

Page 22 of 24

Table 50
 Proportion of Subjects with Treatment-Emergent AEs in Week 1-24 - Subgroup Analysis
 Main AE Categories Excluding Progression Terms
 All Study Subjects
 Safety Population

	Luspatercept (N=182)		Epoetin Alfa (N=179)		Luspatercept vs. Epoetin Alfa		
	N	Response n (%)	N	Response n (%)	Risk ratio (95% CI) [a]	p-value [a]	Q test [b]

SUBJECT WITH AT LEAST ONE TEAE LEADING TO TREATMENT DISCONTINUATION							
TIME SINCE INITIAL DIAGNOSIS AT BASELINE							N.D.
<= 1 YEARS	103	3 (2.9)	121	2 (1.7)	N.D. (N.D., N.D.)	N.D.	
> 1 to 2 YEARS	26	0	21	2 (9.5)	N.D. (N.D., N.D.)	N.D.	
> 2 to 5 YEARS	31	2 (6.5)	22	1 (4.5)	N.D. (N.D., N.D.)	N.D.	
> 5 YEARS	22	0	15	2 (13.3)	N.D. (N.D., N.D.)	N.D.	
ECOG PERFORMANCE STATUS AT BASELINE							N.D.
0 or 1	178	4 (2.2)	161	5 (3.1)	N.D. (N.D., N.D.)	N.D.	
2	4	1 (25.0)	18	2 (11.1)	N.D. (N.D., N.D.)	N.D.	

 Cut-off date: 31-Mar-2023. Progression Terms include only the PT Myelodysplastic syndrome.
 Treatment-emergent AEs include events that started on or after the first dose of IP until 42 days after the last dose of IP,
 as well as those SAEs made known to the investigator at any time thereafter that are suspected of being related to IP.
 (a) Unadjusted Risk Ratio. CI and p-value are based on normal approximation.
 (b) p-value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups calculated using the Cochran's Q test.
 Program: ./primary/./pgm_code/./primary/rpt/pgm_code/rt-ae-allsubjgelexpdw24sg.sas 30NOV2023:10:19:14

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Protocol: ACE-536-MDS-002

Page 23 of 24

Table 50
 Proportion of Subjects with Treatment-Emergent AEs in Week 1-24 - Subgroup Analysis
 Main AE Categories Excluding Progression Terms
 All Study Subjects
 Safety Population

	Luspatercept (N=182)		Epoetin Alfa (N=179)		Luspatercept vs. Epoetin Alfa		
	N	Response n (%)	N	Response n (%)	Risk ratio (95% CI) [a]	p-value [a]	Q test [b]

SUBJECT WITH AT LEAST ONE TEAE LEADING TO TREATMENT DISCONTINUATION							
BASELINE IPSS-R RISK							
VERY LOW	16	0	17	1 (5.9)	N.D. (N.D., N.D.)	N.D.	N.D.
LOW	130	4 (3.1)	131	3 (2.3)	N.D. (N.D., N.D.)	N.D.	
INTERMEDIATE	34	1 (2.9)	29	3 (10.3)	N.D. (N.D., N.D.)	N.D.	
SF3B1							
MUTATED	114	2 (1.8)	100	3 (3.0)	N.D. (N.D., N.D.)	N.D.	N.D.
NON-MUTATED	65	3 (4.6)	71	4 (5.6)	N.D. (N.D., N.D.)	N.D.	

 Cut-off date: 31-Mar-2023. Progression Terms include only the PT Myelodysplastic syndrome.
 Treatment-emergent AEs include events that started on or after the first dose of IP until 42 days after the last dose of IP,
 as well as those SAEs made known to the investigator at any time thereafter that are suspected of being related to IP.
 (a) Unadjusted Risk Ratio. CI and p-value are based on normal approximation.
 (b) p-value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups calculated using the Cochran's Q test.
 Program: ./primary/./pgm_code/./primary/rpt/pgm_code/rt-ae-allsubjgelexpdw24sg.sas 30NOV2023:10:19:14

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Protocol: ACE-536-MDS-002

Page 24 of 24

Table 50
 Proportion of Subjects with Treatment-Emergent AEs in Week 1-24 - Subgroup Analysis
 Main AE Categories Excluding Progression Terms
 All Study Subjects
 Safety Population

	Luspatercept (N=182)		Epoetin Alfa (N=179)		Luspatercept vs. Epoetin Alfa		
	N	Response n (%)	N	Response n (%)	Risk ratio (95% CI) [a]	p-value [a]	Q test [b]

SUBJECT WITH AT LEAST ONE TEAE LEADING TO TREATMENT DISCONTINUATION							
BASELINE PLATELETS							
< 100 10 ⁹ /L	26	0	20	1 (5.0)	N.D. (N.D., N.D.)	N.D.	N.D.
100 to 450 10 ⁹ /L	149	5 (3.4)	147	5 (3.4)	0.99 (0.29, 3.34)	0.9827	
> 450 10 ⁹ /L	6	0	12	1 (8.3)	N.D. (N.D., N.D.)	N.D.	
REGION							
NORTH AMERICA	14	0	14	1 (7.1)	N.D. (N.D., N.D.)	N.D.	N.D.
EUROPE	111	3 (2.7)	106	5 (4.7)	N.D. (N.D., N.D.)	N.D.	
ASIA	16	0	23	0	N.D. (N.D., N.D.)	N.D.	
REST OF WORLD	41	2 (4.9)	36	1 (2.8)	N.D. (N.D., N.D.)	N.D.	

 Cut-off date: 31-Mar-2023. Progression Terms include only the PT Myelodysplastic syndrome.
 Treatment-emergent AEs include events that started on or after the first dose of IP until 42 days after the last dose of IP,
 as well as those SAEs made known to the investigator at any time thereafter that are suspected of being related to IP.

(a) Unadjusted Risk Ratio. CI and p-value are based on normal approximation.

(b) p-value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups calculated using the Cochran's Q test.

Program: ./primary/./pgm_code/./primary/rpt/pgm_code/rt-ae-allsubjgelexpdw24sg.sas

30NOV2023:10:19:14

Protocol: ACE-536-MDS-002

Page 1 of 5

Table 33.1
 Proportion of Subjects with Treatment-Emergent AEs in Week 1-24
 Frequent TEAEs by System Organ Class and Preferred Term
 All Study Subjects
 Safety Population

System Organ Class Preferred Term	Luspatercept N = 182	Epoetin Alfa N = 179	Luspatercept vs. Epoetin Alfa			
	Response n (%)	Response n (%)	Risk difference (95% CI) (a)	Odds ratio (95% CI) (a)	Risk ratio (95% CI) (a)	p-value (b)
SUBJECTS WITH AT LEAST ONE TEAES	165 (90.7)	147 (82.1)	8.88 (1.75, 16.01)	2.14 (1.15, 4.00)	1.11 (1.02, 1.21)	0.0176
General disorders and administration site conditions	66 (36.3)	52 (29.1)	7.24 (-2.31, 16.79)	1.40 (0.90, 2.20)	1.25 (0.93, 1.70)	0.1437
Fatigue	22 (12.1)	11 (6.1)	6.35 (0.57, 12.14)	2.31 (1.06, 5.06)	2.12 (1.04, 4.31)	0.0387
Asthenia	20 (11.0)	17 (9.5)	1.81 (-4.24, 7.86)	1.24 (0.61, 2.52)	1.20 (0.64, 2.24)	0.5651
Oedema peripheral	15 (8.2)	8 (4.5)	4.10 (-0.85, 9.05)	2.09 (0.84, 5.23)	2.02 (0.84, 4.86)	0.1153
Pyrexia	6 (3.3)	10 (5.6)	-2.29 (-6.62, 2.04)	0.58 (0.21, 1.64)	0.60 (0.23, 1.57)	0.2972
Gastrointestinal disorders	57 (31.3)	54 (30.2)	0.79 (-8.81, 10.39)	1.04 (0.66, 1.62)	1.03 (0.75, 1.41)	0.8725
Diarrhoea	21 (11.5)	16 (8.9)	2.57 (-3.67, 8.81)	1.33 (0.66, 2.66)	1.29 (0.69, 2.40)	0.4248
Nausea	19 (10.4)	13 (7.3)	3.04 (-2.94, 9.01)	1.44 (0.70, 2.98)	1.41 (0.72, 2.77)	0.3209

Cut-off date: 31-Mar-2023

Treatment-emergent AEs include events that started on or after the first dose of IP until 42 days after the last dose of IP, as well as those SAEs made known to the investigator at any time thereafter that are suspected of being related to IP.

(a) Risk difference, Odds ratio, and Risk ratio estimated using Mantel-Haenszel method stratified by baseline RBC transfusion burden (< 4, >= 4 pRBC units), RS status (RS+, RS-) and sEPO level (<= 200, > 200 U/L), excluding one subject due to missing RS status. CIs are based on normal approximation.

(b) p-value for the Risk ratio based on normal approximation.

Program Source: /opt/zfs001/prd/bms214671/stats/market/prog/tables/rt-ae-teaew24-ebr1705.sas

16OCT2023:01:16:23

Protocol: ACE-536-MDS-002

Page 2 of 5

Table 33.1
 Proportion of Subjects with Treatment-Emergent AEs in Week 1-24
 Frequent TEAEs by System Organ Class and Preferred Term
 All Study Subjects
 Safety Population

System Organ Class Preferred Term	Luspatercept N = 182	Epoetin Alfa N = 179	Luspatercept vs. Epoetin Alfa			
	Response n (%)	Response n (%)	Risk difference (95% CI) (a)	Odds ratio (95% CI) (a)	Risk ratio (95% CI) (a)	p-value (b)
Infections and infestations	43 (23.6)	56 (31.3)	-6.76 (-16.02, 2.49)	0.71 (0.45, 1.14)	0.78 (0.55, 1.10)	0.1545
Upper respiratory tract infection	4 (2.2)	13 (7.3)	-5.28 (-9.71, -0.84)	0.28 (0.09, 0.88)	0.29 (0.10, 0.88)	0.0288
Pneumonia	2 (1.1)	12 (6.7)	-4.89 (-8.69, -1.08)	0.17 (0.04, 0.81)	0.18 (0.04, 0.84)	0.0289
Musculoskeletal and connective tissue disorders	44 (24.2)	46 (25.7)	-1.24 (-10.13, 7.65)	0.93 (0.58, 1.52)	0.95 (0.66, 1.36)	0.7849
Back pain	9 (4.9)	10 (5.6)	-0.98 (-5.68, 3.73)	0.83 (0.33, 2.06)	0.83 (0.35, 1.98)	0.6809
Arthralgia	7 (3.8)	11 (6.1)	-2.22 (-6.71, 2.28)	0.62 (0.23, 1.65)	0.64 (0.25, 1.60)	0.3388
Metabolism and nutrition disorders	33 (18.1)	40 (22.3)	-4.03 (-12.26, 4.21)	0.77 (0.46, 1.31)	0.82 (0.54, 1.23)	0.3403
Nervous system disorders	40 (22.0)	30 (16.8)	5.23 (-2.97, 13.42)	1.40 (0.83, 2.37)	1.31 (0.86, 2.00)	0.2129
Headache	15 (8.2)	9 (5.0)	3.13 (-2.08, 8.34)	1.65 (0.71, 3.84)	1.59 (0.74, 3.43)	0.2380

Cut-off date: 31-Mar-2023

Treatment-emergent AEs include events that started on or after the first dose of IP until 42 days after the last dose of IP, as well as those SAEs made known to the investigator at any time thereafter that are suspected of being related to IP.

(a) Risk difference, Odds ratio, and Risk ratio estimated using Mantel-Haenszel method stratified by baseline RBC transfusion burden (< 4, >= 4 pRBC units), RS status (RS+, RS-) and sEPO level (<= 200, > 200 U/L), excluding one subject due to missing RS status. CIs are based on normal approximation.

(b) p-value for the Risk ratio based on normal approximation.

Program Source: /opt/zfs001/prd/bms214671/stats/market/prog/tables/rt-ae-teaew24-ebr1705.sas

16OCT2023:01:16:23

Protocol: ACE-536-MDS-002

Page 3 of 5

Table 33.1
 Proportion of Subjects with Treatment-Emergent AEs in Week 1-24
 Frequent TEAEs by System Organ Class and Preferred Term
 All Study Subjects
 Safety Population

System Organ Class Preferred Term	Luspatercept N = 182	Epoetin Alfa N = 179	Luspatercept vs. Epoetin Alfa			
	Response n (%)	Response n (%)	Risk difference (95% CI) (a)	Odds ratio (95% CI) (a)	Risk ratio (95% CI) (a)	p-value (b)
Dizziness	14 (7.7)	12 (6.7)	1.13 (-4.29, 6.55)	1.18 (0.53, 2.61)	1.17 (0.54, 2.54)	0.6863
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	35 (19.2)	23 (12.8)	7.06 (-0.32, 14.45)	1.75 (0.97, 3.17)	1.57 (0.97, 2.52)	0.0645
Dyspnoea	17 (9.3)	7 (3.9)	5.58 (0.55, 10.60)	2.70 (1.06, 6.88)	2.37 (1.06, 5.26)	0.0348
Vascular disorders	32 (17.6)	27 (15.1)	2.15 (-5.52, 9.83)	1.17 (0.67, 2.05)	1.14 (0.71, 1.83)	0.5843
Hypertension	20 (11.0)	11 (6.1)	4.41 (-1.34, 10.16)	1.79 (0.83, 3.87)	1.70 (0.84, 3.47)	0.1430
Blood and lymphatic system disorders	27 (14.8)	26 (14.5)	1.17 (-6.09, 8.42)	1.10 (0.61, 1.99)	1.08 (0.66, 1.78)	0.7518
Anaemia	11 (6.0)	13 (7.3)	-0.32 (-5.42, 4.77)	0.95 (0.41, 2.21)	0.95 (0.43, 2.10)	0.9001
Eye disorders	25 (13.7)	4 (2.2)	11.62 (6.09, 17.15)	6.68 (2.28, 19.62)	6.03 (2.17, 16.73)	0.0006

Cut-off date: 31-Mar-2023

Treatment-emergent AEs include events that started on or after the first dose of IP until 42 days after the last dose of IP, as well as those SAEs made known to the investigator at any time thereafter that are suspected of being related to IP.

(a) Risk difference, Odds ratio, and Risk ratio estimated using Mantel-Haenszel method stratified by baseline RBC transfusion burden (< 4, >= 4 pRBC units), RS status (RS+, RS-) and sEPO level (<= 200, > 200 U/L), excluding one subject due to missing RS status. CIs are based on normal approximation.

(b) p-value for the Risk ratio based on normal approximation.

Program Source: /opt/zfs001/prd/bms214671/stats/market/prog/tables/rt-ae-teaew24-ebr1705.sas

16OCT2023:01:16:23

Protocol: ACE-536-MDS-002

Page 4 of 5

Table 33.1
 Proportion of Subjects with Treatment-Emergent AEs in Week 1-24
 Frequent TEAEs by System Organ Class and Preferred Term
 All Study Subjects
 Safety Population

System Organ Class Preferred Term	Luspatercept N = 182	Epoetin Alfa N = 179	Luspatercept vs. Epoetin Alfa			
	Response n (%)	Response n (%)	Risk difference (95% CI) (a)	Odds ratio (95% CI) (a)	Risk ratio (95% CI) (a)	p-value (b)
Injury, poisoning and procedural complications	19 (10.4)	24 (13.4)	-3.13 (-9.90, 3.63)	0.74 (0.39, 1.41)	0.77 (0.44, 1.35)	0.3638
Investigations	24 (13.2)	17 (9.5)	3.83 (-2.68, 10.34)	1.48 (0.76, 2.88)	1.41 (0.78, 2.56)	0.2574
Cardiac disorders	16 (8.8)	18 (10.1)	-1.34 (-7.40, 4.73)	0.86 (0.42, 1.74)	0.87 (0.46, 1.65)	0.6652
Skin and subcutaneous tissue disorders	18 (9.9)	14 (7.8)	2.32 (-3.45, 8.10)	1.35 (0.64, 2.86)	1.31 (0.66, 2.57)	0.4382
Renal and urinary disorders	15 (8.2)	10 (5.6)	2.59 (-2.69, 7.87)	1.50 (0.65, 3.42)	1.46 (0.67, 3.19)	0.3414
Psychiatric disorders	13 (7.1)	10 (5.6)	1.93 (-3.05, 6.90)	1.40 (0.58, 3.34)	1.36 (0.60, 3.07)	0.4557
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	7 (3.8)	10 (5.6)	-1.58 (-5.91, 2.74)	0.69 (0.25, 1.89)	0.71 (0.28, 1.79)	0.4742

Cut-off date: 31-Mar-2023

Treatment-emergent AEs include events that started on or after the first dose of IP until 42 days after the last dose of IP, as well as those SAEs made known to the investigator at any time thereafter that are suspected of being related to IP.

(a) Risk difference, Odds ratio, and Risk ratio estimated using Mantel-Haenszel method stratified by baseline RBC transfusion burden (< 4, >= 4 pRBC units), RS status (RS+, RS-) and sEPO level (<= 200, > 200 U/L), excluding one subject due to missing RS status. CIs are based on normal approximation.

(b) p-value for the Risk ratio based on normal approximation.

Program Source: /opt/zfs001/prd/bms214671/stats/market/prog/tables/rt-ae-teaew24-ebr1705.sas

16OCT2023:01:16:23

Protocol: ACE-536-MDS-002

Page 5 of 5

Table 33.1
 Proportion of Subjects with Treatment-Emergent AEs in Week 1-24
 Frequent TEAEs by System Organ Class and Preferred Term
 All Study Subjects
 Safety Population

System Organ Class Preferred Term	Luspatercept N = 182	Epoetin Alfa N = 179	Luspatercept vs. Epoetin Alfa			
	Response n (%)	Response n (%)	Risk difference (95% CI) (a)	Odds ratio (95% CI) (a)	Risk ratio (95% CI) (a)	p-value (b)
Hepatobiliary disorders	10 (5.5)	7 (3.9)	1.40 (-2.90, 5.70)	1.39 (0.50, 3.81)	1.35 (0.53, 3.49)	0.5293

Cut-off date: 31-Mar-2023

Treatment-emergent AEs include events that started on or after the first dose of IP until 42 days after the last dose of IP, as well as those SAEs made known to the investigator at any time thereafter that are suspected of being related to IP.

(a) Risk difference, Odds ratio, and Risk ratio estimated using Mantel-Haenszel method stratified by baseline RBC transfusion burden (< 4, >= 4 pRBC units), RS status (RS+, RS-) and sEPO level (<= 200, > 200 U/L), excluding one subject due to missing RS status. CIs are based on normal approximation.

(b) p-value for the Risk ratio based on normal approximation.

Program Source: /opt/zfs001/prd/bms214671/stats/market/prog/tables/rt-ae-teaew24-ebr1705.sas

16OCT2023:01:16:23

Protocol: ACE-536-MDS-002

Page 1 of 1

Table 33.2
 Proportion of Subjects with Treatment-Emergent AEs in Week 1-24
 Frequent Severe (NCI-CTCAE Grade ≥ 3) TEAEs by System Organ Class and Preferred Term
 All Study Subjects
 Safety Population

System Organ Class Preferred Term	Luspatercept N = 182	Epoetin Alfa N = 179	Luspatercept vs. Epoetin Alfa			
	Response n (%)	Response n (%)	Risk difference (95% CI) (a)	Odds ratio (95% CI) (a)	Risk ratio (95% CI) (a)	p-value (b)
SUBJECTS WITH AT LEAST ONE SEVERE (NCI-CTCAE GRADE ≥ 3) TEAES	70 (38.5)	66 (36.9)	2.44 (-7.56, 12.44)	1.11 (0.72, 1.71)	1.07 (0.82, 1.39)	0.6321
Infections and infestations	13 (7.1)	18 (10.1)	-2.44 (-8.18, 3.29)	0.73 (0.34, 1.55)	0.75 (0.38, 1.47)	0.4012
Pneumonia	2 (1.1)	9 (5.0)	-3.35 (-6.73, 0.02)	0.23 (0.05, 1.14)	0.25 (0.05, 1.16)	0.0757
Blood and lymphatic system disorders	18 (9.9)	16 (8.9)	1.88 (-4.07, 7.83)	1.26 (0.61, 2.59)	1.23 (0.64, 2.33)	0.5341
Anaemia	8 (4.4)	9 (5.0)	0.11 (-4.18, 4.40)	1.03 (0.38, 2.79)	1.03 (0.39, 2.71)	0.9599
Vascular disorders	17 (9.3)	10 (5.6)	3.83 (-1.58, 9.24)	1.77 (0.78, 4.00)	1.69 (0.79, 3.59)	0.1735
Hypertension	13 (7.1)	6 (3.4)	3.69 (-0.91, 8.29)	2.16 (0.80, 5.83)	2.08 (0.81, 5.32)	0.1283
Metabolism and nutrition disorders	5 (2.7)	11 (6.1)	-3.16 (-7.45, 1.12)	0.46 (0.16, 1.35)	0.47 (0.16, 1.35)	0.1613

Cut-off date: 31-Mar-2023

Treatment-emergent AEs include events that started on or after the first dose of IP until 42 days after the last dose of IP, as well as those SAEs made known to the investigator at any time thereafter that are suspected of being related to IP.

(a) Risk difference, Odds ratio, and Risk ratio estimated using Mantel-Haenszel method stratified by baseline RBC transfusion burden (< 4 , ≥ 4 pRBC units), RS status (RS+, RS-) and sEPO level (≤ 200 , > 200 U/L), excluding one subject due to missing RS status. CIs are based on normal approximation.

(b) p-value for the Risk ratio based on normal approximation.

Program Source: /opt/zfs001/prd/bms214671/stats/market/prog/tables/rt-ae-teaew24-ebr1705.sas

16OCT2023:01:16:30

Protocol: ACE-536-MDS-002

Page 1 of 1

Table 33.3
 Proportion of Subjects with Treatment-Emergent AEs in Week 1-24
 Frequent Serious TEAEs by System Organ Class and Preferred Term
 All Study Subjects
 Safety Population

System Organ Class Preferred Term	Luspatercept N = 182	Epoetin Alfa N = 179	Luspatercept vs. Epoetin Alfa			
	Response n (%)	Response n (%)	Risk difference (95% CI) (a)	Odds ratio (95% CI) (a)	Risk ratio (95% CI) (a)	p-value (b)
SUBJECTS WITH AT LEAST ONE SERIOUS TEAEs	37 (20.3)	40 (22.3)	-1.55 (-9.93, 6.83)	0.91 (0.54, 1.52)	0.93 (0.63, 1.38)	0.7159
Infections and infestations	11 (6.0)	17 (9.5)	-2.96 (-8.43, 2.52)	0.65 (0.29, 1.45)	0.68 (0.33, 1.39)	0.2894

Cut-off date: 31-Mar-2023

Treatment-emergent AEs include events that started on or after the first dose of IP until 42 days after the last dose of IP, as well as those SAEs made known to the investigator at any time thereafter that are suspected of being related to IP.

(a) Risk difference, Odds ratio, and Risk ratio estimated using Mantel-Haenszel method stratified by baseline RBC transfusion burden (< 4, >= 4 pRBC units), RS status (RS+, RS-) and sEPO level (<= 200, > 200 U/L), excluding one subject due to missing RS status. CIs are based on normal approximation.

(b) p-value for the Risk ratio based on normal approximation.

Program Source: /opt/zfs001/prd/bms214671/stats/market/prog/tables/rt-ae-teaew24-ebr1705.sas

16OCT2023:01:16:36

Protocol: ACE-536-MDS-002

Page 1 of 2

Table 32.1
 Proportion of Subjects with Treatment-Emergent AEs in Week 1-24
 Descriptive Summary of AEs Leading to Treatment Discontinuation by System Organ Class and Preferred Term
 All Study Subjects
 Safety Population

System Organ Class Preferred Term	Luspatercept N = 182 n (%)	Epoetin Alfa N = 179 n (%)
SUBJECTS WITH AT LEAST ONE TEAE LEADING TO TREATMENT DISCONTINUATION	7 (3.8)	9 (5.0)
Infections and infestations	1 (0.5)	3 (1.7)
Septic shock	0	2 (1.1)
Sepsis	0	1 (0.6)
Cellulitis	1 (0.5)	0
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	3 (1.6)	2 (1.1)
Myelodysplastic syndrome	2 (1.1)	2 (1.1)
Transformation to acute myeloid leukaemia	1 (0.5)	0
Gastrointestinal disorders	2 (1.1)	0
Intestinal ischaemia	1 (0.5)	0
Small intestinal obstruction	1 (0.5)	0
Injury, poisoning and procedural complications	0	1 (0.6)
Spinal fracture	0	1 (0.6)
Nervous system disorders	0	1 (0.6)
Leukoencephalopathy	0	1 (0.6)
Renal and urinary disorders	1 (0.5)	1 (0.6)
Acute kidney injury	0	1 (0.6)
Hypertensive nephropathy	1 (0.5)	0

Cut-off date: 31-Mar-2023

Treatment-emergent AEs include events that started on or after the first dose of IP until 42 days after the last dose of IP, as well as those SAEs made known to the investigator at any time thereafter that are suspected of being related to IP. Coded using the MedDRA version 25.1. The SOCs (and the PTs within the SOCs) are listed in descending order of their frequency in either the Luspatercept or the Epoetin alfa arm, whichever frequency is higher for the respective SOC or PT.

A subject is counted only once for multiple events within the same preferred term/system organ class.

Program Source: /opt/zfs001/prd/bms214671/stats/market/prog/tables/rt-ae-allsubscpt-ebr1705.sas

16OCT2023:01:15:56

Protocol: ACE-536-MDS-002

Page 2 of 2

Table 32.1
 Proportion of Subjects with Treatment-Emergent AEs in Week 1-24
 Descriptive Summary of AEs Leading to Treatment Discontinuation by System Organ Class and Preferred Term
 All Study Subjects
 Safety Population

System Organ Class Preferred Term	Luspatercept N = 182 n (%)	Epoetin Alfa N = 179 n (%)
Reproductive system and breast disorders	0	1 (0.6)
Intermenstrual bleeding	0	1 (0.6)
Vascular disorders	0	1 (0.6)
Labile hypertension	0	1 (0.6)

Cut-off date: 31-Mar-2023

Treatment-emergent AEs include events that started on or after the first dose of IP until 42 days after the last dose of IP, as well as those SAEs made known to the investigator at any time thereafter that are suspected of being related to IP. Coded using the MedDRA version 25.1. The SOCs (and the PTs within the SOCs) are listed in descending order of their frequency in either the Luspatercept or the Epoetin alfa arm, whichever frequency is higher for the respective SOC or PT. A subject is counted only once for multiple events within the same preferred term/system organ class.

Program Source: /opt/zfs001/prd/bms214671/stats/market/prog/tables/rt-ae-allsubscpt-ebr1705.sas

16OCT2023:01:15:56

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Protocol: ACE-536-MDS-002

Page 1 of 30

Table 51
 Proportion of Subjects with Treatment-Emergent AEs in Week 1-24 - Subgroup Analysis for significant SOC and PT
 Frequent TEAEs by System Organ Class and Preferred Term
 All Study Subjects
 Safety Population

	Luspatercept (N=182)		Epoetin Alfa (N=179)		Luspatercept vs. Epoetin Alfa		
	N	Response n (%)	N	Response n (%)	Risk ratio (95% CI) [a]	p-value [a]	Q test [b]
PT: Fatigue							
AGE CATEGORIES (YEARS)							0.5880
<= 64	27	1 (3.7)	25	1 (4.0)	0.93 (0.06, 14.03)	0.9557	
65-74	68	10 (14.7)	65	3 (4.6)	3.19 (0.92, 11.06)	0.0680	
>= 75	87	11 (12.6)	89	7 (7.9)	1.61 (0.65, 3.96)	0.3014	
GENDER							0.8223
MALE	109	13 (11.9)	90	5 (5.6)	2.15 (0.80, 5.79)	0.1315	
FEMALE	73	9 (12.3)	89	6 (6.7)	1.83 (0.68, 4.90)	0.2300	
RACE							0.6468
WHITE	146	19 (13.0)	141	10 (7.1)	1.83 (0.88, 3.81)	0.1031	
NON-WHITE	36	3 (8.3)	38	1 (2.6)	3.17 (0.35, 29.06)	0.3081	

Cut-off date: 31-Mar-2023

Treatment-emergent AEs include events that started on or after the first dose of IP until 42 days after the last dose of IP, as well as those SAEs made known to the investigator at any time thereafter that are suspected of being related to IP.

(a) Unadjusted Risk Ratio. CI and p-value are based on normal approximation.

(b) p-value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups calculated using the Cochran's Q test.

Program: ./primary/./pgm_code/./primary/rpt/pgm_code/rt-ae-allsubjgelscptanyw24sg.sas

30NOV2023:10:57:31

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Protocol: ACE-536-MDS-002

Page 2 of 30

Table 51
 Proportion of Subjects with Treatment-Emergent AEs in Week 1-24 - Subgroup Analysis for significant SOC and PT
 Frequent TEAEs by System Organ Class and Preferred Term
 All Study Subjects
 Safety Population

	Luspatercept (N=182)		Epoetin Alfa (N=179)		Luspatercept vs. Epoetin Alfa		
	N	Response n (%)	N	Response n (%)	Risk ratio (95% CI) [a]	p-value [a]	Q test [b]
PT: Fatigue							
BASELINE TRANSFUSION BURDEN							
< 4 UNITS	118	9 (7.6)	109	5 (4.6)	1.66 (0.58, 4.81)	0.3479	0.6188
>= 4 UNITS	64	13 (20.3)	70	6 (8.6)	2.37 (0.96, 5.86)	0.0620	
RING SIDEROBLAST STATUS							
RS+	133	14 (10.5)	128	9 (7.0)	1.50 (0.67, 3.34)	0.3237	0.1295
RS-	49	8 (16.3)	50	1 (2.0)	8.16 (1.06, 62.85)	0.0438	
BASELINE SERUM EPO							
<= 200 U/L	145	18 (12.4)	143	11 (7.7)	1.61 (0.79, 3.29)	0.1887	N.D.
> 200 U/L	37	4 (10.8)	36	0	N.D. (N.D., N.D.)	N.D.	

Cut-off date: 31-Mar-2023

Treatment-emergent AEs include events that started on or after the first dose of IP until 42 days after the last dose of IP, as well as those SAEs made known to the investigator at any time thereafter that are suspected of being related to IP.

(a) Unadjusted Risk Ratio. CI and p-value are based on normal approximation.

(b) p-value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups calculated using the Cochran's Q test.

Program: ./primary/./pgm_code/./primary/rpt/pgm_code/rt-ae-allsubjgelscptanyw24sg.sas

30NOV2023:10:57:31

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Protocol: ACE-536-MDS-002

Page 3 of 30

Table 51
 Proportion of Subjects with Treatment-Emergent AEs in Week 1-24 - Subgroup Analysis for significant SOC and PT
 Frequent TEAEs by System Organ Class and Preferred Term
 All Study Subjects
 Safety Population

	Luspatercept (N=182)		Epoetin Alfa (N=179)		Luspatercept vs. Epoetin Alfa		
	N	Response n (%)	N	Response n (%)	Risk ratio (95% CI) [a]	p-value [a]	Q test [b]
PT: Fatigue							
MDS WHO CLASSIFICATION AT BASELINE							0.2521
MDS-MLD	50	7 (14.0)	47	1 (2.1)	0.88 (0.78, 0.99)	0.0339	
MDS-RS-MLD	127	13 (10.2)	116	9 (7.8)	0.97 (0.90, 1.05)	0.4991	
TIME SINCE INITIAL DIAGNOSIS AT BASELINE							0.4278
<= 1 YEARS	103	8 (7.8)	121	9 (7.4)	1.04 (0.42, 2.61)	0.9262	
> 1 to 2 YEARS	26	5 (19.2)	21	0	N.D. (N.D., N.D.)	N.D.	
> 2 to 5 YEARS	31	6 (19.4)	22	2 (9.1)	2.13 (0.47, 9.58)	0.3248	
> 5 YEARS	22	3 (13.6)	15	0	N.D. (N.D., N.D.)	N.D.	

Cut-off date: 31-Mar-2023

Treatment-emergent AEs include events that started on or after the first dose of IP until 42 days after the last dose of IP, as well as those SAEs made known to the investigator at any time thereafter that are suspected of being related to IP.

(a) Unadjusted Risk Ratio. CI and p-value are based on normal approximation.

(b) p-value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups calculated using the Cochran's Q test.

Program: ./primary/./pgm_code/./primary/rpt/pgm_code/rt-ae-allsubjgelscptanyw24sg.sas

30NOV2023:10:57:31

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Protocol: ACE-536-MDS-002

Page 4 of 30

Table 51
 Proportion of Subjects with Treatment-Emergent AEs in Week 1-24 - Subgroup Analysis for significant SOC and PT
 Frequent TEAEs by System Organ Class and Preferred Term
 All Study Subjects
 Safety Population

	Luspatercept (N=182)		Epoetin Alfa (N=179)		Luspatercept vs. Epoetin Alfa		
	N	Response n (%)	N	Response n (%)	Risk ratio (95% CI) [a]	p-value [a]	Q test [b]
PT: Fatigue							
ECOG PERFORMANCE STATUS AT BASELINE							N.D.
0 or 1	178	22 (12.4)	161	10 (6.2)	1.99 (0.97, 4.07)	0.0598	
2	4	0	18	1 (5.6)	N.D. (N.D., N.D.)	N.D.	
BASELINE IPSS-R RISK							0.4775
VERY LOW	16	3 (18.8)	17	1 (5.9)	3.19 (0.37, 27.58)	0.2924	
LOW	130	16 (12.3)	131	7 (5.3)	2.30 (0.98, 5.41)	0.0556	
INTERMEDIATE	34	3 (8.8)	29	3 (10.3)	0.85 (0.19, 3.91)	0.8377	

Cut-off date: 31-Mar-2023

Treatment-emergent AEs include events that started on or after the first dose of IP until 42 days after the last dose of IP, as well as those SAEs made known to the investigator at any time thereafter that are suspected of being related to IP.

(a) Unadjusted Risk Ratio. CI and p-value are based on normal approximation.

(b) p-value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups calculated using the Cochran's Q test.

Program: ./primary/./pgm_code/./primary/rpt/pgm_code/rt-ae-allsubjgelscptanyw24sg.sas

30NOV2023:10:57:31

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Protocol: ACE-536-MDS-002

Page 5 of 30

Table 51
 Proportion of Subjects with Treatment-Emergent AEs in Week 1-24 - Subgroup Analysis for significant SOC and PT
 Frequent TEAEs by System Organ Class and Preferred Term
 All Study Subjects
 Safety Population

	Luspatercept (N=182)		Epoetin Alfa (N=179)		Luspatercept vs. Epoetin Alfa		
	N	Response n (%)	N	Response n (%)	Risk ratio (95% CI) [a]	p-value [a]	Q test [b]
PT: Fatigue							
SF3B1							0.0744
MUTATED	114	12 (10.5)	100	9 (9.0)	1.17 (0.51, 2.66)	0.7086	
NON-MUTATED	65	10 (15.4)	71	2 (2.8)	5.46 (1.24, 24.00)	0.0246	
BASELINE PLATELETS							0.5199
< 100 10 ⁹ /L	26	5 (19.2)	20	1 (5.0)	3.85 (0.49, 30.37)	0.2014	
100 to 450 10 ⁹ /L	149	17 (11.4)	147	9 (6.1)	1.86 (0.86, 4.05)	0.1155	
> 450 10 ⁹ /L	6	0	12	1 (8.3)	N.D. (N.D., N.D.)	N.D.	

Cut-off date: 31-Mar-2023

Treatment-emergent AEs include events that started on or after the first dose of IP until 42 days after the last dose of IP, as well as those SAEs made known to the investigator at any time thereafter that are suspected of being related to IP.

(a) Unadjusted Risk Ratio. CI and p-value are based on normal approximation.

(b) p-value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups calculated using the Cochran's Q test.

Program: ./primary/./pgm_code/./primary/rpt/pgm_code/rt-ae-allsubjgelscptanyw24sg.sas

30NOV2023:10:57:31

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Protocol: ACE-536-MDS-002

Page 6 of 30

Table 51
 Proportion of Subjects with Treatment-Emergent AEs in Week 1-24 - Subgroup Analysis for significant SOC and PT
 Frequent TEAEs by System Organ Class and Preferred Term
 All Study Subjects
 Safety Population

	Luspatercept (N=182)		Epoetin Alfa (N=179)		Luspatercept vs. Epoetin Alfa		
	N	Response n (%)	N	Response n (%)	Risk ratio (95% CI) [a]	p-value [a]	Q test [b]
PT: Fatigue							
REGION							0.2763
NORTH AMERICA	14	1 (7.1)	14	3 (21.4)	0.33 (0.04, 2.83)	0.3140	
EUROPE	111	10 (9.0)	106	5 (4.7)	1.91 (0.68, 5.40)	0.2227	
ASIA	16	1 (6.3)	23	1 (4.3)	1.44 (0.10, 21.33)	0.7920	
REST OF WORLD	41	10 (24.4)	36	2 (5.6)	4.39 (1.03, 18.73)	0.0456	

Cut-off date: 31-Mar-2023

Treatment-emergent AEs include events that started on or after the first dose of IP until 42 days after the last dose of IP, as well as those SAEs made known to the investigator at any time thereafter that are suspected of being related to IP.

(a) Unadjusted Risk Ratio. CI and p-value are based on normal approximation.

(b) p-value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups calculated using the Cochran's Q test.

Program: ./primary/./pgm_code/./primary/rpt/pgm_code/rt-ae-allsubjgelscptanyw24sg.sas

30NOV2023:10:57:31

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Protocol: ACE-536-MDS-002

Page 7 of 30

Table 51
 Proportion of Subjects with Treatment-Emergent AEs in Week 1-24 - Subgroup Analysis for significant SOC and PT
 Frequent TEAEs by System Organ Class and Preferred Term
 All Study Subjects
 Safety Population

	Luspatercept (N=182)		Epoetin Alfa (N=179)		Luspatercept vs. Epoetin Alfa		
	N	Response n (%)	N	Response n (%)	Risk ratio (95% CI) [a]	p-value [a]	Q test [b]
PT: Upper respiratory tract infection							
AGE CATEGORIES (YEARS)							N.D.
<= 64	27	0	25	0	N.D. (N.D., N.D.)	N.D.	
65-74	68	1 (1.5)	65	7 (10.8)	N.D. (N.D., N.D.)	N.D.	
>= 75	87	3 (3.4)	89	6 (6.7)	N.D. (N.D., N.D.)	N.D.	
GENDER							N.D.
MALE	109	1 (0.9)	90	8 (8.9)	N.D. (N.D., N.D.)	N.D.	
FEMALE	73	3 (4.1)	89	5 (5.6)	N.D. (N.D., N.D.)	N.D.	
RACE							0.1461
WHITE	146	2 (1.4)	141	11 (7.8)	0.18 (0.04, 0.78)	0.0220	
NON-WHITE	36	2 (5.6)	38	2 (5.3)	1.06 (0.16, 7.10)	0.9557	

Cut-off date: 31-Mar-2023

Treatment-emergent AEs include events that started on or after the first dose of IP until 42 days after the last dose of IP, as well as those SAEs made known to the investigator at any time thereafter that are suspected of being related to IP.

(a) Unadjusted Risk Ratio. CI and p-value are based on normal approximation.

(b) p-value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups calculated using the Cochran's Q test.

Program: ./primary/./pgm_code/./primary/rpt/pgm_code/rt-ae-allsubjgelscptanyw24sg.sas

30NOV2023:10:57:31

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Protocol: ACE-536-MDS-002

Page 8 of 30

Table 51
 Proportion of Subjects with Treatment-Emergent AEs in Week 1-24 - Subgroup Analysis for significant SOC and PT
 Frequent TEAEs by System Organ Class and Preferred Term
 All Study Subjects
 Safety Population

	Luspatercept (N=182)		Epoetin Alfa (N=179)		Luspatercept vs. Epoetin Alfa		
	N	Response n (%)	N	Response n (%)	Risk ratio (95% CI) [a]	p-value [a]	Q test [b]
PT: Upper respiratory tract infection							
BASELINE TRANSFUSION BURDEN < 4 UNITS	118	2 (1.7)	109	12 (11.0)	0.15 (0.04, 0.67)	0.0129	0.0629
>= 4 UNITS	64	2 (3.1)	70	1 (1.4)	2.19 (0.20, 23.55)	0.5185	
RING SIDEROBLAST STATUS RS+	133	3 (2.3)	128	11 (8.6)	0.26 (0.07, 0.92)	0.0365	0.6268
RS-	49	1 (2.0)	50	2 (4.0)	0.51 (0.05, 5.45)	0.5775	
BASELINE SERUM EPO <= 200 U/L	145	3 (2.1)	143	10 (7.0)	0.30 (0.08, 1.05)	0.0600	0.9438
> 200 U/L	37	1 (2.7)	36	3 (8.3)	0.32 (0.04, 2.97)	0.3193	

Cut-off date: 31-Mar-2023

Treatment-emergent AEs include events that started on or after the first dose of IP until 42 days after the last dose of IP, as well as those SAEs made known to the investigator at any time thereafter that are suspected of being related to IP.

(a) Unadjusted Risk Ratio. CI and p-value are based on normal approximation.

(b) p-value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups calculated using the Cochran's Q test.

Program: ./primary/./pgm_code/./primary/rpt/pgm_code/rt-ae-allsubjgelscptanyw24sg.sas

30NOV2023:10:57:31

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Protocol: ACE-536-MDS-002

Page 9 of 30

Table 51
 Proportion of Subjects with Treatment-Emergent AEs in Week 1-24 - Subgroup Analysis for significant SOC and PT
 Frequent TEAEs by System Organ Class and Preferred Term
 All Study Subjects
 Safety Population

	Luspatercept (N=182)		Epoetin Alfa (N=179)		Luspatercept vs. Epoetin Alfa		
	N	Response n (%)	N	Response n (%)	Risk ratio (95% CI) [a]	p-value [a]	Q test [b]
PT: Upper respiratory tract infection							
MDS WHO CLASSIFICATION AT BASELINE							0.4656
MDS-MLD	50	1 (2.0)	47	2 (4.3)	0.47 (0.04, 5.01)	0.5319	
MDS-RS-MLD	127	2 (1.6)	116	11 (9.5)	0.17 (0.04, 0.73)	0.0178	
TIME SINCE INITIAL DIAGNOSIS AT BASELINE							N.D.
<= 1 YEARS	103	0	121	7 (5.8)	N.D. (N.D., N.D.)	N.D.	
> 1 to 2 YEARS	26	0	21	1 (4.8)	N.D. (N.D., N.D.)	N.D.	
> 2 to 5 YEARS	31	2 (6.5)	22	1 (4.5)	N.D. (N.D., N.D.)	N.D.	
> 5 YEARS	22	2 (9.1)	15	4 (26.7)	N.D. (N.D., N.D.)	N.D.	

Cut-off date: 31-Mar-2023

Treatment-emergent AEs include events that started on or after the first dose of IP until 42 days after the last dose of IP, as well as those SAEs made known to the investigator at any time thereafter that are suspected of being related to IP.

(a) Unadjusted Risk Ratio. CI and p-value are based on normal approximation.

(b) p-value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups calculated using the Cochran's Q test.

Program: ./primary/./pgm_code/./primary/rpt/pgm_code/rt-ae-allsubjgelscptanyw24sg.sas

30NOV2023:10:57:31

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Protocol: ACE-536-MDS-002

Page 10 of 30

Table 51
 Proportion of Subjects with Treatment-Emergent AEs in Week 1-24 - Subgroup Analysis for significant SOC and PT
 Frequent TEAEs by System Organ Class and Preferred Term
 All Study Subjects
 Safety Population

	Luspatercept (N=182)		Epoetin Alfa (N=179)		Luspatercept vs. Epoetin Alfa		
	N	Response n (%)	N	Response n (%)	Risk ratio (95% CI) [a]	p-value [a]	Q test [b]
PT: Upper respiratory tract infection							
ECOG PERFORMANCE STATUS AT BASELINE 0 or 1	178	4 (2.2)	161	12 (7.5)	0.30 (0.10, 0.92)	0.0345	N.D.
2	4	0	18	1 (5.6)	N.D. (N.D., N.D.)	N.D.	
BASELINE IPSS-R RISK VERY LOW	16	0	17	3 (17.6)	N.D. (N.D., N.D.)	N.D.	N.D.
LOW	130	4 (3.1)	131	9 (6.9)	0.45 (0.14, 1.42)	0.1719	
INTERMEDIATE	34	0	29	1 (3.4)	N.D. (N.D., N.D.)	N.D.	

Cut-off date: 31-Mar-2023

Treatment-emergent AEs include events that started on or after the first dose of IP until 42 days after the last dose of IP, as well as those SAEs made known to the investigator at any time thereafter that are suspected of being related to IP.

(a) Unadjusted Risk Ratio. CI and p-value are based on normal approximation.

(b) p-value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups calculated using the Cochran's Q test.

Program: ./primary/./pgm_code/./primary/rpt/pgm_code/rt-ae-allsubjgelscptanyw24sg.sas

30NOV2023:10:57:31

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Protocol: ACE-536-MDS-002

Page 11 of 30

Table 51
 Proportion of Subjects with Treatment-Emergent AEs in Week 1-24 - Subgroup Analysis for significant SOC and PT
 Frequent TEAEs by System Organ Class and Preferred Term
 All Study Subjects
 Safety Population

	Luspatercept (N=182)		Epoetin Alfa (N=179)		Luspatercept vs. Epoetin Alfa		
	N	Response n (%)	N	Response n (%)	Risk ratio (95% CI) [a]	p-value [a]	Q test [b]
PT: Upper respiratory tract infection							
SF3B1							
MUTATED	114	3 (2.6)	100	9 (9.0)	0.29 (0.08, 1.05)	0.0595	0.8676
NON-MUTATED	65	1 (1.5)	71	3 (4.2)	0.36 (0.04, 3.41)	0.3763	
BASELINE PLATELETS							
< 100 10 ⁹ /L	26	1 (3.8)	20	1 (5.0)	0.77 (0.05, 11.56)	0.8495	0.4547
100 to 450 10 ⁹ /L	149	3 (2.0)	147	12 (8.2)	0.25 (0.07, 0.86)	0.0275	
> 450 10 ⁹ /L	6	0	12	0	N.D. (N.D., N.D.)	N.D.	

Cut-off date: 31-Mar-2023

Treatment-emergent AEs include events that started on or after the first dose of IP until 42 days after the last dose of IP, as well as those SAEs made known to the investigator at any time thereafter that are suspected of being related to IP.

(a) Unadjusted Risk Ratio. CI and p-value are based on normal approximation.

(b) p-value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups calculated using the Cochran's Q test.

Program: ./primary/./pgm_code/./primary/rpt/pgm_code/rt-ae-allsubjgelscptanyw24sg.sas

30NOV2023:10:57:31

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Protocol: ACE-536-MDS-002

Page 12 of 30

Table 51
 Proportion of Subjects with Treatment-Emergent AEs in Week 1-24 - Subgroup Analysis for significant SOC and PT
 Frequent TEAEs by System Organ Class and Preferred Term
 All Study Subjects
 Safety Population

	Luspatercept (N=182)		Epoetin Alfa (N=179)		Luspatercept vs. Epoetin Alfa		
	N	Response n (%)	N	Response n (%)	Risk ratio (95% CI) [a]	p-value [a]	Q test [b]
PT: Upper respiratory tract infection							
REGION							0.8631
NORTH AMERICA	14	0	14	2 (14.3)	N.D. (N.D., N.D.)	N.D.	
EUROPE	111	1 (0.9)	106	2 (1.9)	0.48 (0.04, 5.19)	0.5436	
ASIA	16	0	23	2 (8.7)	N.D. (N.D., N.D.)	N.D.	
REST OF WORLD	41	3 (7.3)	36	7 (19.4)	0.38 (0.11, 1.35)	0.1334	

Cut-off date: 31-Mar-2023

Treatment-emergent AEs include events that started on or after the first dose of IP until 42 days after the last dose of IP, as well as those SAEs made known to the investigator at any time thereafter that are suspected of being related to IP.

(a) Unadjusted Risk Ratio. CI and p-value are based on normal approximation.

(b) p-value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups calculated using the Cochran's Q test.

Program: ./primary/./pgm_code/./primary/rpt/pgm_code/rt-ae-allsubjgelscptanyw24sg.sas

30NOV2023:10:57:31

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Protocol: ACE-536-MDS-002

Page 13 of 30

Table 51
 Proportion of Subjects with Treatment-Emergent AEs in Week 1-24 - Subgroup Analysis for significant SOC and PT
 Frequent TEAEs by System Organ Class and Preferred Term
 All Study Subjects
 Safety Population

	Luspatercept (N=182)		Epoetin Alfa (N=179)		Luspatercept vs. Epoetin Alfa		
	N	Response n (%)	N	Response n (%)	Risk ratio (95% CI) [a]	p-value [a]	Q test [b]
PT: Pneumonia							
AGE CATEGORIES (YEARS)							0.3692
<= 64	27	0	25	0	N.D. (N.D., N.D.)	N.D.	
65-74	68	1 (1.5)	65	1 (1.5)	0.96 (0.06, 14.97)	0.9744	
>= 75	87	2 (2.3)	89	9 (10.1)	0.23 (0.05, 1.02)	0.0535	
GENDER							N.D.
MALE	109	3 (2.8)	90	7 (7.8)	0.35 (0.09, 1.33)	0.1239	
FEMALE	73	0	89	3 (3.4)	N.D. (N.D., N.D.)	N.D.	
RACE							N.D.
WHITE	146	3 (2.1)	141	7 (5.0)	0.41 (0.11, 1.57)	0.1945	
NON-WHITE	36	0	38	3 (7.9)	N.D. (N.D., N.D.)	N.D.	

Cut-off date: 31-Mar-2023

Treatment-emergent AEs include events that started on or after the first dose of IP until 42 days after the last dose of IP, as well as those SAEs made known to the investigator at any time thereafter that are suspected of being related to IP.

(a) Unadjusted Risk Ratio. CI and p-value are based on normal approximation.

(b) p-value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups calculated using the Cochran's Q test.

Program: ./primary/./pgm_code/./primary/rpt/pgm_code/rt-ae-allsubjgelscptanyw24sg.sas

30NOV2023:10:57:31

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Protocol: ACE-536-MDS-002

Page 14 of 30

Table 51
 Proportion of Subjects with Treatment-Emergent AEs in Week 1-24 - Subgroup Analysis for significant SOC and PT
 Frequent TEAEs by System Organ Class and Preferred Term
 All Study Subjects
 Safety Population

	Luspatercept (N=182)		Epoetin Alfa (N=179)		Luspatercept vs. Epoetin Alfa		
	N	Response n (%)	N	Response n (%)	Risk ratio (95% CI) [a]	p-value [a]	Q test [b]
PT: Pneumonia							
BASELINE TRANSFUSION BURDEN							
< 4 UNITS	118	1 (0.8)	109	6 (5.5)	N.D. (N.D., N.D.)	N.D.	N.D.
>= 4 UNITS	64	2 (3.1)	70	4 (5.7)	N.D. (N.D., N.D.)	N.D.	
RING SIDEROBLAST STATUS							
RS+	133	1 (0.8)	128	6 (4.7)	N.D. (N.D., N.D.)	N.D.	N.D.
RS-	49	2 (4.1)	50	3 (6.0)	N.D. (N.D., N.D.)	N.D.	
BASELINE SERUM EPO							
<= 200 U/L	145	3 (2.1)	143	9 (6.3)	0.33 (0.09, 1.19)	0.0900	N.D.
> 200 U/L	37	0	36	1 (2.8)	N.D. (N.D., N.D.)	N.D.	

Cut-off date: 31-Mar-2023

Treatment-emergent AEs include events that started on or after the first dose of IP until 42 days after the last dose of IP, as well as those SAEs made known to the investigator at any time thereafter that are suspected of being related to IP.

(a) Unadjusted Risk Ratio. CI and p-value are based on normal approximation.

(b) p-value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups calculated using the Cochran's Q test.

Program: ./primary/./pgm_code/./primary/rpt/pgm_code/rt-ae-allsubjgelscptanyw24sg.sas

30NOV2023:10:57:31

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Protocol: ACE-536-MDS-002

Page 15 of 30

Table 51
 Proportion of Subjects with Treatment-Emergent AEs in Week 1-24 - Subgroup Analysis for significant SOC and PT
 Frequent TEAEs by System Organ Class and Preferred Term
 All Study Subjects
 Safety Population

	Luspatercept (N=182)		Epoetin Alfa (N=179)		Luspatercept vs. Epoetin Alfa		
	N	Response n (%)	N	Response n (%)	Risk ratio (95% CI) [a]	p-value [a]	Q test [b]
PT: Pneumonia							
MDS WHO CLASSIFICATION AT BASELINE							N.D.
MDS-MLD	50	2 (4.0)	47	3 (6.4)	N.D. (N.D., N.D.)	N.D.	
MDS-RS-MLD	127	1 (0.8)	116	6 (5.2)	N.D. (N.D., N.D.)	N.D.	
TIME SINCE INITIAL DIAGNOSIS AT BASELINE							N.D.
<= 1 YEARS	103	2 (1.9)	121	7 (5.8)	N.D. (N.D., N.D.)	N.D.	
> 1 to 2 YEARS	26	0	21	1 (4.8)	N.D. (N.D., N.D.)	N.D.	
> 2 to 5 YEARS	31	1 (3.2)	22	2 (9.1)	N.D. (N.D., N.D.)	N.D.	
> 5 YEARS	22	0	15	0	N.D. (N.D., N.D.)	N.D.	

Cut-off date: 31-Mar-2023

Treatment-emergent AEs include events that started on or after the first dose of IP until 42 days after the last dose of IP, as well as those SAEs made known to the investigator at any time thereafter that are suspected of being related to IP.

(a) Unadjusted Risk Ratio. CI and p-value are based on normal approximation.

(b) p-value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups calculated using the Cochran's Q test.

Program: ./primary/./pgm_code/./primary/rpt/pgm_code/rt-ae-allsubjgelscptanyw24sg.sas

30NOV2023:10:57:31

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Protocol: ACE-536-MDS-002

Page 16 of 30

Table 51
 Proportion of Subjects with Treatment-Emergent AEs in Week 1-24 - Subgroup Analysis for significant SOC and PT
 Frequent TEAEs by System Organ Class and Preferred Term
 All Study Subjects
 Safety Population

	Luspatercept (N=182)		Epoetin Alfa (N=179)		Luspatercept vs. Epoetin Alfa		
	N	Response n (%)	N	Response n (%)	Risk ratio (95% CI) [a]	p-value [a]	Q test [b]
PT: Pneumonia							
ECOG PERFORMANCE STATUS AT BASELINE							N.D.
0 or 1	178	3 (1.7)	161	9 (5.6)	0.30 (0.08, 1.09)	0.0683	
2	4	0	18	1 (5.6)	N.D. (N.D., N.D.)	N.D.	
BASELINE IPSS-R RISK							N.D.
VERY LOW	16	0	17	1 (5.9)	N.D. (N.D., N.D.)	N.D.	
LOW	130	3 (2.3)	131	6 (4.6)	N.D. (N.D., N.D.)	N.D.	
INTERMEDIATE	34	0	29	3 (10.3)	N.D. (N.D., N.D.)	N.D.	

Cut-off date: 31-Mar-2023

Treatment-emergent AEs include events that started on or after the first dose of IP until 42 days after the last dose of IP, as well as those SAEs made known to the investigator at any time thereafter that are suspected of being related to IP.

(a) Unadjusted Risk Ratio. CI and p-value are based on normal approximation.

(b) p-value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups calculated using the Cochran's Q test.

Program: ./primary/./pgm_code/./primary/rpt/pgm_code/rt-ae-allsubjgelscptanyw24sg.sas

30NOV2023:10:57:31

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Protocol: ACE-536-MDS-002

Page 17 of 30

Table 51
 Proportion of Subjects with Treatment-Emergent AEs in Week 1-24 - Subgroup Analysis for significant SOC and PT
 Frequent TEAEs by System Organ Class and Preferred Term
 All Study Subjects
 Safety Population

	Luspatercept (N=182)		Epoetin Alfa (N=179)		Luspatercept vs. Epoetin Alfa		
	N	Response n (%)	N	Response n (%)	Risk ratio (95% CI) [a]	p-value [a]	Q test [b]
PT: Pneumonia							
SF3B1 MUTATED	114	1 (0.9)	100	5 (5.0)	N.D. (N.D., N.D.)	N.D.	N.D.
NON-MUTATED	65	2 (3.1)	71	4 (5.6)	N.D. (N.D., N.D.)	N.D.	
BASELINE PLATELETS < 100 10 ⁹ /L	26	1 (3.8)	20	0	N.D. (N.D., N.D.)	N.D.	N.D.
100 to 450 10 ⁹ /L	149	2 (1.3)	147	9 (6.1)	0.22 (0.05, 1.00)	0.0496	
> 450 10 ⁹ /L	6	0	12	1 (8.3)	N.D. (N.D., N.D.)	N.D.	

Cut-off date: 31-Mar-2023

Treatment-emergent AEs include events that started on or after the first dose of IP until 42 days after the last dose of IP, as well as those SAEs made known to the investigator at any time thereafter that are suspected of being related to IP.

(a) Unadjusted Risk Ratio. CI and p-value are based on normal approximation.

(b) p-value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups calculated using the Cochran's Q test.

Program: ./primary/./pgm_code/./primary/rpt/pgm_code/rt-ae-allsubjgelscptanyw24sg.sas

30NOV2023:10:57:31

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Protocol: ACE-536-MDS-002

Page 18 of 30

Table 51
 Proportion of Subjects with Treatment-Emergent AEs in Week 1-24 - Subgroup Analysis for significant SOC and PT
 Frequent TEAEs by System Organ Class and Preferred Term
 All Study Subjects
 Safety Population

	Luspatercept (N=182)		Epoetin Alfa (N=179)		Luspatercept vs. Epoetin Alfa		
	N	Response n (%)	N	Response n (%)	Risk ratio (95% CI) [a]	p-value [a]	Q test [b]
PT: Pneumonia							
REGION							N.D.
NORTH AMERICA	14	0	14	2 (14.3)	N.D. (N.D., N.D.)	N.D.	
EUROPE	111	3 (2.7)	106	6 (5.7)	N.D. (N.D., N.D.)	N.D.	
ASIA	16	0	23	2 (8.7)	N.D. (N.D., N.D.)	N.D.	
REST OF WORLD	41	0	36	0	N.D. (N.D., N.D.)	N.D.	

Cut-off date: 31-Mar-2023

Treatment-emergent AEs include events that started on or after the first dose of IP until 42 days after the last dose of IP, as well as those SAEs made known to the investigator at any time thereafter that are suspected of being related to IP.

(a) Unadjusted Risk Ratio. CI and p-value are based on normal approximation.

(b) p-value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups calculated using the Cochran's Q test.

Program: ./primary/./pgm_code/./primary/rpt/pgm_code/rt-ae-allsubjgelscptanyw24sg.sas

30NOV2023:10:57:31

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Protocol: ACE-536-MDS-002

Page 19 of 30

Table 51
 Proportion of Subjects with Treatment-Emergent AEs in Week 1-24 - Subgroup Analysis for significant SOC and PT
 Frequent TEAEs by System Organ Class and Preferred Term
 All Study Subjects
 Safety Population

	Luspatercept (N=182)		Epoetin Alfa (N=179)		Luspatercept vs. Epoetin Alfa		
	N	Response n (%)	N	Response n (%)	Risk ratio (95% CI) [a]	p-value [a]	Q test [b]
PT: Dyspnoea							
AGE CATEGORIES (YEARS)							0.4659
<= 64	27	1 (3.7)	25	1 (4.0)	0.93 (0.06, 14.03)	0.9557	
65-74	68	5 (7.4)	65	3 (4.6)	1.59 (0.40, 6.40)	0.5115	
>= 75	87	12 (13.8)	89	3 (3.4)	4.09 (1.20, 14.00)	0.0248	
GENDER							0.3026
MALE	109	8 (7.3)	90	4 (4.4)	1.65 (0.51, 5.31)	0.3997	
FEMALE	73	10 (13.7)	89	3 (3.4)	4.06 (1.16, 14.22)	0.0282	
RACE							0.1598
WHITE	146	17 (11.6)	141	5 (3.5)	3.28 (1.24, 8.66)	0.0163	
NON-WHITE	36	1 (2.8)	38	2 (5.3)	0.53 (0.05, 5.57)	0.5951	

Cut-off date: 31-Mar-2023

Treatment-emergent AEs include events that started on or after the first dose of IP until 42 days after the last dose of IP, as well as those SAEs made known to the investigator at any time thereafter that are suspected of being related to IP.

(a) Unadjusted Risk Ratio. CI and p-value are based on normal approximation.

(b) p-value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups calculated using the Cochran's Q test.

Program: ./primary/./pgm_code/./primary/rpt/pgm_code/rt-ae-allsubjgelscptanyw24sg.sas

30NOV2023:10:57:31

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Protocol: ACE-536-MDS-002

Page 20 of 30

Table 51
 Proportion of Subjects with Treatment-Emergent AEs in Week 1-24 - Subgroup Analysis for significant SOC and PT
 Frequent TEAEs by System Organ Class and Preferred Term
 All Study Subjects
 Safety Population

	Luspatercept (N=182)		Epoetin Alfa (N=179)		Luspatercept vs. Epoetin Alfa		
	N	Response n (%)	N	Response n (%)	Risk ratio (95% CI) [a]	p-value [a]	Q test [b]
PT: Dyspnoea							
BASELINE TRANSFUSION BURDEN							
< 4 UNITS	118	4 (3.4)	109	3 (2.8)	1.23 (0.28, 5.38)	0.7818	0.2206
>= 4 UNITS	64	14 (21.9)	70	4 (5.7)	3.83 (1.33, 11.03)	0.0129	
RING SIDEROBLAST STATUS							
RS+	133	11 (8.3)	128	5 (3.9)	2.12 (0.76, 5.92)	0.1530	0.5769
RS-	49	7 (14.3)	50	2 (4.0)	3.57 (0.78, 16.35)	0.1010	
BASELINE SERUM EPO							
<= 200 U/L	145	14 (9.7)	143	4 (2.8)	3.45 (1.16, 10.23)	0.0255	0.2845
> 200 U/L	37	4 (10.8)	36	3 (8.3)	1.30 (0.31, 5.39)	0.7203	

Cut-off date: 31-Mar-2023

Treatment-emergent AEs include events that started on or after the first dose of IP until 42 days after the last dose of IP, as well as those SAEs made known to the investigator at any time thereafter that are suspected of being related to IP.

(a) Unadjusted Risk Ratio. CI and p-value are based on normal approximation.

(b) p-value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups calculated using the Cochran's Q test.

Program: ./primary/./pgm_code/./primary/rpt/pgm_code/rt-ae-allsubjgelscptanyw24sg.sas

30NOV2023:10:57:31

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Protocol: ACE-536-MDS-002

Page 21 of 30

Table 51
 Proportion of Subjects with Treatment-Emergent AEs in Week 1-24 - Subgroup Analysis for significant SOC and PT
 Frequent TEAEs by System Organ Class and Preferred Term
 All Study Subjects
 Safety Population

	Luspatercept (N=182)		Epoetin Alfa (N=179)		Luspatercept vs. Epoetin Alfa		
	N	Response n (%)	N	Response n (%)	Risk ratio (95% CI) [a]	p-value [a]	Q test [b]
PT: Dyspnoea							
MDS WHO CLASSIFICATION AT BASELINE							0.5307
MDS-MLD	50	8 (16.0)	47	2 (4.3)	3.76 (0.84, 16.81)	0.0830	
MDS-RS-MLD	127	9 (7.1)	116	4 (3.4)	2.06 (0.65, 6.49)	0.2198	
TIME SINCE INITIAL DIAGNOSIS AT BASELINE							0.7760
<= 1 YEARS	103	9 (8.7)	121	4 (3.3)	2.64 (0.84, 8.33)	0.0971	
> 1 to 2 YEARS	26	3 (11.5)	21	0	N.D. (N.D., N.D.)	N.D.	
> 2 to 5 YEARS	31	4 (12.9)	22	2 (9.1)	1.42 (0.28, 7.08)	0.6693	
> 5 YEARS	22	2 (9.1)	15	1 (6.7)	1.36 (0.14, 13.72)	0.7923	

Cut-off date: 31-Mar-2023

Treatment-emergent AEs include events that started on or after the first dose of IP until 42 days after the last dose of IP, as well as those SAEs made known to the investigator at any time thereafter that are suspected of being related to IP.

(a) Unadjusted Risk Ratio. CI and p-value are based on normal approximation.

(b) p-value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups calculated using the Cochran's Q test.

Program: ./primary/./pgm_code/./primary/rpt/pgm_code/rt-ae-allsubjgelscptanyw24sg.sas

30NOV2023:10:57:31

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Protocol: ACE-536-MDS-002

Page 22 of 30

Table 51
 Proportion of Subjects with Treatment-Emergent AEs in Week 1-24 - Subgroup Analysis for significant SOC and PT
 Frequent TEAEs by System Organ Class and Preferred Term
 All Study Subjects
 Safety Population

	Luspatercept (N=182)		Epoetin Alfa (N=179)		Luspatercept vs. Epoetin Alfa		
	N	Response n (%)	N	Response n (%)	Risk ratio (95% CI) [a]	p-value [a]	Q test [b]
PT: Dyspnoea							
ECOG PERFORMANCE STATUS AT BASELINE							N.D.
0 or 1	178	18 (10.1)	161	7 (4.3)	2.33 (1.00, 5.42)	0.0507	
2	4	0	18	0	N.D. (N.D., N.D.)	N.D.	
BASELINE IPSS-R RISK							0.9898
VERY LOW	16	0	17	0	N.D. (N.D., N.D.)	N.D.	
LOW	130	15 (11.5)	131	6 (4.6)	2.52 (1.01, 6.29)	0.0478	
INTERMEDIATE	34	3 (8.8)	29	1 (3.4)	2.56 (0.28, 23.29)	0.4043	

Cut-off date: 31-Mar-2023

Treatment-emergent AEs include events that started on or after the first dose of IP until 42 days after the last dose of IP, as well as those SAEs made known to the investigator at any time thereafter that are suspected of being related to IP.

(a) Unadjusted Risk Ratio. CI and p-value are based on normal approximation.

(b) p-value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups calculated using the Cochran's Q test.

Program: ./primary/./pgm_code/./primary/rpt/pgm_code/rt-ae-allsubjgelscptanyw24sg.sas

30NOV2023:10:57:31

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Protocol: ACE-536-MDS-002

Page 23 of 30

Table 51
 Proportion of Subjects with Treatment-Emergent AEs in Week 1-24 - Subgroup Analysis for significant SOC and PT
 Frequent TEAEs by System Organ Class and Preferred Term
 All Study Subjects
 Safety Population

	Luspatercept (N=182)		Epoetin Alfa (N=179)		Luspatercept vs. Epoetin Alfa		
	N	Response n (%)	N	Response n (%)	Risk ratio (95% CI) [a]	p-value [a]	Q test [b]
PT: Dyspnoea							
SF3B1							0.0541
MUTATED	114	6 (5.3)	100	5 (5.0)	1.05 (0.33, 3.34)	0.9307	
NON-MUTATED	65	12 (18.5)	71	2 (2.8)	6.55 (1.52, 28.18)	0.0115	
BASELINE PLATELETS							0.5654
< 100 10 ⁹ /L	26	5 (19.2)	20	1 (5.0)	3.85 (0.49, 30.37)	0.2014	
100 to 450 10 ⁹ /L	149	12 (8.1)	147	6 (4.1)	1.97 (0.76, 5.12)	0.1622	
> 450 10 ⁹ /L	6	1 (16.7)	12	0	N.D. (N.D., N.D.)	N.D.	

Cut-off date: 31-Mar-2023

Treatment-emergent AEs include events that started on or after the first dose of IP until 42 days after the last dose of IP, as well as those SAEs made known to the investigator at any time thereafter that are suspected of being related to IP.

(a) Unadjusted Risk Ratio. CI and p-value are based on normal approximation.

(b) p-value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups calculated using the Cochran's Q test.

Program: ./primary/./pgm_code/./primary/rpt/pgm_code/rt-ae-allsubjgelscptanyw24sg.sas

30NOV2023:10:57:31

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Protocol: ACE-536-MDS-002

Page 24 of 30

Table 51
 Proportion of Subjects with Treatment-Emergent AEs in Week 1-24 - Subgroup Analysis for significant SOC and PT
 Frequent TEAEs by System Organ Class and Preferred Term
 All Study Subjects
 Safety Population

	Luspatercept (N=182)		Epoetin Alfa (N=179)		Luspatercept vs. Epoetin Alfa		
	N	Response n (%)	N	Response n (%)	Risk ratio (95% CI) [a]	p-value [a]	Q test [b]
PT: Dyspnoea							
REGION							0.5032
NORTH AMERICA	14	1 (7.1)	14	1 (7.1)	1.00 (0.07, 14.45)	1.0000	
EUROPE	111	10 (9.0)	106	5 (4.7)	1.91 (0.68, 5.40)	0.2227	
ASIA	16	0	23	0	N.D. (N.D., N.D.)	N.D.	
REST OF WORLD	41	7 (17.1)	36	1 (2.8)	6.15 (0.79, 47.60)	0.0821	

Cut-off date: 31-Mar-2023

Treatment-emergent AEs include events that started on or after the first dose of IP until 42 days after the last dose of IP, as well as those SAEs made known to the investigator at any time thereafter that are suspected of being related to IP.

(a) Unadjusted Risk Ratio. CI and p-value are based on normal approximation.

(b) p-value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups calculated using the Cochran's Q test.

Program: ./primary/./pgm_code/./primary/rpt/pgm_code/rt-ae-allsubjgelscptanyw24sg.sas

30NOV2023:10:57:31

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Protocol: ACE-536-MDS-002

Page 25 of 30

Table 51
 Proportion of Subjects with Treatment-Emergent AEs in Week 1-24 - Subgroup Analysis for significant SOC and PT
 Frequent TEAEs by System Organ Class and Preferred Term
 All Study Subjects
 Safety Population

	Luspatercept (N=182)		Epoetin Alfa (N=179)		Luspatercept vs. Epoetin Alfa		
	N	Response n (%)	N	Response n (%)	Risk ratio (95% CI) [a]	p-value [a]	Q test [b]
SOC: Eye disorders							
AGE CATEGORIES (YEARS)							0.6226
<= 64	27	2 (7.4)	25	1 (4.0)	1.85 (0.18, 19.19)	0.6055	
65-74	68	9 (13.2)	65	1 (1.5)	8.60 (1.12, 66.02)	0.0385	
>= 75	87	14 (16.1)	89	3 (3.4)	4.77 (1.42, 16.03)	0.0114	
GENDER							0.8226
MALE	109	16 (14.7)	90	3 (3.3)	4.40 (1.32, 14.64)	0.0156	
FEMALE	73	9 (12.3)	89	2 (2.2)	5.49 (1.22, 24.60)	0.0262	
RACE							0.3761
WHITE	146	20 (13.7)	141	3 (2.1)	6.44 (1.96, 21.19)	0.0022	
NON-WHITE	36	5 (13.9)	38	2 (5.3)	2.64 (0.55, 12.75)	0.2273	

Cut-off date: 31-Mar-2023

Treatment-emergent AEs include events that started on or after the first dose of IP until 42 days after the last dose of IP, as well as those SAEs made known to the investigator at any time thereafter that are suspected of being related to IP.

(a) Unadjusted Risk Ratio. CI and p-value are based on normal approximation.

(b) p-value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups calculated using the Cochran's Q test.

Program: ./primary/./pgm_code/./primary/rpt/pgm_code/rt-ae-allsubjgelscptanyw24sg.sas

30NOV2023:10:57:31

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Protocol: ACE-536-MDS-002

Page 26 of 30

Table 51
 Proportion of Subjects with Treatment-Emergent AEs in Week 1-24 - Subgroup Analysis for significant SOC and PT
 Frequent TEAEs by System Organ Class and Preferred Term
 All Study Subjects
 Safety Population

	Luspatercept (N=182)		Epoetin Alfa (N=179)		Luspatercept vs. Epoetin Alfa		
	N	Response n (%)	N	Response n (%)	Risk ratio (95% CI) [a]	p-value [a]	Q test [b]
SOC: Eye disorders							
BASELINE TRANSFUSION BURDEN							
< 4 UNITS	118	17 (14.4)	109	4 (3.7)	3.93 (1.36, 11.30)	0.0113	0.4961
>= 4 UNITS	64	8 (12.5)	70	1 (1.4)	8.75 (1.13, 68.04)	0.0382	
RING SIDEROBLAST STATUS							
RS+	133	21 (15.8)	128	2 (1.6)	10.11 (2.42, 42.22)	0.0015	0.0531
RS-	49	4 (8.2)	50	3 (6.0)	1.36 (0.32, 5.77)	0.6761	
BASELINE SERUM EPO							
<= 200 U/L	145	23 (15.9)	143	4 (2.8)	5.67 (2.01, 15.99)	0.0010	0.4154
> 200 U/L	37	2 (5.4)	36	1 (2.8)	1.95 (0.18, 20.53)	0.5797	

Cut-off date: 31-Mar-2023

Treatment-emergent AEs include events that started on or after the first dose of IP until 42 days after the last dose of IP, as well as those SAEs made known to the investigator at any time thereafter that are suspected of being related to IP.

(a) Unadjusted Risk Ratio. CI and p-value are based on normal approximation.

(b) p-value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups calculated using the Cochran's Q test.

Program: ./primary/./pgm_code/./primary/rpt/pgm_code/rt-ae-allsubjgelscptanyw24sg.sas

30NOV2023:10:57:31

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Protocol: ACE-536-MDS-002

Page 27 of 30

Table 51
 Proportion of Subjects with Treatment-Emergent AEs in Week 1-24 - Subgroup Analysis for significant SOC and PT
 Frequent TEAEs by System Organ Class and Preferred Term
 All Study Subjects
 Safety Population

	Luspatercept (N=182)		Epoetin Alfa (N=179)		Luspatercept vs. Epoetin Alfa		
	N	Response n (%)	N	Response n (%)	Risk ratio (95% CI) [a]	p-value [a]	Q test [b]
SOC: Eye disorders							
MDS WHO CLASSIFICATION AT BASELINE							0.0624
MDS-MLD	50	4 (8.0)	47	3 (6.4)	1.25 (0.30, 5.31)	0.7591	
MDS-RS-MLD	127	19 (15.0)	116	2 (1.7)	8.68 (2.07, 36.45)	0.0032	
TIME SINCE INITIAL DIAGNOSIS AT BASELINE							0.1757
<= 1 YEARS	103	11 (10.7)	121	3 (2.5)	4.31 (1.24, 15.02)	0.0220	
> 1 to 2 YEARS	26	4 (15.4)	21	0	N.D. (N.D., N.D.)	N.D.	
> 2 to 5 YEARS	31	7 (22.6)	22	0	N.D. (N.D., N.D.)	N.D.	
> 5 YEARS	22	3 (13.6)	15	2 (13.3)	1.02 (0.19, 5.40)	0.9789	

Cut-off date: 31-Mar-2023

Treatment-emergent AEs include events that started on or after the first dose of IP until 42 days after the last dose of IP, as well as those SAEs made known to the investigator at any time thereafter that are suspected of being related to IP.

(a) Unadjusted Risk Ratio. CI and p-value are based on normal approximation.

(b) p-value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups calculated using the Cochran's Q test.

Program: ./primary/./pgm_code/./primary/rpt/pgm_code/rt-ae-allsubjgelscptanyw24sg.sas

30NOV2023:10:57:31

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Protocol: ACE-536-MDS-002

Page 28 of 30

Table 51
 Proportion of Subjects with Treatment-Emergent AEs in Week 1-24 - Subgroup Analysis for significant SOC and PT
 Frequent TEAEs by System Organ Class and Preferred Term
 All Study Subjects
 Safety Population

	Luspatercept (N=182)		Epoetin Alfa (N=179)		Luspatercept vs. Epoetin Alfa		
	N	Response n (%)	N	Response n (%)	Risk ratio (95% CI) [a]	p-value [a]	Q test [b]
SOC: Eye disorders							
ECOG PERFORMANCE STATUS AT BASELINE							
0 or 1	178	25 (14.0)	161	5 (3.1)	4.52 (1.77, 11.53)	0.0016	N.D.
2	4	0	18	0	N.D. (N.D., N.D.)	N.D.	
BASELINE IPSS-R RISK							0.9624
VERY LOW	16	4 (25.0)	17	0	N.D. (N.D., N.D.)	N.D.	
LOW	130	16 (12.3)	131	4 (3.1)	4.03 (1.38, 11.73)	0.0106	
INTERMEDIATE	34	5 (14.7)	29	1 (3.4)	4.26 (0.53, 34.45)	0.1736	

Cut-off date: 31-Mar-2023

Treatment-emergent AEs include events that started on or after the first dose of IP until 42 days after the last dose of IP, as well as those SAEs made known to the investigator at any time thereafter that are suspected of being related to IP.

(a) Unadjusted Risk Ratio. CI and p-value are based on normal approximation.

(b) p-value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups calculated using the Cochran's Q test.

Program: ./primary/./pgm_code/./primary/rpt/pgm_code/rt-ae-allsubjgelscptanyw24sg.sas

30NOV2023:10:57:31

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Protocol: ACE-536-MDS-002

Page 29 of 30

Table 51
 Proportion of Subjects with Treatment-Emergent AEs in Week 1-24 - Subgroup Analysis for significant SOC and PT
 Frequent TEAEs by System Organ Class and Preferred Term
 All Study Subjects
 Safety Population

	Luspatercept (N=182)		Epoetin Alfa (N=179)		Luspatercept vs. Epoetin Alfa		
	N	Response n (%)	N	Response n (%)	Risk ratio (95% CI) [a]	p-value [a]	Q test [b]
SOC: Eye disorders							
SF3B1							
MUTATED	114	18 (15.8)	100	2 (2.0)	7.89 (1.88, 33.19)	0.0048	0.2543
NON-MUTATED	65	7 (10.8)	71	3 (4.2)	2.55 (0.69, 9.45)	0.1616	
BASELINE PLATELETS							
< 100 10 ⁹ /L	26	3 (11.5)	20	1 (5.0)	2.31 (0.26, 20.55)	0.4536	0.5132
100 to 450 10 ⁹ /L	149	21 (14.1)	147	4 (2.7)	5.18 (1.82, 14.72)	0.0020	
> 450 10 ⁹ /L	6	1 (16.7)	12	0	N.D. (N.D., N.D.)	N.D.	

Cut-off date: 31-Mar-2023

Treatment-emergent AEs include events that started on or after the first dose of IP until 42 days after the last dose of IP, as well as those SAEs made known to the investigator at any time thereafter that are suspected of being related to IP.

(a) Unadjusted Risk Ratio. CI and p-value are based on normal approximation.

(b) p-value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups calculated using the Cochran's Q test.

Program: ./primary/./pgm_code/./primary/rpt/pgm_code/rt-ae-allsubjgelscptanyw24sg.sas

30NOV2023:10:57:31

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Protocol: ACE-536-MDS-002

Page 30 of 30

Table 51
 Proportion of Subjects with Treatment-Emergent AEs in Week 1-24 - Subgroup Analysis for significant SOC and PT
 Frequent TEAEs by System Organ Class and Preferred Term
 All Study Subjects
 Safety Population

	Luspatercept (N=182)		Epoetin Alfa (N=179)		Luspatercept vs. Epoetin Alfa		
	N	Response n (%)	N	Response n (%)	Risk ratio (95% CI) [a]	p-value [a]	Q test [b]
SOC: Eye disorders							
REGION							0.8930
NORTH AMERICA	14	3 (21.4)	14	0	N.D. (N.D., N.D.)	N.D.	
EUROPE	111	16 (14.4)	106	3 (2.8)	5.09 (1.53, 16.98)	0.0081	
ASIA	16	2 (12.5)	23	1 (4.3)	2.88 (0.28, 29.08)	0.3711	
REST OF WORLD	41	4 (9.8)	36	1 (2.8)	3.51 (0.41, 30.00)	0.2510	

Cut-off date: 31-Mar-2023

Treatment-emergent AEs include events that started on or after the first dose of IP until 42 days after the last dose of IP, as well as those SAEs made known to the investigator at any time thereafter that are suspected of being related to IP.

(a) Unadjusted Risk Ratio. CI and p-value are based on normal approximation.

(b) p-value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups calculated using the Cochran's Q test.

Program: ./primary/./pgm_code/./primary/rpt/pgm_code/rt-ae-allsubjgelscptanyw24sg.sas

30NOV2023:10:57:31

Protocol: ACE-536-MDS-002

Page 1 of 31

Table 82.1
 Proportion of Subjects with Treatment-Emergent AEs
 Descriptive Summary of TEAEs by System Organ Class and Preferred Term
 All Study Subjects - New Cutoff
 Safety Population

System Organ Class Preferred Term	Luspatercept N = 182 n (%)	Epoetin Alfa N = 179 n (%)
SUBJECTS WITH AT LEAST ONE TEAES	178 (97.8)	166 (92.7)
General disorders and administration site conditions	103 (56.6)	82 (45.8)
Fatigue	35 (19.2)	15 (8.4)
Asthenia	27 (14.8)	29 (16.2)
Oedema peripheral	27 (14.8)	19 (10.6)
Pyrexia	12 (6.6)	13 (7.3)
Non-cardiac chest pain	10 (5.5)	8 (4.5)
Peripheral swelling	3 (1.6)	5 (2.8)
Death	4 (2.2)	0
General physical health deterioration	4 (2.2)	2 (1.1)
Chills	1 (0.5)	3 (1.7)
Chest pain	3 (1.6)	2 (1.1)
Gait disturbance	2 (1.1)	2 (1.1)
Inflammation	0	2 (1.1)
Influenza like illness	2 (1.1)	0
Injection site bruising	0	2 (1.1)
Injection site erythema	2 (1.1)	0
Injection site pain	2 (1.1)	2 (1.1)
Malaise	2 (1.1)	2 (1.1)
Pain	2 (1.1)	0
Adverse drug reaction	1 (0.5)	1 (0.6)
Axillary pain	0	1 (0.6)
Hypothermia	0	1 (0.6)
Injection site induration	0	1 (0.6)

Cut-off date: 22-Sep-2023

Treatment-emergent AEs include events that started on or after the first dose of IP until 42 days after the last dose of IP, as well as those SAEs made known to the investigator at any time thereafter that are suspected of being related to IP.

Coded using the MedDRA version 26.0. The SOCs (and the PTs within the SOCs) are listed in descending order of their frequency in either the Luspatercept or the Epoetin alfa arm, whichever frequency is higher for the respective SOC or PT.

A subject is counted only once for multiple events within the same preferred term/system organ class.

Program Source: /projects/bms214671/stats/market/mamds002_202309/prog/tables/rt-ae-allsubscpt16-ebr1705.sas

15MAR2024:05:55:25

Protocol: ACE-536-MDS-002

Page 2 of 31

Table 82.1
 Proportion of Subjects with Treatment-Emergent AEs
 Descriptive Summary of TEAEs by System Organ Class and Preferred Term
 All Study Subjects - New Cutoff
 Safety Population

System Organ Class Preferred Term	Luspatercept N = 182 n (%)	Epoetin Alfa N = 179 n (%)
Injection site pruritus	1 (0.5)	1 (0.6)
Swelling	0	1 (0.6)
Feeling hot	1 (0.5)	0
Injection site haematoma	1 (0.5)	0
Injection site mass	1 (0.5)	0
Injection site oedema	1 (0.5)	0
Injection site rash	1 (0.5)	0
Injection site reaction	1 (0.5)	0
Localised oedema	1 (0.5)	0
Medical device site haemorrhage	1 (0.5)	0
Multiple organ dysfunction syndrome	1 (0.5)	0
Thirst	1 (0.5)	0
Vessel puncture site bruise	1 (0.5)	0
Infections and infestations	102 (56.0)	85 (47.5)
COVID-19	31 (17.0)	30 (16.8)
Pneumonia	11 (6.0)	19 (10.6)
Urinary tract infection	19 (10.4)	11 (6.1)
Upper respiratory tract infection	8 (4.4)	16 (8.9)
Nasopharyngitis	9 (4.9)	3 (1.7)
COVID-19 pneumonia	4 (2.2)	6 (3.4)
Cellulitis	6 (3.3)	5 (2.8)
Cystitis	6 (3.3)	1 (0.6)
Gastroenteritis	5 (2.7)	1 (0.6)
Influenza	5 (2.7)	1 (0.6)

Cut-off date: 22-Sep-2023

Treatment-emergent AEs include events that started on or after the first dose of IP until 42 days after the last dose of IP, as well as those SAEs made known to the investigator at any time thereafter that are suspected of being related to IP.

Coded using the MedDRA version 26.0. The SOCs (and the PTs within the SOCs) are listed in descending order of their frequency in either the Luspatercept or the Epoetin alfa arm, whichever frequency is higher for the respective SOC or PT.

A subject is counted only once for multiple events within the same preferred term/system organ class.

Program Source: /projects/bms214671/stats/market/mamds002_202309/prog/tables/rt-ae-allsubscpt16-ebr1705.sas

15MAR2024:05:55:25

Protocol: ACE-536-MDS-002

Page 3 of 31

Table 82.1
 Proportion of Subjects with Treatment-Emergent AEs
 Descriptive Summary of TEAEs by System Organ Class and Preferred Term
 All Study Subjects - New Cutoff
 Safety Population

System Organ Class Preferred Term	Luspatercept N = 182 n (%)	Epoetin Alfa N = 179 n (%)
Bronchitis	4 (2.2)	2 (1.1)
Escherichia urinary tract infection	4 (2.2)	0
Herpes zoster	3 (1.6)	3 (1.7)
Infection	0	3 (1.7)
Rhinitis	0	3 (1.7)
Tooth infection	0	3 (1.7)
Conjunctivitis	3 (1.6)	1 (0.6)
Gingivitis	3 (1.6)	0
Paronychia	3 (1.6)	0
Pharyngitis	3 (1.6)	2 (1.1)
Respiratory tract infection	3 (1.6)	2 (1.1)
Sepsis	3 (1.6)	2 (1.1)
Diverticulitis	1 (0.5)	2 (1.1)
Erysipelas	2 (1.1)	0
Helicobacter infection	2 (1.1)	0
Oral herpes	2 (1.1)	2 (1.1)
Pneumonia aspiration	2 (1.1)	0
Postoperative wound infection	1 (0.5)	2 (1.1)
Septic shock	1 (0.5)	2 (1.1)
Sinusitis	2 (1.1)	1 (0.6)
Viral infection	2 (1.1)	0
Vulvovaginal candidiasis	0	2 (1.1)
Atypical pneumonia	0	1 (0.6)
Bacteriuria	0	1 (0.6)
Brain abscess	0	1 (0.6)

Cut-off date: 22-Sep-2023

Treatment-emergent AEs include events that started on or after the first dose of IP until 42 days after the last dose of IP, as well as those SAEs made known to the investigator at any time thereafter that are suspected of being related to IP.

Coded using the MedDRA version 26.0. The SOCs (and the PTs within the SOCs) are listed in descending order of their frequency in either the Luspatercept or the Epoetin alfa arm, whichever frequency is higher for the respective SOC or PT.

A subject is counted only once for multiple events within the same preferred term/system organ class.

Program Source: /projects/bms214671/stats/market/mamds002_202309/prog/tables/rt-ae-allsubscpt16-ebr1705.sas

15MAR2024:05:55:25

Protocol: ACE-536-MDS-002

Page 4 of 31

Table 82.1
 Proportion of Subjects with Treatment-Emergent AEs
 Descriptive Summary of TEAEs by System Organ Class and Preferred Term
 All Study Subjects - New Cutoff
 Safety Population

System Organ Class Preferred Term	Luspatercept N = 182 n (%)	Epoetin Alfa N = 179 n (%)
Cellulitis staphylococcal	0	1 (0.6)
Chronic hepatitis C	0	1 (0.6)
Eczema infected	0	1 (0.6)
Fungal foot infection	0	1 (0.6)
Gastroenteritis salmonella	0	1 (0.6)
Herpes simplex	0	1 (0.6)
Infected skin ulcer	0	1 (0.6)
Klebsiella bacteraemia	0	1 (0.6)
Localised infection	1 (0.5)	1 (0.6)
Lower respiratory tract infection	1 (0.5)	1 (0.6)
Nail infection	0	1 (0.6)
Ophthalmic herpes zoster	0	1 (0.6)
Oral candidiasis	0	1 (0.6)
Oropharyngeal candidiasis	0	1 (0.6)
Pneumonia klebsiella	1 (0.5)	1 (0.6)
Pyelonephritis chronic	0	1 (0.6)
Skin infection	1 (0.5)	1 (0.6)
Stenotrophomonas bacteraemia	0	1 (0.6)
Superinfection bacterial	0	1 (0.6)
Tonsillitis	1 (0.5)	1 (0.6)
Tooth abscess	1 (0.5)	1 (0.6)
Vaginal infection	0	1 (0.6)
Viral pharyngitis	0	1 (0.6)
Abscess	1 (0.5)	0
Aspergillus infection	1 (0.5)	0

Cut-off date: 22-Sep-2023

Treatment-emergent AEs include events that started on or after the first dose of IP until 42 days after the last dose of IP, as well as those SAEs made known to the investigator at any time thereafter that are suspected of being related to IP. Coded using the MedDRA version 26.0. The SOCs (and the PTs within the SOCs) are listed in descending order of their frequency in either the Luspatercept or the Epoetin alfa arm, whichever frequency is higher for the respective SOC or PT. A subject is counted only once for multiple events within the same preferred term/system organ class.

Program Source: /projects/bms214671/stats/market/mamds002_202309/prog/tables/rt-ae-allsubscpt16-ebr1705.sas

15MAR2024:05:55:25

Protocol: ACE-536-MDS-002

Page 5 of 31

Table 82.1
 Proportion of Subjects with Treatment-Emergent AEs
 Descriptive Summary of TEAEs by System Organ Class and Preferred Term
 All Study Subjects - New Cutoff
 Safety Population

System Organ Class Preferred Term	Luspatercept N = 182 n (%)	Epoetin Alfa N = 179 n (%)
Bronchitis bacterial	1 (0.5)	0
Candida pneumonia	1 (0.5)	0
Clostridium difficile infection	1 (0.5)	0
Conjunctivitis bacterial	1 (0.5)	0
Conjunctivitis viral	1 (0.5)	0
Coronavirus infection	1 (0.5)	0
Coronavirus pneumonia	1 (0.5)	0
Device related bacteraemia	1 (0.5)	0
Eye infection	1 (0.5)	0
Giardiasis	1 (0.5)	0
Groin infection	1 (0.5)	0
Helicobacter duodenal ulcer	1 (0.5)	0
Infected dermal cyst	1 (0.5)	0
Labyrinthitis	1 (0.5)	0
Laryngitis	1 (0.5)	0
Lyme disease	1 (0.5)	0
Onychomycosis	1 (0.5)	0
Orchitis	1 (0.5)	0
Otitis media acute	1 (0.5)	0
Otitis media chronic	1 (0.5)	0
Periodontitis	1 (0.5)	0
Pulmonary sepsis	1 (0.5)	0
Respiratory syncytial virus infection	1 (0.5)	0
Skin candida	1 (0.5)	0
Suspected COVID-19	1 (0.5)	0

Cut-off date: 22-Sep-2023

Treatment-emergent AEs include events that started on or after the first dose of IP until 42 days after the last dose of IP, as well as those SAEs made known to the investigator at any time thereafter that are suspected of being related to IP.

Coded using the MedDRA version 26.0. The SOCs (and the PTs within the SOCs) are listed in descending order of their frequency in either the Luspatercept or the Epoetin alfa arm, whichever frequency is higher for the respective SOC or PT.

A subject is counted only once for multiple events within the same preferred term/system organ class.

Program Source: /projects/bms214671/stats/market/mamds002_202309/prog/tables/rt-ae-allsubscpt16-ebr1705.sas

15MAR2024:05:55:25

Protocol: ACE-536-MDS-002

Page 6 of 31

Table 82.1
Proportion of Subjects with Treatment-Emergent AEs
Descriptive Summary of TEAEs by System Organ Class and Preferred Term
All Study Subjects - New Cutoff
Safety Population

System Organ Class Preferred Term	Luspatercept N = 182 n (%)	Epoetin Alfa N = 179 n (%)
Tracheobronchitis	1 (0.5)	0
Urinary tract infection bacterial	1 (0.5)	0
Urosepsis	1 (0.5)	0
Viral rhinitis	1 (0.5)	0
Viral upper respiratory tract infection	1 (0.5)	0
Gastrointestinal disorders	92 (50.5)	73 (40.8)
Diarrhoea	36 (19.8)	25 (14.0)
Nausea	27 (14.8)	16 (8.9)
Constipation	12 (6.6)	13 (7.3)
Vomiting	13 (7.1)	3 (1.7)
Abdominal pain	8 (4.4)	6 (3.4)
Gastrooesophageal reflux disease	3 (1.6)	7 (3.9)
Toothache	7 (3.8)	2 (1.1)
Abdominal pain upper	6 (3.3)	5 (2.8)
Gastritis	5 (2.7)	2 (1.1)
Abdominal discomfort	4 (2.2)	0
Chronic gastritis	1 (0.5)	4 (2.2)
Dyspepsia	4 (2.2)	1 (0.6)
Haemorrhoids	2 (1.1)	4 (2.2)
Large intestine polyp	1 (0.5)	3 (1.7)
Gastrointestinal haemorrhage	3 (1.6)	0
Abdominal distension	2 (1.1)	1 (0.6)
Dental caries	2 (1.1)	0
Diverticulum intestinal	2 (1.1)	1 (0.6)

Cut-off date: 22-Sep-2023

Treatment-emergent AEs include events that started on or after the first dose of IP until 42 days after the last dose of IP, as well as those SAEs made known to the investigator at any time thereafter that are suspected of being related to IP.

Coded using the MedDRA version 26.0. The SOCs (and the PTs within the SOCs) are listed in descending order of their frequency in either the Luspatercept or the Epoetin alfa arm, whichever frequency is higher for the respective SOC or PT.

A subject is counted only once for multiple events within the same preferred term/system organ class.

Program Source: /projects/bms214671/stats/market/mamds002_202309/prog/tables/rt-ae-allsubscpt16-ebr1705.sas

15MAR2024:05:55:25

Protocol: ACE-536-MDS-002

Page 7 of 31

Table 82.1
 Proportion of Subjects with Treatment-Emergent AEs
 Descriptive Summary of TEAEs by System Organ Class and Preferred Term
 All Study Subjects - New Cutoff
 Safety Population

System Organ Class Preferred Term	Luspatercept N = 182 n (%)	Epoetin Alfa N = 179 n (%)
Eructation	0	2 (1.1)
Gastric disorder	0	2 (1.1)
Gastritis erosive	2 (1.1)	1 (0.6)
Haemorrhoidal haemorrhage	0	2 (1.1)
Hiatus hernia	0	2 (1.1)
Odynophagia	2 (1.1)	1 (0.6)
Small intestinal obstruction	2 (1.1)	0
Abdominal pain lower	0	1 (0.6)
Colitis ulcerative	1 (0.5)	1 (0.6)
Diverticulum	0	1 (0.6)
Dry mouth	1 (0.5)	1 (0.6)
Food poisoning	0	1 (0.6)
Gastric haemorrhage	0	1 (0.6)
Gastritis haemorrhagic	0	1 (0.6)
Gastrointestinal wall thickening	0	1 (0.6)
Gingival bleeding	0	1 (0.6)
Inguinal hernia	0	1 (0.6)
Irritable bowel syndrome	1 (0.5)	1 (0.6)
Mouth haemorrhage	0	1 (0.6)
Oesophagitis	1 (0.5)	1 (0.6)
Pancreatitis chronic	0	1 (0.6)
Parotid gland enlargement	0	1 (0.6)
Periodontal disease	0	1 (0.6)
Rectal ulcer	0	1 (0.6)
Spigelian hernia	0	1 (0.6)

Cut-off date: 22-Sep-2023

Treatment-emergent AEs include events that started on or after the first dose of IP until 42 days after the last dose of IP, as well as those SAEs made known to the investigator at any time thereafter that are suspected of being related to IP. Coded using the MedDRA version 26.0. The SOCs (and the PTs within the SOCs) are listed in descending order of their frequency in either the Luspatercept or the Epoetin alfa arm, whichever frequency is higher for the respective SOC or PT. A subject is counted only once for multiple events within the same preferred term/system organ class.

Program Source: /projects/bms214671/stats/market/mamds002_202309/prog/tables/rt-ae-allsubscpt16-ebr1705.sas

15MAR2024:05:55:25

Protocol: ACE-536-MDS-002

Page 8 of 31

Table 82.1
 Proportion of Subjects with Treatment-Emergent AEs
 Descriptive Summary of TEAEs by System Organ Class and Preferred Term
 All Study Subjects - New Cutoff
 Safety Population

System Organ Class Preferred Term	Luspatercept N = 182 n (%)	Epoetin Alfa N = 179 n (%)
Stomatitis	1 (0.5)	1 (0.6)
Tooth disorder	0	1 (0.6)
Umbilical hernia	0	1 (0.6)
Abdominal hernia	1 (0.5)	0
Abdominal mass	1 (0.5)	0
Abdominal rigidity	1 (0.5)	0
Anal incontinence	1 (0.5)	0
Aphthous ulcer	1 (0.5)	0
Ascites	1 (0.5)	0
Cheilitis	1 (0.5)	0
Cheilosis	1 (0.5)	0
Duodenal ulcer	1 (0.5)	0
Duodenogastric reflux	1 (0.5)	0
Dysphagia	1 (0.5)	0
Gastric polyps	1 (0.5)	0
Gastric ulcer	1 (0.5)	0
Gastrointestinal angiectasia	1 (0.5)	0
Gastrointestinal disorder	1 (0.5)	0
Haematemesis	1 (0.5)	0
Haematochezia	1 (0.5)	0
Intestinal haemorrhage	1 (0.5)	0
Intestinal ischaemia	1 (0.5)	0
Intestinal obstruction	1 (0.5)	0
Oral discomfort	1 (0.5)	0
Rectal polyp	1 (0.5)	0

Cut-off date: 22-Sep-2023

Treatment-emergent AEs include events that started on or after the first dose of IP until 42 days after the last dose of IP, as well as those SAEs made known to the investigator at any time thereafter that are suspected of being related to IP.

Coded using the MedDRA version 26.0. The SOCs (and the PTs within the SOCs) are listed in descending order of their frequency in either the Luspatercept or the Epoetin alfa arm, whichever frequency is higher for the respective SOC or PT.

A subject is counted only once for multiple events within the same preferred term/system organ class.

Program Source: /projects/bms214671/stats/market/mamds002_202309/prog/tables/rt-ae-allsubscpt16-ebr1705.sas

15MAR2024:05:55:25

Protocol: ACE-536-MDS-002

Page 9 of 31

Table 82.1
 Proportion of Subjects with Treatment-Emergent AEs
 Descriptive Summary of TEAEs by System Organ Class and Preferred Term
 All Study Subjects - New Cutoff
 Safety Population

System Organ Class Preferred Term	Luspatercept N = 182 n (%)	Epoetin Alfa N = 179 n (%)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	71 (39.0)	69 (38.5)
Back pain	25 (13.7)	18 (10.1)
Arthralgia	17 (9.3)	20 (11.2)
Myalgia	9 (4.9)	7 (3.9)
Osteoarthritis	9 (4.9)	7 (3.9)
Pain in extremity	8 (4.4)	8 (4.5)
Muscle spasms	7 (3.8)	5 (2.8)
Bone pain	5 (2.7)	5 (2.8)
Muscular weakness	3 (1.6)	4 (2.2)
Musculoskeletal chest pain	4 (2.2)	1 (0.6)
Neck pain	4 (2.2)	1 (0.6)
Flank pain	2 (1.1)	3 (1.7)
Arthritis	3 (1.6)	0
Spinal osteoarthritis	3 (1.6)	1 (0.6)
Arthropathy	2 (1.1)	0
Bursitis	1 (0.5)	2 (1.1)
Groin pain	2 (1.1)	1 (0.6)
Intervertebral disc degeneration	0	2 (1.1)
Joint swelling	2 (1.1)	1 (0.6)
Muscle fatigue	0	2 (1.1)
Musculoskeletal pain	0	2 (1.1)
Myositis	2 (1.1)	0
Osteoporosis	2 (1.1)	0
Sacral pain	0	2 (1.1)
Sarcopenia	0	2 (1.1)

Cut-off date: 22-Sep-2023

Treatment-emergent AEs include events that started on or after the first dose of IP until 42 days after the last dose of IP, as well as those SAEs made known to the investigator at any time thereafter that are suspected of being related to IP. Coded using the MedDRA version 26.0. The SOCs (and the PTs within the SOCs) are listed in descending order of their frequency in either the Luspatercept or the Epoetin alfa arm, whichever frequency is higher for the respective SOC or PT. A subject is counted only once for multiple events within the same preferred term/system organ class.

Program Source: /projects/bms214671/stats/market/mamds002_202309/prog/tables/rt-ae-allsubscpt16-ebr1705.sas

15MAR2024:05:55:25

Protocol: ACE-536-MDS-002

Page 10 of 31

Table 82.1
 Proportion of Subjects with Treatment-Emergent AEs
 Descriptive Summary of TEAEs by System Organ Class and Preferred Term
 All Study Subjects - New Cutoff
 Safety Population

System Organ Class Preferred Term	Luspatercept N = 182 n (%)	Epoetin Alfa N = 179 n (%)
Spinal pain	0	2 (1.1)
Tendonitis	2 (1.1)	0
Intervertebral disc protrusion	1 (0.5)	1 (0.6)
Medial tibial stress syndrome	0	1 (0.6)
Muscle atrophy	0	1 (0.6)
Osteopenia	1 (0.5)	1 (0.6)
Osteoporotic fracture	0	1 (0.6)
Pain in jaw	0	1 (0.6)
Periarthritis	0	1 (0.6)
Sjogren's syndrome	0	1 (0.6)
Synovial cyst	0	1 (0.6)
Bone lesion	1 (0.5)	0
Chondrocalcinosis	1 (0.5)	0
Coccydynia	1 (0.5)	0
Gouty arthritis	1 (0.5)	0
Joint instability	1 (0.5)	0
Mobility decreased	1 (0.5)	0
Rheumatoid arthritis	1 (0.5)	0
Spinal stenosis	1 (0.5)	0
Nervous system disorders	66 (36.3)	47 (26.3)
Dizziness	25 (13.7)	17 (9.5)
Headache	21 (11.5)	16 (8.9)
Syncope	13 (7.1)	6 (3.4)
Sciatica	5 (2.7)	2 (1.1)

Cut-off date: 22-Sep-2023

Treatment-emergent AEs include events that started on or after the first dose of IP until 42 days after the last dose of IP, as well as those SAEs made known to the investigator at any time thereafter that are suspected of being related to IP.

Coded using the MedDRA version 26.0. The SOCs (and the PTs within the SOCs) are listed in descending order of their frequency in either the Luspatercept or the Epoetin alfa arm, whichever frequency is higher for the respective SOC or PT.

A subject is counted only once for multiple events within the same preferred term/system organ class.

Program Source: /projects/bms214671/stats/market/mamds002_202309/prog/tables/rt-ae-allsubscpt16-ibr1705.sas

15MAR2024:05:55:25

Protocol: ACE-536-MDS-002

Page 11 of 31

Table 82.1
 Proportion of Subjects with Treatment-Emergent AEs
 Descriptive Summary of TEAEs by System Organ Class and Preferred Term
 All Study Subjects - New Cutoff
 Safety Population

System Organ Class Preferred Term	Luspatercept N = 182 n (%)	Epoetin Alfa N = 179 n (%)
Cognitive disorder	1 (0.5)	3 (1.7)
Presyncope	3 (1.6)	3 (1.7)
Cerebrovascular accident	3 (1.6)	0
Dementia Alzheimer's type	3 (1.6)	0
Peripheral sensory neuropathy	3 (1.6)	0
Amnesia	2 (1.1)	0
Cerebral ischaemia	2 (1.1)	0
Dizziness postural	2 (1.1)	1 (0.6)
Dysgeusia	1 (0.5)	2 (1.1)
Encephalopathy	0	2 (1.1)
Ischaemic stroke	2 (1.1)	0
Lethargy	2 (1.1)	1 (0.6)
Altered state of consciousness	0	1 (0.6)
Balance disorder	1 (0.5)	1 (0.6)
Hemiparesis	0	1 (0.6)
Hydrocephalus	0	1 (0.6)
Hypersomnia	0	1 (0.6)
Leukoencephalopathy	0	1 (0.6)
Memory impairment	1 (0.5)	1 (0.6)
Meningorrhagia	0	1 (0.6)
Neuralgia	1 (0.5)	1 (0.6)
Occipital neuralgia	1 (0.5)	1 (0.6)
Paraesthesia	1 (0.5)	1 (0.6)
Parkinsonism	0	1 (0.6)
Peripheral sensorimotor neuropathy	0	1 (0.6)

Cut-off date: 22-Sep-2023

Treatment-emergent AEs include events that started on or after the first dose of IP until 42 days after the last dose of IP, as well as those SAEs made known to the investigator at any time thereafter that are suspected of being related to IP.

Coded using the MedDRA version 26.0. The SOCs (and the PTs within the SOCs) are listed in descending order of their frequency in either the Luspatercept or the Epoetin alfa arm, whichever frequency is higher for the respective SOC or PT.

A subject is counted only once for multiple events within the same preferred term/system organ class.

Program Source: /projects/bms214671/stats/market/mamds002_202309/prog/tables/rt-ae-allsubscpt16-ebr1705.sas

15MAR2024:05:55:25

Protocol: ACE-536-MDS-002

Page 12 of 31

Table 82.1
 Proportion of Subjects with Treatment-Emergent AEs
 Descriptive Summary of TEAEs by System Organ Class and Preferred Term
 All Study Subjects - New Cutoff
 Safety Population

System Organ Class Preferred Term	Luspatercept N = 182 n (%)	Epoetin Alfa N = 179 n (%)
Radiculopathy	0	1 (0.6)
Restless legs syndrome	0	1 (0.6)
Transient ischaemic attack	1 (0.5)	1 (0.6)
Tremor	1 (0.5)	1 (0.6)
Ageusia	1 (0.5)	0
Anosmia	1 (0.5)	0
Ataxia	1 (0.5)	0
Central nervous system inflammation	1 (0.5)	0
Cervicobrachial syndrome	1 (0.5)	0
Dysmetria	1 (0.5)	0
Essential tremor	1 (0.5)	0
Extrapyramidal disorder	1 (0.5)	0
Hypoaesthesia	1 (0.5)	0
Migraine	1 (0.5)	0
Muscle contractions involuntary	1 (0.5)	0
Myasthenia gravis	1 (0.5)	0
Myoclonus	1 (0.5)	0
Neurodegenerative disorder	1 (0.5)	0
Pseudoradicular syndrome	1 (0.5)	0
Seizure	1 (0.5)	0
Somnolence	1 (0.5)	0
Status epilepticus	1 (0.5)	0
Subdural hygroma	1 (0.5)	0
Vascular dementia	1 (0.5)	0

Cut-off date: 22-Sep-2023

Treatment-emergent AEs include events that started on or after the first dose of IP until 42 days after the last dose of IP, as well as those SAEs made known to the investigator at any time thereafter that are suspected of being related to IP.

Coded using the MedDRA version 26.0. The SOCs (and the PTs within the SOCs) are listed in descending order of their frequency in either the Luspatercept or the Epoetin alfa arm, whichever frequency is higher for the respective SOC or PT.

A subject is counted only once for multiple events within the same preferred term/system organ class.

Program Source: /projects/bms214671/stats/market/mamds002_202309/prog/tables/rt-ae-allsubscpt16-ibr1705.sas

15MAR2024:05:55:25

Protocol: ACE-536-MDS-002

Page 13 of 31

Table 82.1
 Proportion of Subjects with Treatment-Emergent AEs
 Descriptive Summary of TEAEs by System Organ Class and Preferred Term
 All Study Subjects - New Cutoff
 Safety Population

System Organ Class Preferred Term	Luspatercept N = 182 n (%)	Epoetin Alfa N = 179 n (%)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	64 (35.2)	46 (25.7)
Dyspnoea	28 (15.4)	15 (8.4)
Cough	15 (8.2)	10 (5.6)
Epistaxis	12 (6.6)	7 (3.9)
Dyspnoea exertional	9 (4.9)	2 (1.1)
Pleural effusion	3 (1.6)	5 (2.8)
Productive cough	1 (0.5)	5 (2.8)
Chronic obstructive pulmonary disease	3 (1.6)	1 (0.6)
Oropharyngeal pain	3 (1.6)	2 (1.1)
Rhinitis allergic	3 (1.6)	1 (0.6)
Pneumonitis	1 (0.5)	2 (1.1)
Pneumothorax	2 (1.1)	1 (0.6)
Respiratory acidosis	0	2 (1.1)
Rhinorrhoea	0	2 (1.1)
Acute respiratory failure	0	1 (0.6)
Aspiration	0	1 (0.6)
Bronchospasm	0	1 (0.6)
Hypersensitivity pneumonitis	0	1 (0.6)
Hypoxia	1 (0.5)	1 (0.6)
Lung disorder	0	1 (0.6)
Nasal congestion	0	1 (0.6)
Pharyngeal lesion	0	1 (0.6)
Pulmonary mass	0	1 (0.6)
Rales	0	1 (0.6)
Respiratory failure	0	1 (0.6)

Cut-off date: 22-Sep-2023

Treatment-emergent AEs include events that started on or after the first dose of IP until 42 days after the last dose of IP, as well as those SAEs made known to the investigator at any time thereafter that are suspected of being related to IP.

Coded using the MedDRA version 26.0. The SOCs (and the PTs within the SOCs) are listed in descending order of their frequency in either the Luspatercept or the Epoetin alfa arm, whichever frequency is higher for the respective SOC or PT.

A subject is counted only once for multiple events within the same preferred term/system organ class.

Program Source: /projects/bms214671/stats/market/mamds002_202309/prog/tables/rt-ae-allsubscpt16-ibr1705.sas

15MAR2024:05:55:25

Protocol: ACE-536-MDS-002

Page 14 of 31

Table 82.1
 Proportion of Subjects with Treatment-Emergent AEs
 Descriptive Summary of TEAEs by System Organ Class and Preferred Term
 All Study Subjects - New Cutoff
 Safety Population

System Organ Class Preferred Term	Luspatercept N = 182 n (%)	Epoetin Alfa N = 179 n (%)
Upper respiratory tract inflammation	1 (0.5)	1 (0.6)
Dysphonia	1 (0.5)	0
Dyspnoea paroxysmal nocturnal	1 (0.5)	0
Emphysema	1 (0.5)	0
Interstitial lung disease	1 (0.5)	0
Laryngeal pain	1 (0.5)	0
Nasal dryness	1 (0.5)	0
Obstructive sleep apnoea syndrome	1 (0.5)	0
Paranasal sinus inflammation	1 (0.5)	0
Pleural fibrosis	1 (0.5)	0
Pulmonary embolism	1 (0.5)	0
Sputum increased	1 (0.5)	0
Metabolism and nutrition disorders	55 (30.2)	59 (33.0)
Decreased appetite	12 (6.6)	12 (6.7)
Hyperuricaemia	12 (6.6)	11 (6.1)
Hyperkalaemia	8 (4.4)	10 (5.6)
Hyperglycaemia	10 (5.5)	3 (1.7)
Iron overload	2 (1.1)	9 (5.0)
Dehydration	7 (3.8)	2 (1.1)
Hyperferritinaemia	5 (2.7)	5 (2.8)
Hypokalaemia	3 (1.6)	5 (2.8)
Hyponatraemia	5 (2.7)	2 (1.1)
Iron deficiency	0	4 (2.2)
Type 2 diabetes mellitus	3 (1.6)	4 (2.2)

Cut-off date: 22-Sep-2023

Treatment-emergent AEs include events that started on or after the first dose of IP until 42 days after the last dose of IP, as well as those SAEs made known to the investigator at any time thereafter that are suspected of being related to IP. Coded using the MedDRA version 26.0. The SOCs (and the PTs within the SOCs) are listed in descending order of their frequency in either the Luspatercept or the Epoetin alfa arm, whichever frequency is higher for the respective SOC or PT.

A subject is counted only once for multiple events within the same preferred term/system organ class.

Program Source: /projects/bms214671/stats/market/mamds002_202309/prog/tables/rt-ae-allsubscpt16-ebr1705.sas

15MAR2024:05:55:25

Protocol: ACE-536-MDS-002

Page 15 of 31

Table 82.1
 Proportion of Subjects with Treatment-Emergent AEs
 Descriptive Summary of TEAEs by System Organ Class and Preferred Term
 All Study Subjects - New Cutoff
 Safety Population

System Organ Class Preferred Term	Luspatercept N = 182 n (%)	Epoetin Alfa N = 179 n (%)
Vitamin D deficiency	3 (1.6)	3 (1.7)
Diabetes mellitus	3 (1.6)	2 (1.1)
Folate deficiency	3 (1.6)	1 (0.6)
Hypoglycaemia	3 (1.6)	1 (0.6)
Glucose tolerance impaired	2 (1.1)	0
Gout	1 (0.5)	2 (1.1)
Hypocalcaemia	2 (1.1)	2 (1.1)
Magnesium deficiency	2 (1.1)	0
Malnutrition	1 (0.5)	2 (1.1)
Vitamin B6 deficiency	0	2 (1.1)
Cholesterosis	0	1 (0.6)
Electrolyte imbalance	0	1 (0.6)
Hypercalcaemia	1 (0.5)	1 (0.6)
Hypomagnesaemia	1 (0.5)	1 (0.6)
Hypophosphataemia	0	1 (0.6)
Calcium deficiency	1 (0.5)	0
Haemochromatosis	1 (0.5)	0
Hypernatraemia	1 (0.5)	0
Hyperphosphataemia	1 (0.5)	0
Hypertriglyceridaemia	1 (0.5)	0
Hypoalbuminaemia	1 (0.5)	0
Vascular disorders	52 (28.6)	38 (21.2)
Hypertension	29 (15.9)	16 (8.9)
Hypotension	10 (5.5)	5 (2.8)

Cut-off date: 22-Sep-2023

Treatment-emergent AEs include events that started on or after the first dose of IP until 42 days after the last dose of IP, as well as those SAEs made known to the investigator at any time thereafter that are suspected of being related to IP.

Coded using the MedDRA version 26.0. The SOCs (and the PTs within the SOCs) are listed in descending order of their frequency in either the Luspatercept or the Epoetin alfa arm, whichever frequency is higher for the respective SOC or PT.

A subject is counted only once for multiple events within the same preferred term/system organ class.

Program Source: /projects/bms214671/stats/market/mamds002_202309/prog/tables/rt-ae-allsubscpt16-ibr1705.sas

15MAR2024:05:55:25

Protocol: ACE-536-MDS-002

Page 16 of 31

Table 82.1
 Proportion of Subjects with Treatment-Emergent AEs
 Descriptive Summary of TEAEs by System Organ Class and Preferred Term
 All Study Subjects - New Cutoff
 Safety Population

System Organ Class Preferred Term	Luspatercept N = 182 n (%)	Epoetin Alfa N = 179 n (%)
Haematoma	5 (2.7)	3 (1.7)
Orthostatic hypotension	4 (2.2)	2 (1.1)
Aortic stenosis	2 (1.1)	1 (0.6)
Angiodysplasia	0	1 (0.6)
Angiopathy	0	1 (0.6)
Aortic arteriosclerosis	0	1 (0.6)
Arteriosclerosis	1 (0.5)	1 (0.6)
Deep vein thrombosis	1 (0.5)	1 (0.6)
Extremity necrosis	0	1 (0.6)
Intermittent claudication	0	1 (0.6)
Internal haemorrhage	0	1 (0.6)
Labile hypertension	0	1 (0.6)
Lymphoedema	0	1 (0.6)
Peripheral arterial occlusive disease	0	1 (0.6)
Thrombophlebitis	0	1 (0.6)
Varicose vein	0	1 (0.6)
White coat hypertension	0	1 (0.6)
Essential hypertension	1 (0.5)	0
Flushing	1 (0.5)	0
Hypertensive urgency	1 (0.5)	0
Peripheral coldness	1 (0.5)	0
Peripheral ischaemia	1 (0.5)	0
Peripheral vascular disorder	1 (0.5)	0
Poor peripheral circulation	1 (0.5)	0
Thrombosis	1 (0.5)	0

Cut-off date: 22-Sep-2023

Treatment-emergent AEs include events that started on or after the first dose of IP until 42 days after the last dose of IP, as well as those SAEs made known to the investigator at any time thereafter that are suspected of being related to IP. Coded using the MedDRA version 26.0. The SOCs (and the PTs within the SOCs) are listed in descending order of their frequency in either the Luspatercept or the Epoetin alfa arm, whichever frequency is higher for the respective SOC or PT. A subject is counted only once for multiple events within the same preferred term/system organ class.

Program Source: /projects/bms214671/stats/market/mamds002_202309/prog/tables/rt-ae-allsubscpt16-ebr1705.sas

15MAR2024:05:55:25

Protocol: ACE-536-MDS-002

Page 17 of 31

Table 82.1
 Proportion of Subjects with Treatment-Emergent AEs
 Descriptive Summary of TEAEs by System Organ Class and Preferred Term
 All Study Subjects - New Cutoff
 Safety Population

System Organ Class Preferred Term	Luspatercept N = 182 n (%)	Epoetin Alfa N = 179 n (%)
Vasodilatation	1 (0.5)	0
Injury, poisoning and procedural complications	51 (28.0)	42 (23.5)
Fall	15 (8.2)	13 (7.3)
Contusion	7 (3.8)	10 (5.6)
Rib fracture	3 (1.6)	5 (2.8)
Head injury	4 (2.2)	1 (0.6)
Immunisation reaction	4 (2.2)	1 (0.6)
Pelvic fracture	4 (2.2)	0
Procedural pain	4 (2.2)	1 (0.6)
Spinal fracture	2 (1.1)	4 (2.2)
Hip fracture	1 (0.5)	3 (1.7)
Lumbar vertebral fracture	3 (1.6)	0
Skin laceration	3 (1.6)	0
Acetabulum fracture	0	2 (1.1)
Animal bite	0	2 (1.1)
Eye contusion	2 (1.1)	0
Hand fracture	0	2 (1.1)
Joint injury	2 (1.1)	0
Ligament sprain	2 (1.1)	0
Spinal compression fracture	2 (1.1)	2 (1.1)
Subdural haematoma	2 (1.1)	1 (0.6)
Thermal burn	2 (1.1)	1 (0.6)
Upper limb fracture	1 (0.5)	2 (1.1)
Wrist fracture	1 (0.5)	2 (1.1)

Cut-off date: 22-Sep-2023

Treatment-emergent AEs include events that started on or after the first dose of IP until 42 days after the last dose of IP, as well as those SAEs made known to the investigator at any time thereafter that are suspected of being related to IP.

Coded using the MedDRA version 26.0. The SOCs (and the PTs within the SOCs) are listed in descending order of their frequency in either the Luspatercept or the Epoetin alfa arm, whichever frequency is higher for the respective SOC or PT.

A subject is counted only once for multiple events within the same preferred term/system organ class.

Program Source: /projects/bms214671/stats/market/mamds002_202309/prog/tables/rt-ae-allsubscpt16-ibr1705.sas

15MAR2024:05:55:25

Protocol: ACE-536-MDS-002

Page 18 of 31

Table 82.1
 Proportion of Subjects with Treatment-Emergent AEs
 Descriptive Summary of TEAEs by System Organ Class and Preferred Term
 All Study Subjects - New Cutoff
 Safety Population

System Organ Class Preferred Term	Luspatercept N = 182 n (%)	Epoetin Alfa N = 179 n (%)
Accident	1 (0.5)	1 (0.6)
Animal scratch	0	1 (0.6)
Craniocerebral injury	0	1 (0.6)
Epicondylitis	0	1 (0.6)
Facial bones fracture	0	1 (0.6)
Febrile nonhaemolytic transfusion reaction	0	1 (0.6)
Femur fracture	1 (0.5)	1 (0.6)
Fracture displacement	0	1 (0.6)
Incisional hernia	0	1 (0.6)
Injury	0	1 (0.6)
Joint dislocation	0	1 (0.6)
Ligament rupture	0	1 (0.6)
Limb injury	1 (0.5)	1 (0.6)
Post procedural haematoma	0	1 (0.6)
Post procedural haemorrhage	1 (0.5)	1 (0.6)
Scratch	0	1 (0.6)
Skeletal injury	0	1 (0.6)
Skin injury	0	1 (0.6)
Thoracic vertebral fracture	0	1 (0.6)
Traumatic haematoma	0	1 (0.6)
Arthropod bite	1 (0.5)	0
Bone contusion	1 (0.5)	0
Clavicle fracture	1 (0.5)	0
Femoral neck fracture	1 (0.5)	0
Foot fracture	1 (0.5)	0

Cut-off date: 22-Sep-2023

Treatment-emergent AEs include events that started on or after the first dose of IP until 42 days after the last dose of IP, as well as those SAEs made known to the investigator at any time thereafter that are suspected of being related to IP.

Coded using the MedDRA version 26.0. The SOCs (and the PTs within the SOCs) are listed in descending order of their frequency in either the Luspatercept or the Epoetin alfa arm, whichever frequency is higher for the respective SOC or PT.

A subject is counted only once for multiple events within the same preferred term/system organ class.

Program Source: /projects/bms214671/stats/market/mamds002_202309/prog/tables/rt-ae-allsubscpt16-ibr1705.sas

15MAR2024:05:55:25

Protocol: ACE-536-MDS-002

Page 19 of 31

Table 82.1
 Proportion of Subjects with Treatment-Emergent AEs
 Descriptive Summary of TEAEs by System Organ Class and Preferred Term
 All Study Subjects - New Cutoff
 Safety Population

System Organ Class Preferred Term	Luspatercept N = 182 n (%)	Epoetin Alfa N = 179 n (%)
Foreign body in throat	1 (0.5)	0
Fractured sacrum	1 (0.5)	0
Heat stroke	1 (0.5)	0
Infusion related reaction	1 (0.5)	0
Procedural haemorrhage	1 (0.5)	0
Skin wound	1 (0.5)	0
Synovial rupture	1 (0.5)	0
Tendon rupture	1 (0.5)	0
Tooth fracture	1 (0.5)	0
Transfusion reaction	1 (0.5)	0
Wound	1 (0.5)	0
Wound complication	1 (0.5)	0
Blood and lymphatic system disorders	45 (24.7)	39 (21.8)
Anaemia	24 (13.2)	19 (10.6)
Neutropenia	13 (7.1)	14 (7.8)
Thrombocytopenia	12 (6.6)	5 (2.8)
Leukocytosis	5 (2.7)	4 (2.2)
Leukopenia	3 (1.6)	3 (1.7)
Thrombocytosis	3 (1.6)	3 (1.7)
Iron deficiency anaemia	0	2 (1.1)
Lymphopenia	1 (0.5)	2 (1.1)
Neutrophilia	2 (1.1)	0
Autoimmune haemolytic anaemia	0	1 (0.6)
Eosinophilia	1 (0.5)	1 (0.6)

Cut-off date: 22-Sep-2023

Treatment-emergent AEs include events that started on or after the first dose of IP until 42 days after the last dose of IP, as well as those SAEs made known to the investigator at any time thereafter that are suspected of being related to IP.

Coded using the MedDRA version 26.0. The SOCs (and the PTs within the SOCs) are listed in descending order of their frequency in either the Luspatercept or the Epoetin alfa arm, whichever frequency is higher for the respective SOC or PT.

A subject is counted only once for multiple events within the same preferred term/system organ class.

Program Source: /projects/bms214671/stats/market/mamds002_202309/prog/tables/rt-ae-allsubscpt16-ebr1705.sas

15MAR2024:05:55:25

Protocol: ACE-536-MDS-002

Page 20 of 31

Table 82.1
 Proportion of Subjects with Treatment-Emergent AEs
 Descriptive Summary of TEAEs by System Organ Class and Preferred Term
 All Study Subjects - New Cutoff
 Safety Population

System Organ Class Preferred Term	Luspatercept N = 182 n (%)	Epoetin Alfa N = 179 n (%)
Haemolysis	0	1 (0.6)
Hypofibrinogenaemia	0	1 (0.6)
Lymphocytosis	0	1 (0.6)
Pancytopenia	0	1 (0.6)
Lymphadenopathy	1 (0.5)	0
Reticulocytosis	1 (0.5)	0
Investigations	41 (22.5)	28 (15.6)
Blood creatinine increased	12 (6.6)	4 (2.2)
Weight decreased	6 (3.3)	10 (5.6)
Aspartate aminotransferase increased	7 (3.8)	8 (4.5)
Alanine aminotransferase increased	8 (4.4)	7 (3.9)
Blood bilirubin increased	7 (3.8)	2 (1.1)
Gamma-glutamyltransferase increased	6 (3.3)	2 (1.1)
Blood alkaline phosphatase increased	5 (2.7)	2 (1.1)
C-reactive protein increased	4 (2.2)	0
Blood lactate dehydrogenase increased	3 (1.6)	1 (0.6)
International normalised ratio increased	3 (1.6)	0
Serum ferritin increased	3 (1.6)	0
Cardiac murmur	0	2 (1.1)
Glomerular filtration rate decreased	2 (1.1)	1 (0.6)
Neutrophil count decreased	0	2 (1.1)
Blood potassium increased	0	1 (0.6)
Blood uric acid increased	0	1 (0.6)
Carbohydrate antigen 19-9 increased	0	1 (0.6)

Cut-off date: 22-Sep-2023

Treatment-emergent AEs include events that started on or after the first dose of IP until 42 days after the last dose of IP, as well as those SAEs made known to the investigator at any time thereafter that are suspected of being related to IP. Coded using the MedDRA version 26.0. The SOCs (and the PTs within the SOCs) are listed in descending order of their frequency in either the Luspatercept or the Epoetin alfa arm, whichever frequency is higher for the respective SOC or PT. A subject is counted only once for multiple events within the same preferred term/system organ class.

Program Source: /projects/bms214671/stats/market/mamds002_202309/prog/tables/rt-ae-allsubscpt16-ibr1705.sas

15MAR2024:05:55:25

Protocol: ACE-536-MDS-002

Page 21 of 31

Table 82.1
 Proportion of Subjects with Treatment-Emergent AEs
 Descriptive Summary of TEAEs by System Organ Class and Preferred Term
 All Study Subjects - New Cutoff
 Safety Population

System Organ Class Preferred Term	Luspatercept N = 182 n (%)	Epoetin Alfa N = 179 n (%)
Interleukin level increased	0	1 (0.6)
Lipase increased	1 (0.5)	1 (0.6)
Platelet count decreased	1 (0.5)	1 (0.6)
Red blood cell sedimentation rate increased	1 (0.5)	1 (0.6)
Transferrin saturation decreased	0	1 (0.6)
Amylase increased	1 (0.5)	0
Anion gap increased	1 (0.5)	0
Blood erythropoietin increased	1 (0.5)	0
Blood folate decreased	1 (0.5)	0
Blood iron increased	1 (0.5)	0
Blood thyroid stimulating hormone increased	1 (0.5)	0
Blood triglycerides increased	1 (0.5)	0
Creatinine renal clearance decreased	1 (0.5)	0
Heart rate increased	1 (0.5)	0
Proteus test positive	1 (0.5)	0
SARS-CoV-2 test positive	1 (0.5)	0
Serum ferritin decreased	1 (0.5)	0
Transferrin saturation increased	1 (0.5)	0
Eye disorders	35 (19.2)	7 (3.9)
Cataract	9 (4.9)	3 (1.7)
Blepharitis	3 (1.6)	0
Swelling of eyelid	3 (1.6)	0
Visual impairment	3 (1.6)	0
Dry eye	1 (0.5)	2 (1.1)

Cut-off date: 22-Sep-2023

Treatment-emergent AEs include events that started on or after the first dose of IP until 42 days after the last dose of IP, as well as those SAEs made known to the investigator at any time thereafter that are suspected of being related to IP. Coded using the MedDRA version 26.0. The SOCs (and the PTs within the SOCs) are listed in descending order of their frequency in either the Luspatercept or the Epoetin alfa arm, whichever frequency is higher for the respective SOC or PT. A subject is counted only once for multiple events within the same preferred term/system organ class.

Program Source: /projects/bms214671/stats/market/mamds002_202309/prog/tables/rt-ae-allsubscpt16-ebr1705.sas

15MAR2024:05:55:25

Protocol: ACE-536-MDS-002

Page 22 of 31

Table 82.1
 Proportion of Subjects with Treatment-Emergent AEs
 Descriptive Summary of TEAEs by System Organ Class and Preferred Term
 All Study Subjects - New Cutoff
 Safety Population

System Organ Class Preferred Term	Luspatercept N = 182 n (%)	Epoetin Alfa N = 179 n (%)
Glaucoma	2 (1.1)	0
Ocular hyperaemia	2 (1.1)	0
Conjunctival haemorrhage	1 (0.5)	1 (0.6)
Ectropion	0	1 (0.6)
Eyelid bleeding	0	1 (0.6)
Hypermetropia	0	1 (0.6)
Lacrimation increased	1 (0.5)	1 (0.6)
Optic atrophy	0	1 (0.6)
Optic neuropathy	0	1 (0.6)
Presbyopia	0	1 (0.6)
Retinal artery occlusion	0	1 (0.6)
Blindness transient	1 (0.5)	0
Conjunctivitis allergic	1 (0.5)	0
Diplopia	1 (0.5)	0
Eye pain	1 (0.5)	0
Eye pruritus	1 (0.5)	0
Eye swelling	1 (0.5)	0
Eyelid oedema	1 (0.5)	0
Eyelid ptosis	1 (0.5)	0
Macular hole	1 (0.5)	0
Periorbital oedema	1 (0.5)	0
Retinal detachment	1 (0.5)	0
Ulcerative keratitis	1 (0.5)	0
Vision blurred	1 (0.5)	0
Vitreoretinal traction syndrome	1 (0.5)	0

Cut-off date: 22-Sep-2023

Treatment-emergent AEs include events that started on or after the first dose of IP until 42 days after the last dose of IP, as well as those SAEs made known to the investigator at any time thereafter that are suspected of being related to IP.

Coded using the MedDRA version 26.0. The SOCs (and the PTs within the SOCs) are listed in descending order of their frequency in either the Luspatercept or the Epoetin alfa arm, whichever frequency is higher for the respective SOC or PT.

A subject is counted only once for multiple events within the same preferred term/system organ class.

Program Source: /projects/bms214671/stats/market/mamds002_202309/prog/tables/rt-ae-allsubscpt16-ebr1705.sas

15MAR2024:05:55:25

Protocol: ACE-536-MDS-002

Page 23 of 31

Table 82.1
 Proportion of Subjects with Treatment-Emergent AEs
 Descriptive Summary of TEAEs by System Organ Class and Preferred Term
 All Study Subjects - New Cutoff
 Safety Population

System Organ Class Preferred Term	Luspatercept N = 182 n (%)	Epoetin Alfa N = 179 n (%)
Cardiac disorders	34 (18.7)	30 (16.8)
Palpitations	3 (1.6)	7 (3.9)
Atrial fibrillation	7 (3.8)	2 (1.1)
Angina pectoris	4 (2.2)	5 (2.8)
Cardiac failure	4 (2.2)	3 (1.7)
Sinus tachycardia	3 (1.6)	3 (1.7)
Myocardial infarction	2 (1.1)	1 (0.6)
Sinus bradycardia	0	2 (1.1)
Supraventricular extrasystoles	2 (1.1)	0
Tachycardia	2 (1.1)	1 (0.6)
Ventricular tachycardia	0	2 (1.1)
Acute coronary syndrome	0	1 (0.6)
Bundle branch block left	1 (0.5)	1 (0.6)
Cardiac arrest	0	1 (0.6)
Cardiac failure chronic	1 (0.5)	1 (0.6)
Cardiac failure congestive	1 (0.5)	1 (0.6)
Cardiogenic shock	0	1 (0.6)
Coronary artery insufficiency	1 (0.5)	1 (0.6)
Extrasystoles	0	1 (0.6)
Left ventricular dysfunction	1 (0.5)	1 (0.6)
Mitral valve incompetence	0	1 (0.6)
Pericardial effusion	1 (0.5)	1 (0.6)
Pericarditis	0	1 (0.6)
Tricuspid valve incompetence	0	1 (0.6)
Ventricular fibrillation	0	1 (0.6)

Cut-off date: 22-Sep-2023

Treatment-emergent AEs include events that started on or after the first dose of IP until 42 days after the last dose of IP, as well as those SAEs made known to the investigator at any time thereafter that are suspected of being related to IP. Coded using the MedDRA version 26.0. The SOCs (and the PTs within the SOCs) are listed in descending order of their frequency in either the Luspatercept or the Epoetin alfa arm, whichever frequency is higher for the respective SOC or PT.

A subject is counted only once for multiple events within the same preferred term/system organ class.

Program Source: /projects/bms214671/stats/market/mamds002_202309/prog/tables/rt-ae-allsubscpt16-ebr1705.sas

15MAR2024:05:55:25

Protocol: ACE-536-MDS-002

Page 24 of 31

Table 82.1
 Proportion of Subjects with Treatment-Emergent AEs
 Descriptive Summary of TEAEs by System Organ Class and Preferred Term
 All Study Subjects - New Cutoff
 Safety Population

System Organ Class Preferred Term	Luspatercept N = 182 n (%)	Epoetin Alfa N = 179 n (%)
Acute left ventricular failure	1 (0.5)	0
Acute myocardial infarction	1 (0.5)	0
Aortic valve stenosis	1 (0.5)	0
Arteriosclerosis coronary artery	1 (0.5)	0
Atrial flutter	1 (0.5)	0
Atrioventricular block complete	1 (0.5)	0
Atrioventricular block first degree	1 (0.5)	0
Bradycardia	1 (0.5)	0
Cardiomegaly	1 (0.5)	0
Cardiovascular disorder	1 (0.5)	0
Coronary artery disease	1 (0.5)	0
Heart valve incompetence	1 (0.5)	0
Renal and urinary disorders	34 (18.7)	22 (12.3)
Chronic kidney disease	8 (4.4)	3 (1.7)
Dysuria	2 (1.1)	4 (2.2)
Pollakiuria	4 (2.2)	0
Acute kidney injury	3 (1.6)	3 (1.7)
Haematuria	0	3 (1.7)
Renal failure	1 (0.5)	3 (1.7)
Renal impairment	3 (1.6)	3 (1.7)
Urinary incontinence	3 (1.6)	1 (0.6)
Lower urinary tract symptoms	2 (1.1)	0
Renal cyst	2 (1.1)	0
Urine flow decreased	2 (1.1)	0

Cut-off date: 22-Sep-2023

Treatment-emergent AEs include events that started on or after the first dose of IP until 42 days after the last dose of IP, as well as those SAEs made known to the investigator at any time thereafter that are suspected of being related to IP. Coded using the MedDRA version 26.0. The SOCs (and the PTs within the SOCs) are listed in descending order of their frequency in either the Luspatercept or the Epoetin alfa arm, whichever frequency is higher for the respective SOC or PT. A subject is counted only once for multiple events within the same preferred term/system organ class.

Program Source: /projects/bms214671/stats/market/mamds002_202309/prog/tables/rt-ae-allsubscpt16-ebr1705.sas

15MAR2024:05:55:25

Protocol: ACE-536-MDS-002

Page 25 of 31

Table 82.1
 Proportion of Subjects with Treatment-Emergent AEs
 Descriptive Summary of TEAEs by System Organ Class and Preferred Term
 All Study Subjects - New Cutoff
 Safety Population

System Organ Class Preferred Term	Luspatercept N = 182 n (%)	Epoetin Alfa N = 179 n (%)
Azotaemia	0	1 (0.6)
Chromaturia	0	1 (0.6)
Nephrolithiasis	1 (0.5)	1 (0.6)
Proteinuria	1 (0.5)	1 (0.6)
Renal colic	0	1 (0.6)
Tubulointerstitial nephritis	0	1 (0.6)
Urinary retention	0	1 (0.6)
Glycosuria	1 (0.5)	0
Hypertensive nephropathy	1 (0.5)	0
Microalbuminuria	1 (0.5)	0
Nocturia	1 (0.5)	0
Renal artery stenosis	1 (0.5)	0
Renal disorder	1 (0.5)	0
Renal pain	1 (0.5)	0
Urethral pain	1 (0.5)	0
Urinary tract discomfort	1 (0.5)	0
Skin and subcutaneous tissue disorders	34 (18.7)	23 (12.8)
Pruritus	7 (3.8)	6 (3.4)
Hyperhidrosis	4 (2.2)	0
Rash	4 (2.2)	3 (1.7)
Decubitus ulcer	0	3 (1.7)
Erythema	3 (1.6)	0
Dermal cyst	2 (1.1)	0
Drug eruption	2 (1.1)	1 (0.6)

Cut-off date: 22-Sep-2023

Treatment-emergent AEs include events that started on or after the first dose of IP until 42 days after the last dose of IP, as well as those SAEs made known to the investigator at any time thereafter that are suspected of being related to IP. Coded using the MedDRA version 26.0. The SOCs (and the PTs within the SOCs) are listed in descending order of their frequency in either the Luspatercept or the Epoetin alfa arm, whichever frequency is higher for the respective SOC or PT. A subject is counted only once for multiple events within the same preferred term/system organ class.

Program Source: /projects/bms214671/stats/market/mamds002_202309/prog/tables/rt-ae-allsubscpt16-ebr1705.sas

15MAR2024:05:55:25

Protocol: ACE-536-MDS-002

Page 26 of 31

Table 82.1
 Proportion of Subjects with Treatment-Emergent AEs
 Descriptive Summary of TEAEs by System Organ Class and Preferred Term
 All Study Subjects - New Cutoff
 Safety Population

System Organ Class Preferred Term	Luspatercept N = 182 n (%)	Epoetin Alfa N = 179 n (%)
Dry skin	2 (1.1)	1 (0.6)
Ecchymosis	2 (1.1)	0
Eczema	2 (1.1)	1 (0.6)
Rash maculo-papular	0	2 (1.1)
Rash pruritic	2 (1.1)	1 (0.6)
Skin ulcer	1 (0.5)	2 (1.1)
Actinic keratosis	0	1 (0.6)
Acute febrile neutrophilic dermatosis	0	1 (0.6)
Eczema nummular	0	1 (0.6)
Hand dermatitis	0	1 (0.6)
Hyperkeratosis	1 (0.5)	1 (0.6)
Ingrowing nail	1 (0.5)	1 (0.6)
Nail bed disorder	0	1 (0.6)
Night sweats	1 (0.5)	1 (0.6)
Papule	0	1 (0.6)
Toxic skin eruption	0	1 (0.6)
Urticaria	1 (0.5)	1 (0.6)
Acquired perforating dermatosis	1 (0.5)	0
Dermatitis bullous	1 (0.5)	0
Miliaria	1 (0.5)	0
Nail bed inflammation	1 (0.5)	0
Prurigo	1 (0.5)	0
Rash vesicular	1 (0.5)	0
Yellow skin	1 (0.5)	0

Cut-off date: 22-Sep-2023

Treatment-emergent AEs include events that started on or after the first dose of IP until 42 days after the last dose of IP, as well as those SAEs made known to the investigator at any time thereafter that are suspected of being related to IP.

Coded using the MedDRA version 26.0. The SOCs (and the PTs within the SOCs) are listed in descending order of their frequency in either the Luspatercept or the Epoetin alfa arm, whichever frequency is higher for the respective SOC or PT.

A subject is counted only once for multiple events within the same preferred term/system organ class.

Program Source: /projects/bms214671/stats/market/mamds002_202309/prog/tables/rt-ae-allsubscpt16-ibr1705.sas

15MAR2024:05:55:25

Protocol: ACE-536-MDS-002

Page 27 of 31

Table 82.1
 Proportion of Subjects with Treatment-Emergent AEs
 Descriptive Summary of TEAEs by System Organ Class and Preferred Term
 All Study Subjects - New Cutoff
 Safety Population

System Organ Class Preferred Term	Luspatercept N = 182 n (%)	Epoetin Alfa N = 179 n (%)
Psychiatric disorders	28 (15.4)	20 (11.2)
Insomnia	12 (6.6)	8 (4.5)
Anxiety	9 (4.9)	3 (1.7)
Confusional state	7 (3.8)	1 (0.6)
Delirium	1 (0.5)	3 (1.7)
Depression	1 (0.5)	3 (1.7)
Affect lability	0	1 (0.6)
Affective disorder	0	1 (0.6)
Anxiety disorder	0	1 (0.6)
Hallucination, visual	0	1 (0.6)
Panic attack	0	1 (0.6)
Sleep disorder	0	1 (0.6)
Irritability	1 (0.5)	0
Nightmare	1 (0.5)	0
Restlessness	1 (0.5)	0
Suicidal ideation	1 (0.5)	0
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	27 (14.8)	24 (13.4)
Myelodysplastic syndrome	7 (3.8)	10 (5.6)
Squamous cell carcinoma of skin	2 (1.1)	3 (1.7)
Basal cell carcinoma	2 (1.1)	2 (1.1)
Colorectal adenoma	2 (1.1)	1 (0.6)
Transformation to acute myeloid leukaemia	2 (1.1)	1 (0.6)
Acrochordon	0	1 (0.6)
Acute myeloid leukaemia	1 (0.5)	1 (0.6)

Cut-off date: 22-Sep-2023

Treatment-emergent AEs include events that started on or after the first dose of IP until 42 days after the last dose of IP, as well as those SAEs made known to the investigator at any time thereafter that are suspected of being related to IP. Coded using the MedDRA version 26.0. The SOCs (and the PTs within the SOCs) are listed in descending order of their frequency in either the Luspatercept or the Epoetin alfa arm, whichever frequency is higher for the respective SOC or PT. A subject is counted only once for multiple events within the same preferred term/system organ class.

Program Source: /projects/bms214671/stats/market/mamds002_202309/prog/tables/rt-ae-allsubscpt16-ebr1705.sas

15MAR2024:05:55:25

Protocol: ACE-536-MDS-002

Page 28 of 31

Table 82.1
 Proportion of Subjects with Treatment-Emergent AEs
 Descriptive Summary of TEAEs by System Organ Class and Preferred Term
 All Study Subjects - New Cutoff
 Safety Population

System Organ Class Preferred Term	Luspatercept N = 182 n (%)	Epoetin Alfa N = 179 n (%)
Adenocarcinoma	0	1 (0.6)
Cholangiocarcinoma	0	1 (0.6)
Ductal adenocarcinoma of pancreas	0	1 (0.6)
Large granular lymphocytosis	0	1 (0.6)
Laryngeal squamous cell carcinoma	0	1 (0.6)
Lipoma	0	1 (0.6)
Malignant fibrous histiocytoma	0	1 (0.6)
Neuroendocrine tumour	0	1 (0.6)
Papilloma	0	1 (0.6)
Paraneoplastic syndrome	0	1 (0.6)
Seborrhoeic keratosis	1 (0.5)	1 (0.6)
Squamous cell carcinoma	1 (0.5)	1 (0.6)
B-cell lymphoma	1 (0.5)	0
Benign neoplasm of thyroid gland	1 (0.5)	0
Breast cancer	1 (0.5)	0
Cervix carcinoma	1 (0.5)	0
Chronic myelomonocytic leukaemia	1 (0.5)	0
Metastases to liver	1 (0.5)	0
Neoplasm	1 (0.5)	0
Ovarian adenoma	1 (0.5)	0
Papillary cystadenoma lymphomatosum	1 (0.5)	0
Paraganglion neoplasm	1 (0.5)	0
Paraganglion neoplasm benign	1 (0.5)	0
Prostate cancer	1 (0.5)	0
Rectal cancer metastatic	1 (0.5)	0

Cut-off date: 22-Sep-2023

Treatment-emergent AEs include events that started on or after the first dose of IP until 42 days after the last dose of IP, as well as those SAEs made known to the investigator at any time thereafter that are suspected of being related to IP. Coded using the MedDRA version 26.0. The SOCs (and the PTs within the SOCs) are listed in descending order of their frequency in either the Luspatercept or the Epoetin alfa arm, whichever frequency is higher for the respective SOC or PT.

A subject is counted only once for multiple events within the same preferred term/system organ class.

Program Source: /projects/bms214671/stats/market/mamds002_202309/prog/tables/rt-ae-allsubscpt16-ebr1705.sas

15MAR2024:05:55:25

Protocol: ACE-536-MDS-002

Page 29 of 31

Table 82.1
 Proportion of Subjects with Treatment-Emergent AEs
 Descriptive Summary of TEAEs by System Organ Class and Preferred Term
 All Study Subjects - New Cutoff
 Safety Population

System Organ Class Preferred Term	Luspatercept N = 182 n (%)	Epoetin Alfa N = 179 n (%)
Small intestine neuroendocrine tumour	1 (0.5)	0
Squamous cell carcinoma of the oral cavity	1 (0.5)	0
Tonsil cancer	1 (0.5)	0
Transitional cell carcinoma	1 (0.5)	0
Hepatobiliary disorders	20 (11.0)	16 (8.9)
Hyperbilirubinaemia	7 (3.8)	4 (2.2)
Cholelithiasis	4 (2.2)	2 (1.1)
Bile duct stone	2 (1.1)	0
Cholecystitis acute	0	2 (1.1)
Hepatic steatosis	2 (1.1)	1 (0.6)
Hepatomegaly	2 (1.1)	0
Liver disorder	0	2 (1.1)
Bile duct stenosis	0	1 (0.6)
Cholecystitis chronic	0	1 (0.6)
Hepatic function abnormal	0	1 (0.6)
Hepatitis	0	1 (0.6)
Hepatosplenomegaly	0	1 (0.6)
Jaundice	0	1 (0.6)
Portal hypertension	1 (0.5)	1 (0.6)
Cholangitis	1 (0.5)	0
Cholecystitis	1 (0.5)	0
Hepatic pain	1 (0.5)	0
Hypertransaminasaemia	1 (0.5)	0
Ocular icterus	1 (0.5)	0

Cut-off date: 22-Sep-2023

Treatment-emergent AEs include events that started on or after the first dose of IP until 42 days after the last dose of IP, as well as those SAEs made known to the investigator at any time thereafter that are suspected of being related to IP. Coded using the MedDRA version 26.0. The SOCs (and the PTs within the SOCs) are listed in descending order of their frequency in either the Luspatercept or the Epoetin alfa arm, whichever frequency is higher for the respective SOC or PT. A subject is counted only once for multiple events within the same preferred term/system organ class.

Program Source: /projects/bms214671/stats/market/mamds002_202309/prog/tables/rt-ae-allsubscpt16-ibr1705.sas

15MAR2024:05:55:25

Protocol: ACE-536-MDS-002

Page 30 of 31

Table 82.1
 Proportion of Subjects with Treatment-Emergent AEs
 Descriptive Summary of TEAEs by System Organ Class and Preferred Term
 All Study Subjects - New Cutoff
 Safety Population

System Organ Class Preferred Term	Luspatercept N = 182 n (%)	Epoetin Alfa N = 179 n (%)
Portal vein dilatation	1 (0.5)	0
Ear and labyrinth disorders	15 (8.2)	5 (2.8)
Vertigo	5 (2.7)	4 (2.2)
Hypoacusis	3 (1.6)	1 (0.6)
Tinnitus	3 (1.6)	0
Tympanic membrane perforation	2 (1.1)	0
Deafness	0	1 (0.6)
Deafness unilateral	0	1 (0.6)
Ear pain	1 (0.5)	1 (0.6)
Cerumen impaction	1 (0.5)	0
Ear discomfort	1 (0.5)	0
Presbycusis	1 (0.5)	0
Sudden hearing loss	1 (0.5)	0
Reproductive system and breast disorders	8 (4.4)	7 (3.9)
Benign prostatic hyperplasia	4 (2.2)	3 (1.7)
Intermenstrual bleeding	0	1 (0.6)
Pelvic pain	0	1 (0.6)
Postmenopausal haemorrhage	1 (0.5)	1 (0.6)
Vaginal discharge	0	1 (0.6)
Breast pain	1 (0.5)	0
Hypomenorrhoea	1 (0.5)	0
Penile curvature	1 (0.5)	0
Penile pain	1 (0.5)	0

Cut-off date: 22-Sep-2023

Treatment-emergent AEs include events that started on or after the first dose of IP until 42 days after the last dose of IP, as well as those SAEs made known to the investigator at any time thereafter that are suspected of being related to IP.

Coded using the MedDRA version 26.0. The SOCs (and the PTs within the SOCs) are listed in descending order of their frequency in either the Luspatercept or the Epoetin alfa arm, whichever frequency is higher for the respective SOC or PT.

A subject is counted only once for multiple events within the same preferred term/system organ class.

Program Source: /projects/bms214671/stats/market/mamds002_202309/prog/tables/rt-ae-allsubscpt16-ebr1705.sas

15MAR2024:05:55:25

Protocol: ACE-536-MDS-002

Page 31 of 31

Table 82.1
 Proportion of Subjects with Treatment-Emergent AEs
 Descriptive Summary of TEAEs by System Organ Class and Preferred Term
 All Study Subjects - New Cutoff
 Safety Population

System Organ Class Preferred Term	Luspatercept N = 182 n (%)	Epoetin Alfa N = 179 n (%)
Prostatitis	1 (0.5)	0
Prostatomegaly	1 (0.5)	0
Endocrine disorders	4 (2.2)	2 (1.1)
Autoimmune thyroiditis	1 (0.5)	1 (0.6)
Primary hypogonadism	0	1 (0.6)
Adrenal insufficiency	1 (0.5)	0
Goitre	1 (0.5)	0
Hypothyroidism	1 (0.5)	0
Immune system disorders	2 (1.1)	4 (2.2)
Allergy to vaccine	0	1 (0.6)
Anaphylactic reaction	0	1 (0.6)
Drug hypersensitivity	0	1 (0.6)
Seasonal allergy	0	1 (0.6)
Allergy to plants	1 (0.5)	0
Contrast media reaction	1 (0.5)	0
Congenital, familial and genetic disorders	0	2 (1.1)
Transcobalamin deficiency	0	1 (0.6)
Uterine cervix canal atresia	0	1 (0.6)
Surgical and medical procedures	2 (1.1)	0
Prostatectomy	1 (0.5)	0
Transcatheter aortic valve implantation	1 (0.5)	0

Cut-off date: 22-Sep-2023

Treatment-emergent AEs include events that started on or after the first dose of IP until 42 days after the last dose of IP, as well as those SAEs made known to the investigator at any time thereafter that are suspected of being related to IP. Coded using the MedDRA version 26.0. The SOCs (and the PTs within the SOCs) are listed in descending order of their frequency in either the Luspatercept or the Epoetin alfa arm, whichever frequency is higher for the respective SOC or PT.

A subject is counted only once for multiple events within the same preferred term/system organ class.

Program Source: /projects/bms214671/stats/market/mamds002_202309/prog/tables/rt-ae-allsubscpt16-ebr1705.sas

15MAR2024:05:55:25

Protocol: ACE-536-MDS-002

Page 1 of 12

Table 82.3
 Proportion of Subjects with Treatment-Emergent AEs
 Descriptive Summary of Severe (NCI-CTCAE Grade >=3) TEAEs by System Organ Class and Preferred Term
 All Study Subjects - New Cutoff
 Safety Population

System Organ Class Preferred Term	Luspatercept N = 182 n (%)	Epoetin Alfa N = 179 n (%)
SUBJECTS WITH AT LEAST ONE SEVERE (NCI-CTCAE GRADE >=3) TEAEs	119 (65.4)	96 (53.6)
Infections and infestations	30 (16.5)	35 (19.6)
Pneumonia	10 (5.5)	14 (7.8)
COVID-19 pneumonia	4 (2.2)	6 (3.4)
COVID-19	5 (2.7)	2 (1.1)
Cellulitis	3 (1.6)	1 (0.6)
Sepsis	3 (1.6)	2 (1.1)
Urinary tract infection	3 (1.6)	2 (1.1)
Pneumonia aspiration	2 (1.1)	0
Septic shock	1 (0.5)	2 (1.1)
Brain abscess	0	1 (0.6)
Chronic hepatitis C	0	1 (0.6)
Gastroenteritis salmonella	0	1 (0.6)
Infected skin ulcer	0	1 (0.6)
Infection	0	1 (0.6)
Klebsiella bacteraemia	0	1 (0.6)
Oral herpes	0	1 (0.6)
Pneumonia klebsiella	0	1 (0.6)
Pyelonephritis chronic	0	1 (0.6)
Respiratory tract infection	1 (0.5)	1 (0.6)
Sinusitis	0	1 (0.6)
Upper respiratory tract infection	0	1 (0.6)
Abscess	1 (0.5)	0
Candida pneumonia	1 (0.5)	0

Cut-off date: 22-Sep-2023

Treatment-emergent AEs include events that started on or after the first dose of IP until 42 days after the last dose of IP, as well as those SAEs made known to the investigator at any time thereafter that are suspected of being related to IP.

Coded using the MedDRA version 26.0. The SOCs (and the PTs within the SOCs) are listed in descending order of their frequency in either the Luspatercept or the Epoetin alfa arm, whichever frequency is higher for the respective SOC or PT.

A subject is counted only once for multiple events within the same preferred term/system organ class.

Program Source: /projects/bms214671/stats/market/mamds002_202309/prog/tables/rt-ae-allsubscpt16-ibr1705.sas

15MAR2024:05:55:26

Protocol: ACE-536-MDS-002

Page 2 of 12

Table 82.3
 Proportion of Subjects with Treatment-Emergent AEs
 Descriptive Summary of Severe (NCI-CTCAE Grade >=3) TEAEs by System Organ Class and Preferred Term
 All Study Subjects - New Cutoff
 Safety Population

System Organ Class Preferred Term	Luspatercept N = 182 n (%)	Epoetin Alfa N = 179 n (%)
Coronavirus pneumonia	1 (0.5)	0
Cystitis	1 (0.5)	0
Diverticulitis	1 (0.5)	0
Erysipelas	1 (0.5)	0
Influenza	1 (0.5)	0
Pharyngitis	1 (0.5)	0
Pulmonary sepsis	1 (0.5)	0
Suspected COVID-19	1 (0.5)	0
Tracheobronchitis	1 (0.5)	0
Blood and lymphatic system disorders	31 (17.0)	25 (14.0)
Anaemia	18 (9.9)	14 (7.8)
Neutropenia	9 (4.9)	11 (6.1)
Thrombocytopenia	8 (4.4)	2 (1.1)
Leukopenia	2 (1.1)	2 (1.1)
Autoimmune haemolytic anaemia	0	1 (0.6)
Haemolysis	0	1 (0.6)
Leukocytosis	1 (0.5)	1 (0.6)
Lymphopenia	1 (0.5)	1 (0.6)
Vascular disorders	26 (14.3)	12 (6.7)
Hypertension	19 (10.4)	8 (4.5)
Hypotension	3 (1.6)	1 (0.6)
Aortic stenosis	2 (1.1)	0
Intermittent claudication	0	1 (0.6)

Cut-off date: 22-Sep-2023

Treatment-emergent AEs include events that started on or after the first dose of IP until 42 days after the last dose of IP, as well as those SAEs made known to the investigator at any time thereafter that are suspected of being related to IP. Coded using the MedDRA version 26.0. The SOCs (and the PTs within the SOCs) are listed in descending order of their frequency in either the Luspatercept or the Epoetin alfa arm, whichever frequency is higher for the respective SOC or PT.

A subject is counted only once for multiple events within the same preferred term/system organ class.

Program Source: /projects/bms214671/stats/market/mamds002_202309/prog/tables/rt-ae-allsubscpt16-ebr1705.sas

15MAR2024:05:55:26

Protocol: ACE-536-MDS-002

Page 3 of 12

Table 82.3
 Proportion of Subjects with Treatment-Emergent AEs
 Descriptive Summary of Severe (NCI-CTCAE Grade >=3) TEAEs by System Organ Class and Preferred Term
 All Study Subjects - New Cutoff
 Safety Population

System Organ Class Preferred Term	Luspatercept N = 182 n (%)	Epoetin Alfa N = 179 n (%)
Labile hypertension	0	1 (0.6)
White coat hypertension	0	1 (0.6)
Deep vein thrombosis	1 (0.5)	0
Essential hypertension	1 (0.5)	0
Haematoma	1 (0.5)	0
Hypertensive urgency	1 (0.5)	0
Orthostatic hypotension	1 (0.5)	0
Peripheral ischaemia	1 (0.5)	0
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	18 (9.9)	17 (9.5)
Myelodysplastic syndrome	6 (3.3)	10 (5.6)
Transformation to acute myeloid leukaemia	2 (1.1)	1 (0.6)
Acute myeloid leukaemia	1 (0.5)	1 (0.6)
Adenocarcinoma	0	1 (0.6)
Basal cell carcinoma	0	1 (0.6)
Cholangiocarcinoma	0	1 (0.6)
Ductal adenocarcinoma of pancreas	0	1 (0.6)
Malignant fibrous histiocytoma	0	1 (0.6)
Paraneoplastic syndrome	0	1 (0.6)
B-cell lymphoma	1 (0.5)	0
Breast cancer	1 (0.5)	0
Cervix carcinoma	1 (0.5)	0
Chronic myelomonocytic leukaemia	1 (0.5)	0
Metastases to liver	1 (0.5)	0
Neoplasm	1 (0.5)	0

Cut-off date: 22-Sep-2023

Treatment-emergent AEs include events that started on or after the first dose of IP until 42 days after the last dose of IP, as well as those SAEs made known to the investigator at any time thereafter that are suspected of being related to IP. Coded using the MedDRA version 26.0. The SOCs (and the PTs within the SOCs) are listed in descending order of their frequency in either the Luspatercept or the Epoetin alfa arm, whichever frequency is higher for the respective SOC or PT.

A subject is counted only once for multiple events within the same preferred term/system organ class.

Program Source: /projects/bms214671/stats/market/mamds002_202309/prog/tables/rt-ae-allsubscpt16-ibr1705.sas

15MAR2024:05:55:26

Protocol: ACE-536-MDS-002

Page 4 of 12

Table 82.3
 Proportion of Subjects with Treatment-Emergent AEs
 Descriptive Summary of Severe (NCI-CTCAE Grade >=3) TEAEs by System Organ Class and Preferred Term
 All Study Subjects - New Cutoff
 Safety Population

System Organ Class Preferred Term	Luspatercept N = 182 n (%)	Epoetin Alfa N = 179 n (%)
Paraganglion neoplasm benign	1 (0.5)	0
Prostate cancer	1 (0.5)	0
Rectal cancer metastatic	1 (0.5)	0
Small intestine neuroendocrine tumour	1 (0.5)	0
Squamous cell carcinoma of the oral cavity	1 (0.5)	0
Tonsil cancer	1 (0.5)	0
Transitional cell carcinoma	1 (0.5)	0
Cardiac disorders	16 (8.8)	10 (5.6)
Atrial fibrillation	3 (1.6)	1 (0.6)
Angina pectoris	0	2 (1.1)
Cardiac failure	2 (1.1)	1 (0.6)
Myocardial infarction	2 (1.1)	1 (0.6)
Acute coronary syndrome	0	1 (0.6)
Cardiac arrest	0	1 (0.6)
Cardiac failure congestive	1 (0.5)	1 (0.6)
Cardiogenic shock	0	1 (0.6)
Coronary artery insufficiency	1 (0.5)	1 (0.6)
Mitral valve incompetence	0	1 (0.6)
Pericardial effusion	0	1 (0.6)
Tricuspid valve incompetence	0	1 (0.6)
Ventricular fibrillation	0	1 (0.6)
Ventricular tachycardia	0	1 (0.6)
Acute left ventricular failure	1 (0.5)	0
Acute myocardial infarction	1 (0.5)	0

Cut-off date: 22-Sep-2023

Treatment-emergent AEs include events that started on or after the first dose of IP until 42 days after the last dose of IP, as well as those SAEs made known to the investigator at any time thereafter that are suspected of being related to IP. Coded using the MedDRA version 26.0. The SOCs (and the PTs within the SOCs) are listed in descending order of their frequency in either the Luspatercept or the Epoetin alfa arm, whichever frequency is higher for the respective SOC or PT. A subject is counted only once for multiple events within the same preferred term/system organ class.

Program Source: /projects/bms214671/stats/market/mamds002_202309/prog/tables/rt-ae-allsubscpt16-ebr1705.sas

15MAR2024:05:55:26

Protocol: ACE-536-MDS-002

Page 5 of 12

Table 82.3
 Proportion of Subjects with Treatment-Emergent AEs
 Descriptive Summary of Severe (NCI-CTCAE Grade >=3) TEAEs by System Organ Class and Preferred Term
 All Study Subjects - New Cutoff
 Safety Population

System Organ Class Preferred Term	Luspatercept N = 182 n (%)	Epoetin Alfa N = 179 n (%)
Aortic valve stenosis	1 (0.5)	0
Atrial flutter	1 (0.5)	0
Atrioventricular block complete	1 (0.5)	0
Bradycardia	1 (0.5)	0
Bundle branch block left	1 (0.5)	0
Cardiac failure chronic	1 (0.5)	0
Coronary artery disease	1 (0.5)	0
Tachycardia	1 (0.5)	0
Nervous system disorders	16 (8.8)	8 (4.5)
Syncope	10 (5.5)	2 (1.1)
Cerebrovascular accident	2 (1.1)	0
Ischaemic stroke	2 (1.1)	0
Altered state of consciousness	0	1 (0.6)
Encephalopathy	0	1 (0.6)
Headache	1 (0.5)	1 (0.6)
Hydrocephalus	0	1 (0.6)
Leukoencephalopathy	0	1 (0.6)
Meningorrhagia	0	1 (0.6)
Parkinsonism	0	1 (0.6)
Dizziness	1 (0.5)	0
Myasthenia gravis	1 (0.5)	0
Occipital neuralgia	1 (0.5)	0
Presyncope	1 (0.5)	0
Pseudoradicular syndrome	1 (0.5)	0

Cut-off date: 22-Sep-2023

Treatment-emergent AEs include events that started on or after the first dose of IP until 42 days after the last dose of IP, as well as those SAEs made known to the investigator at any time thereafter that are suspected of being related to IP. Coded using the MedDRA version 26.0. The SOCs (and the PTs within the SOCs) are listed in descending order of their frequency in either the Luspatercept or the Epoetin alfa arm, whichever frequency is higher for the respective SOC or PT. A subject is counted only once for multiple events within the same preferred term/system organ class.

Program Source: /projects/bms214671/stats/market/mamds002_202309/prog/tables/rt-ae-allsubscpt16-ebr1705.sas

15MAR2024:05:55:26

Protocol: ACE-536-MDS-002

Page 6 of 12

Table 82.3
 Proportion of Subjects with Treatment-Emergent AEs
 Descriptive Summary of Severe (NCI-CTCAE Grade >=3) TEAEs by System Organ Class and Preferred Term
 All Study Subjects - New Cutoff
 Safety Population

System Organ Class Preferred Term	Luspatercept N = 182 n (%)	Epoetin Alfa N = 179 n (%)
Sciatica	1 (0.5)	0
Status epilepticus	1 (0.5)	0
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	16 (8.8)	8 (4.5)
Dyspnoea	8 (4.4)	2 (1.1)
Epistaxis	3 (1.6)	0
Pleural effusion	2 (1.1)	2 (1.1)
Acute respiratory failure	0	1 (0.6)
Aspiration	0	1 (0.6)
Chronic obstructive pulmonary disease	0	1 (0.6)
Hypoxia	0	1 (0.6)
Pulmonary mass	0	1 (0.6)
Respiratory failure	0	1 (0.6)
Dyspnoea exertional	1 (0.5)	0
Pneumonitis	1 (0.5)	0
Pneumothorax	1 (0.5)	0
Pulmonary embolism	1 (0.5)	0
Metabolism and nutrition disorders	13 (7.1)	15 (8.4)
Iron overload	1 (0.5)	7 (3.9)
Dehydration	4 (2.2)	0
Hypokalaemia	0	2 (1.1)
Decreased appetite	1 (0.5)	1 (0.6)
Diabetes mellitus	1 (0.5)	1 (0.6)
Hyperkalaemia	1 (0.5)	1 (0.6)

Cut-off date: 22-Sep-2023

Treatment-emergent AEs include events that started on or after the first dose of IP until 42 days after the last dose of IP, as well as those SAEs made known to the investigator at any time thereafter that are suspected of being related to IP. Coded using the MedDRA version 26.0. The SOCs (and the PTs within the SOCs) are listed in descending order of their frequency in either the Luspatercept or the Epoetin alfa arm, whichever frequency is higher for the respective SOC or PT. A subject is counted only once for multiple events within the same preferred term/system organ class.

Program Source: /projects/bms214671/stats/market/mamds002_202309/prog/tables/rt-ae-allsubscpt16-ibr1705.sas

15MAR2024:05:55:26

Protocol: ACE-536-MDS-002

Page 7 of 12

Table 82.3
 Proportion of Subjects with Treatment-Emergent AEs
 Descriptive Summary of Severe (NCI-CTCAE Grade >=3) TEAEs by System Organ Class and Preferred Term
 All Study Subjects - New Cutoff
 Safety Population

System Organ Class Preferred Term	Luspatercept N = 182 n (%)	Epoetin Alfa N = 179 n (%)
Hyperuricaemia	1 (0.5)	1 (0.6)
Hyponatraemia	1 (0.5)	1 (0.6)
Malnutrition	1 (0.5)	1 (0.6)
Type 2 diabetes mellitus	1 (0.5)	1 (0.6)
Gout	1 (0.5)	0
Vitamin D deficiency	1 (0.5)	0
General disorders and administration site conditions	15 (8.2)	4 (2.2)
Death	4 (2.2)	0
General physical health deterioration	3 (1.6)	0
Pyrexia	3 (1.6)	1 (0.6)
Asthenia	1 (0.5)	1 (0.6)
Chest pain	1 (0.5)	1 (0.6)
Fatigue	1 (0.5)	1 (0.6)
Malaise	0	1 (0.6)
Influenza like illness	1 (0.5)	0
Multiple organ dysfunction syndrome	1 (0.5)	0
Non-cardiac chest pain	1 (0.5)	0
Gastrointestinal disorders	14 (7.7)	6 (3.4)
Diarrhoea	5 (2.7)	1 (0.6)
Abdominal pain	2 (1.1)	1 (0.6)
Gastrointestinal haemorrhage	2 (1.1)	0
Small intestinal obstruction	2 (1.1)	0
Gastric haemorrhage	0	1 (0.6)

Cut-off date: 22-Sep-2023

Treatment-emergent AEs include events that started on or after the first dose of IP until 42 days after the last dose of IP, as well as those SAEs made known to the investigator at any time thereafter that are suspected of being related to IP. Coded using the MedDRA version 26.0. The SOCs (and the PTs within the SOCs) are listed in descending order of their frequency in either the Luspatercept or the Epoetin alfa arm, whichever frequency is higher for the respective SOC or PT. A subject is counted only once for multiple events within the same preferred term/system organ class.

Program Source: /projects/bms214671/stats/market/mamds002_202309/prog/tables/rt-ae-allsubscpt16-ibr1705.sas

15MAR2024:05:55:26

Protocol: ACE-536-MDS-002

Page 8 of 12

Table 82.3
 Proportion of Subjects with Treatment-Emergent AEs
 Descriptive Summary of Severe (NCI-CTCAE Grade >=3) TEAEs by System Organ Class and Preferred Term
 All Study Subjects - New Cutoff
 Safety Population

System Organ Class Preferred Term	Luspatercept N = 182 n (%)	Epoetin Alfa N = 179 n (%)
Inguinal hernia	0	1 (0.6)
Oesophagitis	0	1 (0.6)
Umbilical hernia	0	1 (0.6)
Colitis ulcerative	1 (0.5)	0
Constipation	1 (0.5)	0
Dysphagia	1 (0.5)	0
Gastrointestinal angiectasia	1 (0.5)	0
Intestinal haemorrhage	1 (0.5)	0
Intestinal ischaemia	1 (0.5)	0
Intestinal obstruction	1 (0.5)	0
Injury, poisoning and procedural complications	13 (7.1)	11 (6.1)
Fall	5 (2.7)	1 (0.6)
Pelvic fracture	4 (2.2)	0
Spinal fracture	2 (1.1)	4 (2.2)
Head injury	2 (1.1)	0
Rib fracture	2 (1.1)	0
Subdural haematoma	2 (1.1)	1 (0.6)
Acetabulum fracture	0	1 (0.6)
Hand fracture	0	1 (0.6)
Hip fracture	1 (0.5)	1 (0.6)
Spinal compression fracture	1 (0.5)	1 (0.6)
Thoracic vertebral fracture	0	1 (0.6)
Upper limb fracture	0	1 (0.6)
Clavicle fracture	1 (0.5)	0

Cut-off date: 22-Sep-2023

Treatment-emergent AEs include events that started on or after the first dose of IP until 42 days after the last dose of IP, as well as those SAEs made known to the investigator at any time thereafter that are suspected of being related to IP.

Coded using the MedDRA version 26.0. The SOCs (and the PTs within the SOCs) are listed in descending order of their frequency in either the Luspatercept or the Epoetin alfa arm, whichever frequency is higher for the respective SOC or PT.

A subject is counted only once for multiple events within the same preferred term/system organ class.

Program Source: /projects/bms214671/stats/market/mamds002_202309/prog/tables/rt-ae-allsubscpt16-ibr1705.sas

15MAR2024:05:55:26

Protocol: ACE-536-MDS-002

Page 9 of 12

Table 82.3
 Proportion of Subjects with Treatment-Emergent AEs
 Descriptive Summary of Severe (NCI-CTCAE Grade >=3) TEAEs by System Organ Class and Preferred Term
 All Study Subjects - New Cutoff
 Safety Population

System Organ Class Preferred Term	Luspatercept N = 182 n (%)	Epoetin Alfa N = 179 n (%)
Contusion	1 (0.5)	0
Femoral neck fracture	1 (0.5)	0
Femur fracture	1 (0.5)	0
Procedural haemorrhage	1 (0.5)	0
Musculoskeletal and connective tissue disorders	9 (4.9)	5 (2.8)
Back pain	2 (1.1)	3 (1.7)
Arthralgia	2 (1.1)	0
Muscular weakness	2 (1.1)	0
Sacral pain	0	1 (0.6)
Sarcopenia	0	1 (0.6)
Spinal pain	0	1 (0.6)
Chondrocalcinosis	1 (0.5)	0
Joint instability	1 (0.5)	0
Myositis	1 (0.5)	0
Osteoarthritis	1 (0.5)	0
Investigations	6 (3.3)	7 (3.9)
Blood bilirubin increased	2 (1.1)	0
Gamma-glutamyltransferase increased	2 (1.1)	2 (1.1)
Alanine aminotransferase increased	1 (0.5)	1 (0.6)
Aspartate aminotransferase increased	1 (0.5)	1 (0.6)
Glomerular filtration rate decreased	1 (0.5)	1 (0.6)
Neutrophil count decreased	0	1 (0.6)
Platelet count decreased	0	1 (0.6)

Cut-off date: 22-Sep-2023

Treatment-emergent AEs include events that started on or after the first dose of IP until 42 days after the last dose of IP, as well as those SAEs made known to the investigator at any time thereafter that are suspected of being related to IP. Coded using the MedDRA version 26.0. The SOCs (and the PTs within the SOCs) are listed in descending order of their frequency in either the Luspatercept or the Epoetin alfa arm, whichever frequency is higher for the respective SOC or PT. A subject is counted only once for multiple events within the same preferred term/system organ class.

Program Source: /projects/bms214671/stats/market/mamds002_202309/prog/tables/rt-ae-allsubscpt16-ebr1705.sas

15MAR2024:05:55:26

Protocol: ACE-536-MDS-002

Page 10 of 12

Table 82.3
 Proportion of Subjects with Treatment-Emergent AEs
 Descriptive Summary of Severe (NCI-CTCAE Grade >=3) TEAEs by System Organ Class and Preferred Term
 All Study Subjects - New Cutoff
 Safety Population

System Organ Class Preferred Term	Luspatercept N = 182 n (%)	Epoetin Alfa N = 179 n (%)
Weight decreased	1 (0.5)	1 (0.6)
International normalised ratio increased	1 (0.5)	0
Psychiatric disorders	7 (3.8)	7 (3.9)
Confusional state	3 (1.6)	1 (0.6)
Anxiety	2 (1.1)	1 (0.6)
Delirium	1 (0.5)	2 (1.1)
Insomnia	1 (0.5)	2 (1.1)
Hallucination, visual	0	1 (0.6)
Renal and urinary disorders	7 (3.8)	4 (2.2)
Acute kidney injury	2 (1.1)	1 (0.6)
Chronic kidney disease	2 (1.1)	2 (1.1)
Renal failure	0	2 (1.1)
Hypertensive nephropathy	1 (0.5)	0
Nephrolithiasis	1 (0.5)	0
Proteinuria	1 (0.5)	0
Renal impairment	1 (0.5)	0
Hepatobiliary disorders	5 (2.7)	6 (3.4)
Cholecystitis acute	0	2 (1.1)
Cholelithiasis	1 (0.5)	2 (1.1)
Bile duct stenosis	0	1 (0.6)
Hepatic function abnormal	0	1 (0.6)
Hepatitis	0	1 (0.6)

Cut-off date: 22-Sep-2023

Treatment-emergent AEs include events that started on or after the first dose of IP until 42 days after the last dose of IP, as well as those SAEs made known to the investigator at any time thereafter that are suspected of being related to IP. Coded using the MedDRA version 26.0. The SOCs (and the PTs within the SOCs) are listed in descending order of their frequency in either the Luspatercept or the Epoetin alfa arm, whichever frequency is higher for the respective SOC or PT. A subject is counted only once for multiple events within the same preferred term/system organ class.

Program Source: /projects/bms214671/stats/market/mamds002_202309/prog/tables/rt-ae-allsubscpt16-ebr1705.sas

15MAR2024:05:55:26

Protocol: ACE-536-MDS-002

Page 11 of 12

Table 82.3
 Proportion of Subjects with Treatment-Emergent AEs
 Descriptive Summary of Severe (NCI-CTCAE Grade ≥ 3) TEAEs by System Organ Class and Preferred Term
 All Study Subjects - New Cutoff
 Safety Population

System Organ Class Preferred Term	Luspatercept N = 182 n (%)	Epoetin Alfa N = 179 n (%)
Bile duct stone	1 (0.5)	0
Cholangitis	1 (0.5)	0
Cholecystitis	1 (0.5)	0
Hepatic pain	1 (0.5)	0
Ear and labyrinth disorders	1 (0.5)	2 (1.1)
Deafness	0	1 (0.6)
Hypoacusis	1 (0.5)	1 (0.6)
Eye disorders	2 (1.1)	1 (0.6)
Cataract	0	1 (0.6)
Eyelid ptosis	1 (0.5)	0
Macular hole	1 (0.5)	0
Immune system disorders	0	2 (1.1)
Anaphylactic reaction	0	1 (0.6)
Drug hypersensitivity	0	1 (0.6)
Skin and subcutaneous tissue disorders	0	2 (1.1)
Rash	0	1 (0.6)
Rash maculo-papular	0	1 (0.6)
Reproductive system and breast disorders	0	1 (0.6)
Benign prostatic hyperplasia	0	1 (0.6)

Cut-off date: 22-Sep-2023

Treatment-emergent AEs include events that started on or after the first dose of IP until 42 days after the last dose of IP, as well as those SAEs made known to the investigator at any time thereafter that are suspected of being related to IP.

Coded using the MedDRA version 26.0. The SOCs (and the PTs within the SOCs) are listed in descending order of their frequency in either the Luspatercept or the Epoetin alfa arm, whichever frequency is higher for the respective SOC or PT.

A subject is counted only once for multiple events within the same preferred term/system organ class.

Program Source: /projects/bms214671/stats/market/mamds002_202309/prog/tables/rt-ae-allsubscpt16-ebr1705.sas

15MAR2024:05:55:26

Protocol: ACE-536-MDS-002

Page 12 of 12

Table 82.3
 Proportion of Subjects with Treatment-Emergent AEs
 Descriptive Summary of Severe (NCI-CTCAE Grade >=3) TEAEs by System Organ Class and Preferred Term
 All Study Subjects - New Cutoff
 Safety Population

System Organ Class Preferred Term	Luspatercept N = 182 n (%)	Epoetin Alfa N = 179 n (%)
Surgical and medical procedures	1 (0.5)	0
Prostatectomy	1 (0.5)	0

Cut-off date: 22-Sep-2023

Treatment-emergent AEs include events that started on or after the first dose of IP until 42 days after the last dose of IP, as well as those SAEs made known to the investigator at any time thereafter that are suspected of being related to IP. Coded using the MedDRA version 26.0. The SOCs (and the PTs within the SOCs) are listed in descending order of their frequency in either the Luspatercept or the Epoetin alfa arm, whichever frequency is higher for the respective SOC or PT. A subject is counted only once for multiple events within the same preferred term/system organ class.

Program Source: /projects/bms214671/stats/market/mamds002_202309/prog/tables/rt-ae-allsubscpt16-ibr1705.sas

15MAR2024:05:55:26

Protocol: ACE-536-MDS-002

Page 1 of 9

Table 82.5
 Proportion of Subjects with Treatment-Emergent AEs
 Descriptive Summary of Serious TEAEs by System Organ Class and Preferred Term
 All Study Subjects - New Cutoff
 Safety Population

System Organ Class Preferred Term	Luspatercept N = 182 n (%)	Epoetin Alfa N = 179 n (%)
SUBJECTS WITH AT LEAST ONE SERIOUS TEAEs	90 (49.5)	77 (43.0)
Infections and infestations	31 (17.0)	40 (22.3)
Pneumonia	9 (4.9)	13 (7.3)
COVID-19	8 (4.4)	10 (5.6)
COVID-19 pneumonia	4 (2.2)	6 (3.4)
Cellulitis	3 (1.6)	1 (0.6)
Sepsis	3 (1.6)	2 (1.1)
Urinary tract infection	3 (1.6)	2 (1.1)
Septic shock	1 (0.5)	2 (1.1)
Brain abscess	0	1 (0.6)
Chronic hepatitis C	0	1 (0.6)
Gastroenteritis salmonella	0	1 (0.6)
Infected skin ulcer	0	1 (0.6)
Infection	0	1 (0.6)
Klebsiella bacteraemia	0	1 (0.6)
Oral herpes	0	1 (0.6)
Oropharyngeal candidiasis	0	1 (0.6)
Pneumonia klebsiella	0	1 (0.6)
Respiratory tract infection	1 (0.5)	1 (0.6)
Upper respiratory tract infection	1 (0.5)	1 (0.6)
Abscess	1 (0.5)	0
Candida pneumonia	1 (0.5)	0
Coronavirus pneumonia	1 (0.5)	0
Diverticulitis	1 (0.5)	0

Cut-off date: 22-Sep-2023

Treatment-emergent AEs include events that started on or after the first dose of IP until 42 days after the last dose of IP, as well as those SAEs made known to the investigator at any time thereafter that are suspected of being related to IP.

Coded using the MedDRA version 26.0. The SOCs (and the PTs within the SOCs) are listed in descending order of their frequency in either the Luspatercept or the Epoetin alfa arm, whichever frequency is higher for the respective SOC or PT.

A subject is counted only once for multiple events within the same preferred term/system organ class.

Program Source: /projects/bms214671/stats/market/mamds002_202309/prog/tables/rt-ae-allsubscpt16-ibr1705.sas

15MAR2024:05:55:28

Protocol: ACE-536-MDS-002

Page 2 of 9

Table 82.5
 Proportion of Subjects with Treatment-Emergent AEs
 Descriptive Summary of Serious TEAEs by System Organ Class and Preferred Term
 All Study Subjects - New Cutoff
 Safety Population

System Organ Class Preferred Term	Luspatercept N = 182 n (%)	Epoetin Alfa N = 179 n (%)
Erysipelas	1 (0.5)	0
Pneumonia aspiration	1 (0.5)	0
Pulmonary sepsis	1 (0.5)	0
Suspected COVID-19	1 (0.5)	0
Tracheobronchitis	1 (0.5)	0
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	21 (11.5)	19 (10.6)
Myelodysplastic syndrome	7 (3.8)	10 (5.6)
Squamous cell carcinoma of skin	2 (1.1)	3 (1.7)
Transformation to acute myeloid leukaemia	2 (1.1)	1 (0.6)
Acute myeloid leukaemia	1 (0.5)	1 (0.6)
Adenocarcinoma	0	1 (0.6)
Basal cell carcinoma	1 (0.5)	1 (0.6)
Cholangiocarcinoma	0	1 (0.6)
Colorectal adenoma	0	1 (0.6)
Ductal adenocarcinoma of pancreas	0	1 (0.6)
Laryngeal squamous cell carcinoma	0	1 (0.6)
Malignant fibrous histiocyctoma	0	1 (0.6)
Neuroendocrine tumour	0	1 (0.6)
Squamous cell carcinoma	0	1 (0.6)
B-cell lymphoma	1 (0.5)	0
Breast cancer	1 (0.5)	0
Cervix carcinoma	1 (0.5)	0
Chronic myelomonocytic leukaemia	1 (0.5)	0
Metastases to liver	1 (0.5)	0

Cut-off date: 22-Sep-2023

Treatment-emergent AEs include events that started on or after the first dose of IP until 42 days after the last dose of IP, as well as those SAEs made known to the investigator at any time thereafter that are suspected of being related to IP. Coded using the MedDRA version 26.0. The SOCs (and the PTs within the SOCs) are listed in descending order of their frequency in either the Luspatercept or the Epoetin alfa arm, whichever frequency is higher for the respective SOC or PT.

A subject is counted only once for multiple events within the same preferred term/system organ class.

Program Source: /projects/bms214671/stats/market/mamds002_202309/prog/tables/rt-ae-allsubscpt16-ebr1705.sas

15MAR2024:05:55:28

Protocol: ACE-536-MDS-002

Page 3 of 9

Table 82.5
 Proportion of Subjects with Treatment-Emergent AEs
 Descriptive Summary of Serious TEAEs by System Organ Class and Preferred Term
 All Study Subjects - New Cutoff
 Safety Population

System Organ Class Preferred Term	Luspatercept N = 182 n (%)	Epoetin Alfa N = 179 n (%)
Neoplasm	1 (0.5)	0
Paraganglion neoplasm benign	1 (0.5)	0
Prostate cancer	1 (0.5)	0
Rectal cancer metastatic	1 (0.5)	0
Small intestine neuroendocrine tumour	1 (0.5)	0
Squamous cell carcinoma of the oral cavity	1 (0.5)	0
Tonsil cancer	1 (0.5)	0
Transitional cell carcinoma	1 (0.5)	0
Cardiac disorders	14 (7.7)	8 (4.5)
Atrial fibrillation	3 (1.6)	0
Cardiac failure	2 (1.1)	0
Myocardial infarction	2 (1.1)	1 (0.6)
Acute coronary syndrome	0	1 (0.6)
Angina pectoris	1 (0.5)	1 (0.6)
Cardiac arrest	0	1 (0.6)
Cardiac failure congestive	1 (0.5)	1 (0.6)
Cardiogenic shock	0	1 (0.6)
Coronary artery insufficiency	1 (0.5)	1 (0.6)
Mitral valve incompetence	0	1 (0.6)
Pericardial effusion	0	1 (0.6)
Tricuspid valve incompetence	0	1 (0.6)
Ventricular fibrillation	0	1 (0.6)
Ventricular tachycardia	0	1 (0.6)
Acute left ventricular failure	1 (0.5)	0

Cut-off date: 22-Sep-2023

Treatment-emergent AEs include events that started on or after the first dose of IP until 42 days after the last dose of IP, as well as those SAEs made known to the investigator at any time thereafter that are suspected of being related to IP.

Coded using the MedDRA version 26.0. The SOCs (and the PTs within the SOCs) are listed in descending order of their frequency in either the Luspatercept or the Epoetin alfa arm, whichever frequency is higher for the respective SOC or PT.

A subject is counted only once for multiple events within the same preferred term/system organ class.

Program Source: /projects/bms214671/stats/market/mamds002_202309/prog/tables/rt-ae-allsubscpt16-ebr1705.sas

15MAR2024:05:55:28

Protocol: ACE-536-MDS-002

Page 4 of 9

Table 82.5
 Proportion of Subjects with Treatment-Emergent AEs
 Descriptive Summary of Serious TEAEs by System Organ Class and Preferred Term
 All Study Subjects - New Cutoff
 Safety Population

System Organ Class Preferred Term	Luspatercept N = 182 n (%)	Epoetin Alfa N = 179 n (%)
Acute myocardial infarction	1 (0.5)	0
Atrial flutter	1 (0.5)	0
Atrioventricular block complete	1 (0.5)	0
Bradycardia	1 (0.5)	0
Bundle branch block left	1 (0.5)	0
Cardiac failure chronic	1 (0.5)	0
Tachycardia	1 (0.5)	0
Injury, poisoning and procedural complications	14 (7.7)	12 (6.7)
Pelvic fracture	4 (2.2)	0
Spinal fracture	2 (1.1)	3 (1.7)
Fall	3 (1.6)	2 (1.1)
Head injury	2 (1.1)	0
Hip fracture	1 (0.5)	2 (1.1)
Rib fracture	2 (1.1)	0
Subdural haematoma	2 (1.1)	1 (0.6)
Acetabulum fracture	0	1 (0.6)
Femur fracture	1 (0.5)	1 (0.6)
Hand fracture	0	1 (0.6)
Spinal compression fracture	1 (0.5)	1 (0.6)
Thoracic vertebral fracture	0	1 (0.6)
Clavicle fracture	1 (0.5)	0
Contusion	1 (0.5)	0
Femoral neck fracture	1 (0.5)	0
Ligament sprain	1 (0.5)	0

Cut-off date: 22-Sep-2023

Treatment-emergent AEs include events that started on or after the first dose of IP until 42 days after the last dose of IP, as well as those SAEs made known to the investigator at any time thereafter that are suspected of being related to IP.

Coded using the MedDRA version 26.0. The SOCs (and the PTs within the SOCs) are listed in descending order of their frequency in either the Luspatercept or the Epoetin alfa arm, whichever frequency is higher for the respective SOC or PT.

A subject is counted only once for multiple events within the same preferred term/system organ class.

Program Source: /projects/bms214671/stats/market/mamds002_202309/prog/tables/rt-ae-allsubscpt16-eb1705.sas

15MAR2024:05:55:28

Protocol: ACE-536-MDS-002

Page 5 of 9

Table 82.5
 Proportion of Subjects with Treatment-Emergent AEs
 Descriptive Summary of Serious TEAEs by System Organ Class and Preferred Term
 All Study Subjects - New Cutoff
 Safety Population

System Organ Class Preferred Term	Luspatercept N = 182 n (%)	Epoetin Alfa N = 179 n (%)
Procedural haemorrhage	1 (0.5)	0
General disorders and administration site conditions	13 (7.1)	4 (2.2)
Death	4 (2.2)	0
Pyrexia	4 (2.2)	3 (1.7)
General physical health deterioration	3 (1.6)	1 (0.6)
Asthenia	0	1 (0.6)
Chest pain	1 (0.5)	1 (0.6)
Malaise	0	1 (0.6)
Influenza like illness	1 (0.5)	0
Multiple organ dysfunction syndrome	1 (0.5)	0
Gastrointestinal disorders	11 (6.0)	4 (2.2)
Diarrhoea	3 (1.6)	0
Gastrointestinal haemorrhage	2 (1.1)	0
Small intestinal obstruction	2 (1.1)	0
Gastric haemorrhage	0	1 (0.6)
Inguinal hernia	0	1 (0.6)
Oesophagitis	0	1 (0.6)
Umbilical hernia	0	1 (0.6)
Colitis ulcerative	1 (0.5)	0
Intestinal haemorrhage	1 (0.5)	0
Intestinal ischaemia	1 (0.5)	0
Intestinal obstruction	1 (0.5)	0
Nausea	1 (0.5)	0

Cut-off date: 22-Sep-2023

Treatment-emergent AEs include events that started on or after the first dose of IP until 42 days after the last dose of IP, as well as those SAEs made known to the investigator at any time thereafter that are suspected of being related to IP. Coded using the MedDRA version 26.0. The SOCs (and the PTs within the SOCs) are listed in descending order of their frequency in either the Luspatercept or the Epoetin alfa arm, whichever frequency is higher for the respective SOC or PT. A subject is counted only once for multiple events within the same preferred term/system organ class.

Program Source: /projects/bms214671/stats/market/mamds002_202309/prog/tables/rt-ae-allsubscpt16-ebr1705.sas

15MAR2024:05:55:28

Protocol: ACE-536-MDS-002

Page 6 of 9

Table 82.5
 Proportion of Subjects with Treatment-Emergent AEs
 Descriptive Summary of Serious TEAEs by System Organ Class and Preferred Term
 All Study Subjects - New Cutoff
 Safety Population

System Organ Class Preferred Term	Luspatercept N = 182 n (%)	Epoetin Alfa N = 179 n (%)
Vomiting	1 (0.5)	0
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	6 (3.3)	8 (4.5)
Dyspnoea	4 (2.2)	1 (0.6)
Pleural effusion	0	2 (1.1)
Acute respiratory failure	0	1 (0.6)
Aspiration	0	1 (0.6)
Chronic obstructive pulmonary disease	0	1 (0.6)
Hypersensitivity pneumonitis	0	1 (0.6)
Pneumonitis	1 (0.5)	1 (0.6)
Pulmonary mass	0	1 (0.6)
Respiratory failure	0	1 (0.6)
Epistaxis	1 (0.5)	0
Vascular disorders	8 (4.4)	1 (0.6)
Hypotension	3 (1.6)	0
Haematoma	1 (0.5)	1 (0.6)
Aortic stenosis	1 (0.5)	0
Deep vein thrombosis	1 (0.5)	0
Hypertensive urgency	1 (0.5)	0
Orthostatic hypotension	1 (0.5)	0
Peripheral ischaemia	1 (0.5)	0
Metabolism and nutrition disorders	7 (3.8)	3 (1.7)
Dehydration	3 (1.6)	0

Cut-off date: 22-Sep-2023

Treatment-emergent AEs include events that started on or after the first dose of IP until 42 days after the last dose of IP, as well as those SAEs made known to the investigator at any time thereafter that are suspected of being related to IP. Coded using the MedDRA version 26.0. The SOCs (and the PTs within the SOCs) are listed in descending order of their frequency in either the Luspatercept or the Epoetin alfa arm, whichever frequency is higher for the respective SOC or PT. A subject is counted only once for multiple events within the same preferred term/system organ class.

Program Source: /projects/bms214671/stats/market/mamds002_202309/prog/tables/rt-ae-allsubscpt16-ibr1705.sas

15MAR2024:05:55:28

Protocol: ACE-536-MDS-002

Page 7 of 9

Table 82.5
 Proportion of Subjects with Treatment-Emergent AEs
 Descriptive Summary of Serious TEAEs by System Organ Class and Preferred Term
 All Study Subjects - New Cutoff
 Safety Population

System Organ Class Preferred Term	Luspatercept N = 182 n (%)	Epoetin Alfa N = 179 n (%)
Decreased appetite	2 (1.1)	0
Diabetes mellitus	1 (0.5)	1 (0.6)
Hyponatraemia	0	1 (0.6)
Malnutrition	0	1 (0.6)
Type 2 diabetes mellitus	1 (0.5)	0
Hepatobiliary disorders	5 (2.7)	6 (3.4)
Cholecystitis acute	0	2 (1.1)
Cholelithiasis	1 (0.5)	2 (1.1)
Bile duct stenosis	0	1 (0.6)
Hepatic function abnormal	0	1 (0.6)
Hepatitis	0	1 (0.6)
Bile duct stone	1 (0.5)	0
Cholangitis	1 (0.5)	0
Cholecystitis	1 (0.5)	0
Hepatic pain	1 (0.5)	0
Musculoskeletal and connective tissue disorders	6 (3.3)	2 (1.1)
Osteoarthritis	2 (1.1)	1 (0.6)
Sacral pain	0	1 (0.6)
Arthralgia	1 (0.5)	0
Back pain	1 (0.5)	0
Chondrocalcinosis	1 (0.5)	0
Muscular weakness	1 (0.5)	0
Myositis	1 (0.5)	0

Cut-off date: 22-Sep-2023

Treatment-emergent AEs include events that started on or after the first dose of IP until 42 days after the last dose of IP, as well as those SAEs made known to the investigator at any time thereafter that are suspected of being related to IP. Coded using the MedDRA version 26.0. The SOCs (and the PTs within the SOCs) are listed in descending order of their frequency in either the Luspatercept or the Epoetin alfa arm, whichever frequency is higher for the respective SOC or PT. A subject is counted only once for multiple events within the same preferred term/system organ class.

Program Source: /projects/bms214671/stats/market/mamds002_202309/prog/tables/rt-ae-allsubscpt16-ebr1705.sas

15MAR2024:05:55:28

Protocol: ACE-536-MDS-002

Page 8 of 9

Table 82.5
 Proportion of Subjects with Treatment-Emergent AEs
 Descriptive Summary of Serious TEAEs by System Organ Class and Preferred Term
 All Study Subjects - New Cutoff
 Safety Population

System Organ Class Preferred Term	Luspatercept N = 182 n (%)	Epoetin Alfa N = 179 n (%)
Blood and lymphatic system disorders	3 (1.6)	5 (2.8)
Anaemia	2 (1.1)	3 (1.7)
Autoimmune haemolytic anaemia	0	1 (0.6)
Neutropenia	0	1 (0.6)
Leukocytosis	1 (0.5)	0
Nervous system disorders	5 (2.7)	5 (2.8)
Cerebrovascular accident	2 (1.1)	0
Ischaemic stroke	2 (1.1)	0
Altered state of consciousness	0	1 (0.6)
Dizziness	0	1 (0.6)
Encephalopathy	0	1 (0.6)
Hydrocephalus	0	1 (0.6)
Leukoencephalopathy	0	1 (0.6)
Meningorrhagia	0	1 (0.6)
Myasthenia gravis	1 (0.5)	0
Transient ischaemic attack	1 (0.5)	0
Renal and urinary disorders	3 (1.6)	3 (1.7)
Acute kidney injury	1 (0.5)	1 (0.6)
Tubulointerstitial nephritis	0	1 (0.6)
Urinary retention	0	1 (0.6)
Chronic kidney disease	1 (0.5)	0
Hypertensive nephropathy	1 (0.5)	0
Proteinuria	1 (0.5)	0

Cut-off date: 22-Sep-2023

Treatment-emergent AEs include events that started on or after the first dose of IP until 42 days after the last dose of IP, as well as those SAEs made known to the investigator at any time thereafter that are suspected of being related to IP. Coded using the MedDRA version 26.0. The SOCs (and the PTs within the SOCs) are listed in descending order of their frequency in either the Luspatercept or the Epoetin alfa arm, whichever frequency is higher for the respective SOC or PT.

A subject is counted only once for multiple events within the same preferred term/system organ class.

Program Source: /projects/bms214671/stats/market/mamds002_202309/prog/tables/rt-ae-allsubscpt16-ebr1705.sas

15MAR2024:05:55:28

Protocol: ACE-536-MDS-002

Page 9 of 9

Table 82.5
 Proportion of Subjects with Treatment-Emergent AEs
 Descriptive Summary of Serious TEAEs by System Organ Class and Preferred Term
 All Study Subjects - New Cutoff
 Safety Population

System Organ Class Preferred Term	Luspatercept N = 182 n (%)	Epoetin Alfa N = 179 n (%)
Psychiatric disorders	3 (1.6)	2 (1.1)
Confusional state	2 (1.1)	1 (0.6)
Delirium	1 (0.5)	1 (0.6)
Eye disorders	2 (1.1)	1 (0.6)
Retinal artery occlusion	0	1 (0.6)
Cataract	1 (0.5)	0
Macular hole	1 (0.5)	0
Ulcerative keratitis	1 (0.5)	0
Immune system disorders	0	1 (0.6)
Anaphylactic reaction	0	1 (0.6)
Investigations	0	1 (0.6)
Alanine aminotransferase increased	0	1 (0.6)
Aspartate aminotransferase increased	0	1 (0.6)
Reproductive system and breast disorders	0	1 (0.6)
Benign prostatic hyperplasia	0	1 (0.6)
Skin and subcutaneous tissue disorders	0	1 (0.6)
Acute febrile neutrophilic dermatosis	0	1 (0.6)
Surgical and medical procedures	1 (0.5)	0
Prostatectomy	1 (0.5)	0

Cut-off date: 22-Sep-2023

Treatment-emergent AEs include events that started on or after the first dose of IP until 42 days after the last dose of IP, as well as those SAEs made known to the investigator at any time thereafter that are suspected of being related to IP. Coded using the MedDRA version 26.0. The SOCs (and the PTs within the SOCs) are listed in descending order of their frequency in either the Luspatercept or the Epoetin alfa arm, whichever frequency is higher for the respective SOC or PT. A subject is counted only once for multiple events within the same preferred term/system organ class.

Program Source: /projects/bms214671/stats/market/mamds002_202309/prog/tables/rt-ae-allsubscpt16-ebr1705.sas

15MAR2024:05:55:28

Protocol: ACE-536-MDS-002

Page 1 of 2

Table 83.1
 Proportion of Subjects with Treatment-Emergent AEs
 Descriptive Summary of AEs Leading to Treatment Discontinuation by System Organ Class and Preferred Term
 All Study Subjects - New Cutoff
 Safety Population

System Organ Class Preferred Term	Luspatercept N = 182 n (%)	Epoetin Alfa N = 179 n (%)

SUBJECTS WITH AT LEAST ONE TEAE LEADING TO TREATMENT DISCONTINUATION	24 (13.2)	16 (8.9)
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	11 (6.0)	8 (4.5)
Myelodysplastic syndrome	6 (3.3)	5 (2.8)
Transformation to acute myeloid leukaemia	2 (1.1)	1 (0.6)
Adenocarcinoma	0	1 (0.6)
Ductal adenocarcinoma of pancreas	0	1 (0.6)
Chronic myelomonocytic leukaemia	1 (0.5)	0
Neoplasm	1 (0.5)	0
Tonsil cancer	1 (0.5)	0
Infections and infestations	4 (2.2)	4 (2.2)
Sepsis	2 (1.1)	2 (1.1)
Septic shock	1 (0.5)	2 (1.1)
Candida pneumonia	1 (0.5)	0
Cellulitis	1 (0.5)	0
Gastrointestinal disorders	2 (1.1)	0
Intestinal ischaemia	1 (0.5)	0
Small intestinal obstruction	1 (0.5)	0
Renal and urinary disorders	2 (1.1)	1 (0.6)
Acute kidney injury	1 (0.5)	1 (0.6)
Hypertensive nephropathy	1 (0.5)	0
Proteinuria	1 (0.5)	0

Cut-off date: 22-Sep-2023

Treatment-emergent AEs include events that started on or after the first dose of IP until 42 days after the last dose of IP, as well as those SAEs made known to the investigator at any time thereafter that are suspected of being related to IP. Coded using the MedDRA version 26.0. The SOCs (and the PTs within the SOCs) are listed in descending order of their frequency in either the Luspatercept or the Epoetin alfa arm, whichever frequency is higher for the respective SOC or PT. A subject is counted only once for multiple events within the same preferred term/system organ class.

Program Source: /projects/bms214671/stats/market/mamds002_202309/prog/tables/rt-ae-allsubscptbh16-ebr1705.sas

15MAR2024:05:55:46

Protocol: ACE-536-MDS-002

Page 2 of 2

Table 83.1
 Proportion of Subjects with Treatment-Emergent AEs
 Descriptive Summary of AEs Leading to Treatment Discontinuation by System Organ Class and Preferred Term
 All Study Subjects - New Cutoff
 Safety Population

System Organ Class Preferred Term	Luspatercept N = 182 n (%)	Epoetin Alfa N = 179 n (%)
Injury, poisoning and procedural complications	1 (0.5)	1 (0.6)
Spinal fracture	0	1 (0.6)
Femoral neck fracture	1 (0.5)	0
Nervous system disorders	0	1 (0.6)
Leukoencephalopathy	0	1 (0.6)
Reproductive system and breast disorders	0	1 (0.6)
Intermenstrual bleeding	0	1 (0.6)
Vascular disorders	1 (0.5)	1 (0.6)
Labile hypertension	0	1 (0.6)
Aortic stenosis	1 (0.5)	0
Cardiac disorders	1 (0.5)	0
Coronary artery insufficiency	1 (0.5)	0
General disorders and administration site conditions	1 (0.5)	0
General physical health deterioration	1 (0.5)	0
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	1 (0.5)	0
Dyspnoea exertional	1 (0.5)	0

Cut-off date: 22-Sep-2023

Treatment-emergent AEs include events that started on or after the first dose of IP until 42 days after the last dose of IP, as well as those SAEs made known to the investigator at any time thereafter that are suspected of being related to IP. Coded using the MedDRA version 26.0. The SOCs (and the PTs within the SOCs) are listed in descending order of their frequency in either the Luspatercept or the Epoetin alfa arm, whichever frequency is higher for the respective SOC or PT. A subject is counted only once for multiple events within the same preferred term/system organ class.

Program Source: /projects/bms214671/stats/market/mamds002_202309/prog/tables/rt-ae-allsubscptbh16-ebr1705.sas

15MAR2024:05:55:46

Protocol: ACE-536-MDS-002

Page 1 of 2

Table 29.1
 Proportion of Subjects with Treatment-Emergent AEs in Week 1-24
 Events of Interest (EOIs)
 All Study Subjects
 Safety Population

	Luspatercept	Epoetin Alfa	Luspatercept vs. Epoetin Alfa			
	N = 182	N = 179	Risk difference (95% CI) (a)	Odds ratio (95% CI) (a)	Risk ratio (95% CI) (a)	p-value (b)
ASTHENIA	42 (23.1)	30 (16.8)	7.13 (-0.77, 15.02)	1.63 (0.94, 2.83)	1.45 (0.95, 2.21)	0.0844
HYPERTENSION	22 (12.1)	12 (6.7)	4.92 (-1.06, 10.90)	1.82 (0.87, 3.82)	1.72 (0.87, 3.37)	0.1166
THROMBOEMBOLIC EVENTS (TEE)	3 (1.6)	4 (2.2)	-0.51 (-3.36, 2.35)	0.76 (0.17, 3.49)	0.77 (0.18, 3.30)	0.7264
PREMALIGNANT DISORDERS	3 (1.6)	5 (2.8)	-0.90 (-3.93, 2.13)	0.65 (0.15, 2.75)	0.66 (0.16, 2.73)	0.5651
MALIGNANCIES	5 (2.7)	7 (3.9)	-1.20 (-4.84, 2.43)	0.67 (0.20, 2.23)	0.70 (0.23, 2.09)	0.5181
EXTRAMEDULLARY HEMOPOIESIS (EMH) MASSES	0 (0.0)	0 (0.0)	N.A. (N.A., N.A.)	N.A. (N.A., N.A.)	N.A. (N.A., N.A.)	N.A.
KIDNEY TOXICITY	10 (5.5)	5 (2.8)	2.64 (-1.45, 6.73)	2.01 (0.66, 6.12)	1.93 (0.68, 5.46)	0.2163

Cut-off date: 31-Mar-2023

EOI categories are based on MedDRA version 25.1 SMOs, sub-SMOs, SOCs, HLTs or list of PTs.

(a) Risk difference, Odds ratio, and Risk ratio estimated using Mantel-Haenszel method stratified by baseline RBC transfusion burden (< 4, >= 4 pRBC units), RS status (RS+, RS-) and sEPO level (<= 200, > 200 U/L), excluding one subject due to missing RS status. CIs are based on normal approximation.

(b) p-value for the Risk ratio based on normal approximation.

Program Source: /opt/zfs001/prd/bms214671/stats/market/prog/tables/rt-ae-geleoiv24-ebr1705.sas

16OCT2023:01:14:12

Protocol: ACE-536-MDS-002

Page 2 of 2

Table 29.1
 Proportion of Subjects with Treatment-Emergent AEs in Week 1-24
 Events of Interest (EOIs)
 All Study Subjects
 Safety Population

	Luspatercept	Epoetin Alfa	Luspatercept vs. Epoetin Alfa			
	N = 182	N = 179	Risk difference (95% CI) (a)	Odds ratio (95% CI) (a)	Risk ratio (95% CI) (a)	p-value (b)
LIVER TOXICITY	1 (0.5)	2 (1.1)	-0.60 (-2.42, 1.22)	0.44 (0.03, 5.59)	0.44 (0.03, 6.31)	0.5428
IMMUNOGENICITY INJECTION LOCAL TYPE REACTIONS	3 (1.6)	0 (0.0)	1.55 (-0.25, 3.35)	N.A. (N.A., N.A.)	N.A. (N.A., N.A.)	N.A.
IMMUNOGENICITY HYPERSENSITIVITY TYPE REACTIONS	4 (2.2)	2 (1.1)	1.22 (-1.44, 3.89)	2.16 (0.39, 11.99)	2.16 (0.38, 12.10)	0.3825

Cut-off date: 31-Mar-2023

EOI categories are based on MedDRA version 25.1 SMQs, sub-SMQs, SOCs, HLTs or list of PTs.

(a) Risk difference, Odds ratio, and Risk ratio estimated using Mantel-Haenszel method stratified by baseline RBC transfusion burden (< 4, >= 4 pRBC units), RS status (RS+, RS-) and sEPO level (<= 200, > 200 U/L), excluding one subject due to missing RS status. CIs are based on normal approximation.

(b) p-value for the Risk ratio based on normal approximation.

Program Source: /opt/zfs001/prd/bms214671/stats/market/prog/tables/rt-ae-geleoiv24-ebr1705.sas

16OCT2023:01:14:12

Protocol: ACE-536-MDS-002

Page 1 of 2

Table 29.2
 Proportion of Subjects with Treatment-Emergent AEs in Week 1-24
 Severe (NCI-CTCAE Grade >=3) Events of Interest (EOIs)
 All Study Subjects
 Safety Population

	Luspatercept	Epoetin Alfa	Luspatercept vs. Epoetin Alfa			
	N = 182	N = 179	Risk difference (95% CI) (a)	Odds ratio (95% CI) (a)	Risk ratio (95% CI) (a)	p-value (b)
ASTHENIA	1 (0.5)	2 (1.1)	-0.44 (-2.26, 1.39)	0.56 (0.05, 6.76)	0.56 (0.04, 7.10)	0.6565
HYPERTENSION	15 (8.2)	7 (3.9)	4.20 (-0.71, 9.11)	2.16 (0.85, 5.45)	2.05 (0.86, 4.86)	0.1048
THROMBOEMBOLIC EVENTS (TEE)	1 (0.5)	1 (0.6)	-0.02 (-1.56, 1.52)	0.96 (0.06, 15.61)	0.96 (0.06, 15.01)	0.9755
PREMALIGNANT DISORDERS	2 (1.1)	4 (2.2)	-0.94 (-3.58, 1.70)	0.55 (0.10, 2.96)	0.56 (0.11, 2.88)	0.4900
MALIGNANCIES	3 (1.6)	3 (1.7)	-0.06 (-2.71, 2.59)	0.96 (0.19, 4.87)	0.96 (0.20, 4.72)	0.9639
EXTRAMEDULLARY HEMOPOIESIS (EMH) MASSES	0 (0.0)	0 (0.0)	N.A. (N.A., N.A.)	N.A. (N.A., N.A.)	N.A. (N.A., N.A.)	N.A.
KIDNEY TOXICITY	0 (0.0)	1 (0.6)	-0.67 (-1.87, 0.53)	0.00 (N.A., N.A.)	0.00 (N.A., N.A.)	N.A.

Cut-off date: 31-Mar-2023

EOI categories are based on MedDRA version 25.1 SMOs, sub-SMOs, SOCs, HLTs or list of PTs.

(a) Risk difference, Odds ratio, and Risk ratio estimated using Mantel-Haenszel method stratified by baseline RBC transfusion burden (< 4, >= 4 pRBC units), RS status (RS+, RS-) and sEPO level (<= 200, > 200 U/L), excluding one subject due to missing RS status. CIs are based on normal approximation.

(b) p-value for the Risk ratio based on normal approximation.

Program Source: /opt/zfs001/prd/bms214671/stats/market/prog/tables/rt-ae-geleoiv24-ebr1705.sas

16OCT2023:01:14:21

Protocol: ACE-536-MDS-002

Page 2 of 2

Table 29.2
 Proportion of Subjects with Treatment-Emergent AEs in Week 1-24
 Severe (NCI-CTCAE Grade >=3) Events of Interest (EOIs)
 All Study Subjects
 Safety Population

	Luspatercept	Epoetin Alfa	Luspatercept vs. Epoetin Alfa			
	N = 182	N = 179	Risk difference (95% CI) (a)	Odds ratio (95% CI) (a)	Risk ratio (95% CI) (a)	p-value (b)
LIVER TOXICITY	0 (0.0)	0 (0.0)	N.A. (N.A., N.A.)	N.A. (N.A., N.A.)	N.A. (N.A., N.A.)	N.A.
IMMUNOGENICITY INJECTION LOCAL TYPE REACTIONS	0 (0.0)	0 (0.0)	N.A. (N.A., N.A.)	N.A. (N.A., N.A.)	N.A. (N.A., N.A.)	N.A.
IMMUNOGENICITY HYPERSENSITIVITY TYPE REACTIONS	0 (0.0)	2 (1.1)	-1.06 (-2.56, 0.45)	0.00 (N.A., N.A.)	0.00 (N.A., N.A.)	N.A.

Cut-off date: 31-Mar-2023

EOI categories are based on MedDRA version 25.1 SMQs, sub-SMQs, SCCs, HLTs or list of PTs.

(a) Risk difference, Odds ratio, and Risk ratio estimated using Mantel-Haenszel method stratified by baseline RBC transfusion burden (< 4, >= 4 pRBC units), RS status (RS+, RS-) and sEPO level (<= 200, > 200 U/L), excluding one subject due to missing RS status. CIs are based on normal approximation.

(b) p-value for the Risk ratio based on normal approximation.

Program Source: /opt/zfs001/prd/bms214671/stats/market/prog/tables/rt-ae-geleoiw24-ebr1705.sas

16OCT2023:01:14:21

Protocol: ACE-536-MDS-002

Page 1 of 2

Table 29.3
Proportion of Subjects with Treatment-Emergent AEs in Week 1-24
Serious Events of Interest (EOIs)
All Study Subjects
Safety Population

	Luspatercept	Epoetin Alfa	Luspatercept vs. Epoetin Alfa			
	N = 182	N = 179	Risk difference (95% CI) (a)	Odds ratio (95% CI) (a)	Risk ratio (95% CI) (a)	p-value (b)
ASTHENIA	0 (0.0)	1 (0.6)	-0.50 (-1.53, 0.54)	0.00 (N.A., N.A.)	0.00 (N.A., N.A.)	N.A.
HYPERTENSION	2 (1.1)	0 (0.0)	1.01 (-0.45, 2.47)	N.A. (N.A., N.A.)	N.A. (N.A., N.A.)	N.A.
THROMBOEMBOLIC EVENTS (TEE)	1 (0.5)	1 (0.6)	-0.02 (-1.56, 1.52)	0.96 (0.06, 15.61)	0.96 (0.06, 15.01)	0.9755
PREMALIGNANT DISORDERS	2 (1.1)	4 (2.2)	-0.94 (-3.58, 1.70)	0.55 (0.10, 2.96)	0.56 (0.11, 2.88)	0.4900
MALIGNANCIES	4 (2.2)	4 (2.2)	-0.09 (-3.14, 2.97)	0.96 (0.24, 3.93)	0.96 (0.25, 3.74)	0.9557
EXTRAMEDULLARY HEMOPOIESIS (EMH) MASSES	0 (0.0)	0 (0.0)	N.A. (N.A., N.A.)	N.A. (N.A., N.A.)	N.A. (N.A., N.A.)	N.A.
KIDNEY TOXICITY	0 (0.0)	1 (0.6)	-0.56 (-1.66, 0.54)	0.00 (N.A., N.A.)	0.00 (N.A., N.A.)	N.A.

Cut-off date: 31-Mar-2023

EOI categories are based on MedDRA version 25.1 SMOs, sub-SMOs, SOCs, HLTs or list of PTs.

(a) Risk difference, Odds ratio, and Risk ratio estimated using Mantel-Haenszel method stratified by baseline RBC transfusion burden (< 4, >= 4 pRBC units), RS status (RS+, RS-) and sEPO level (<= 200, > 200 U/L), excluding one subject due to missing RS status. CIs are based on normal approximation.

(b) p-value for the Risk ratio based on normal approximation.

Program Source: /opt/zfs001/prd/bms214671/stats/market/prog/tables/rt-ae-geleoiw24-ebr1705.sas

16OCT2023:01:14:28

Protocol: ACE-536-MDS-002

Page 2 of 2

Table 29.3
 Proportion of Subjects with Treatment-Emergent AEs in Week 1-24
 Serious Events of Interest (EOIs)
 All Study Subjects
 Safety Population

	Luspatercept	Epoetin Alfa	Luspatercept vs. Epoetin Alfa			
	N = 182	N = 179	Risk difference (95% CI) (a)	Odds ratio (95% CI) (a)	Risk ratio (95% CI) (a)	p-value (b)
LIVER TOXICITY	0 (0.0)	1 (0.6)	-0.50 (-1.53, 0.54)	0.00 (N.A., N.A.)	0.00 (N.A., N.A.)	N.A.
IMMUNOGENICITY INJECTION LOCAL TYPE REACTIONS	0 (0.0)	0 (0.0)	N.A. (N.A., N.A.)	N.A. (N.A., N.A.)	N.A. (N.A., N.A.)	N.A.
IMMUNOGENICITY HYPERSENSITIVITY TYPE REACTIONS	0 (0.0)	1 (0.6)	-0.50 (-1.53, 0.54)	0.00 (N.A., N.A.)	0.00 (N.A., N.A.)	N.A.

Cut-off date: 31-Mar-2023

EOI categories are based on MedDRA version 25.1 SMQs, sub-SMQs, SCCs, HLTs or list of PTs.

(a) Risk difference, Odds ratio, and Risk ratio estimated using Mantel-Haenszel method stratified by baseline RBC transfusion burden (< 4, >= 4 pRBC units), RS status (RS+, RS-) and sEPO level (<= 200, > 200 U/L), excluding one subject due to missing RS status. CIs are based on normal approximation.

(b) p-value for the Risk ratio based on normal approximation.

Program Source: /opt/zfs001/prd/bms214671/stats/market/prog/tables/rt-ae-geleoiv24-ebr1705.sas

16OCT2023:01:14:28

Protocol: ACE-536-MDS-002

Page 1 of 32

Table 86.1
 Proportion of Subjects with Treatment-Emergent AEs in Week 1-24 - Subgroup Analysis
 Events of Interest (EOIs)
 All Study Subjects
 Safety Population

	Luspatercept N = 182		Epoetin Alfa N = 179		Luspatercept vs. Epoetin Alfa		
	N	Response n (%)	N	Response n (%)	Risk ratio (95% CI) (a)	p-value (b)	Q test (b)
ASTHENIA							
AGE CATEGORIES (YEARS)							0.5612
<= 64	27	4 (14.8)	25	2 (8.0)	1.85 (0.37, 9.24)	0.4526	
65-74	68	17 (25.0)	65	9 (13.8)	1.81 (0.87, 3.76)	0.1141	
>= 75	87	21 (24.1)	89	19 (21.3)	1.13 (0.66, 1.95)	0.6591	
GENDER							
MALE	109	20 (18.3)	90	15 (16.7)	1.10 (0.60, 2.02)	0.7568	0.2576
FEMALE	73	22 (30.1)	89	15 (16.9)	1.79 (1.00, 3.19)	0.0490	

Cut-off date: 31-Mar-2023

EOI categories are based on MedDRA version 25.1 SMOs, sub-SMOs, SOCs, HLTs or list of PTs.

Treatment-emergent AEs include events that started on or after the first dose of IP until 42 days after the last dose of IP, as well as those SAEs made known to the investigator at any time thereafter that are suspected of being related to IP.

(a) Unadjusted Risk Ratio. CI and p-value are based on normal approximation.

(b) p-value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups calculated using the Cochran's Q test.

Program Source: /projects/bms214671/stats/market/mamds002_202305/prog/tables/rt-ae-gelei-ebr1705.sas

21MAR2024:03:39:09

Protocol: ACE-536-MDS-002

Page 2 of 32

Table 86.1
 Proportion of Subjects with Treatment-Emergent AEs in Week 1-24 - Subgroup Analysis
 Events of Interest (EOIs)
 All Study Subjects
 Safety Population

	Luspatercept N = 182		Epoetin Alfa N = 179		Luspatercept vs. Epoetin Alfa		
	N	Response n (%)	N	Response n (%)	Risk ratio (95% CI) (a)	p-value (b)	Q test (b)
RACE							0.2720
WHITE	146	36 (24.7)	141	23 (16.3)	1.51 (0.95, 2.42)	0.0844	
NON-WHITE	21	2 (9.5)	25	4 (16.0)	0.60 (0.12, 2.93)	0.5238	
BASELINE TRANSFUSION BURDEN							0.6704
< 4 UNITS	118	19 (16.1)	109	11 (10.1)	1.60 (0.80, 3.20)	0.1879	
>= 4 UNITS	64	23 (35.9)	70	19 (27.1)	1.32 (0.80, 2.19)	0.2753	

Cut-off date: 31-Mar-2023

EOI categories are based on MedDRA version 25.1 SMOs, sub-SMOs, SCCs, HLTs or list of PTs.

Treatment-emergent AEs include events that started on or after the first dose of IP until 42 days after the last dose of IP, as well as those SAEs made known to the investigator at any time thereafter that are suspected of being related to IP.

(a) Unadjusted Risk Ratio. CI and p-value are based on normal approximation.

(b) p-value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups calculated using the Cochran's Q test.

Program Source: /projects/bms214671/stats/market/mamds002_202305/prog/tables/rt-ae-geleoi-ebr1705.sas

21MAR2024:03:39:09

Protocol: ACE-536-MDS-002

Page 3 of 32

Table 86.1
 Proportion of Subjects with Treatment-Emergent AEs in Week 1-24 - Subgroup Analysis
 Events of Interest (EOIs)
 All Study Subjects
 Safety Population

	Luspatercept N = 182		Epoetin Alfa N = 179		Luspatercept vs. Epoetin Alfa		
	N	Response n (%)	N	Response n (%)	Risk ratio (95% CI) (a)	p-value (b)	Q test (b)
RING SIDEROBLAST STATUS							0.2969
RS+	133	25 (18.8)	128	20 (15.6)	1.20 (0.70, 2.06)	0.4988	
RS-	49	17 (34.7)	50	9 (18.0)	1.93 (0.95, 3.90)	0.0683	

Cut-off date: 31-Mar-2023

EOI categories are based on MedDRA version 25.1 SMOs, sub-SMOs, SCCs, HLTs or list of PTs.

Treatment-emergent AEs include events that started on or after the first dose of IP until 42 days after the last dose of IP, as well as those SAEs made known to the investigator at any time thereafter that are suspected of being related to IP.

(a) Unadjusted Risk Ratio. CI and p-value are based on normal approximation.

(b) p-value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups calculated using the Cochran's Q test.

Program Source: /projects/bms214671/stats/market/mamds002_202305/prog/tables/rt-ae-gelei-ebr1705.sas

21MAR2024:03:39:09

Protocol: ACE-536-MDS-002

Page 4 of 32

Table 86.1
 Proportion of Subjects with Treatment-Emergent AEs in Week 1-24 - Subgroup Analysis
 Events of Interest (EOIs)
 All Study Subjects
 Safety Population

	Luspatercept N = 182		Epoetin Alfa N = 179		Luspatercept vs. Epoetin Alfa		
	N	Response n (%)	N	Response n (%)	Risk ratio (95% CI) (a)	p-value (b)	Q test (b)
BASELINE SERUM EPO							0.2407
<= 200 U/L	145	32 (22.1)	143	26 (18.2)	1.21 (0.76, 1.93)	0.4122	
> 200 U/L	37	10 (27.0)	36	4 (11.1)	2.43 (0.84, 7.06)	0.1018	
MDS WHO CLASSIFICATION AT BASELINE							0.3023
MDS-MLD	50	16 (32.0)	47	8 (17.0)	1.88 (0.89, 3.98)	0.0988	
MDS-RS-MLD	127	24 (18.9)	116	19 (16.4)	1.15 (0.67, 1.99)	0.6081	

Cut-off date: 31-Mar-2023

EOI categories are based on MedDRA version 25.1 SMOs, sub-SMOs, SOCs, HLTs or list of PTs.

Treatment-emergent AEs include events that started on or after the first dose of IP until 42 days after the last dose of IP, as well as those SAEs made known to the investigator at any time thereafter that are suspected of being related to IP.

(a) Unadjusted Risk Ratio. CI and p-value are based on normal approximation.

(b) p-value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups calculated using the Cochran's Q test.

Program Source: /projects/bms214671/stats/market/mamds002_202305/prog/tables/rt-ae-geleoi-ebr1705.sas

21MAR2024:03:39:09

Protocol: ACE-536-MDS-002

Page 5 of 32

Table 86.1
 Proportion of Subjects with Treatment-Emergent AEs in Week 1-24 - Subgroup Analysis
 Events of Interest (EOIs)
 All Study Subjects
 Safety Population

	Luspatercept N = 182		Epoetin Alfa N = 179		Luspatercept vs. Epoetin Alfa		
	N	Response n (%)	N	Response n (%)	Risk ratio (95% CI) (a)	p-value (b)	Q test (b)
TIME SINCE INITIAL DIAGNOSIS AT BASELINE							0.7228
<= 1 YEARS	103	23 (22.3)	121	23 (19.0)	1.17 (0.70, 1.97)	0.5397	
> 1 TO 2 YEARS	26	7 (26.9)	21	3 (14.3)	1.88 (0.55, 6.41)	0.3103	
> 2 TO 5 YEARS	31	9 (29.0)	22	4 (18.2)	1.60 (0.56, 4.53)	0.3794	
> 5 YEARS	22	3 (13.6)	15	0	N.D. (N.D., N.D.)	N.D.	

Cut-off date: 31-Mar-2023

EOI categories are based on MedDRA version 25.1 SMOs, sub-SMOs, SOCs, HLTs or list of PTs.

Treatment-emergent AEs include events that started on or after the first dose of IP until 42 days after the last dose of IP, as well as those SAEs made known to the investigator at any time thereafter that are suspected of being related to IP.

(a) Unadjusted Risk Ratio. CI and p-value are based on normal approximation.

(b) p-value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups calculated using the Cochran's Q test.

Program Source: /projects/bms214671/stats/market/mamds002_202305/prog/tables/rt-ae-geleoi-ebr1705.sas

21MAR2024:03:39:09

Protocol: ACE-536-MDS-002

Page 6 of 32

Table 86.1
 Proportion of Subjects with Treatment-Emergent AEs in Week 1-24 - Subgroup Analysis
 Events of Interest (EOIs)
 All Study Subjects
 Safety Population

	Luspatercept N = 182		Epoetin Alfa N = 179		Luspatercept vs. Epoetin Alfa		
	N	Response n (%)	N	Response n (%)	Risk ratio (95% CI) (a)	p-value (b)	Q test (b)
ECOG PERFORMANCE STATUS AT BASELINE							N.D.
0 OR 1	178	42 (23.6)	161	29 (18.0)	1.31 (0.86, 2.00)	0.2104	
2	4	0	18	1 (5.6)	0.00 (N.D., N.D.)	N.D.	
BASELINE IPSS-R RISK							0.5563
VERY LOW	16	3 (18.8)	17	2 (11.8)	1.59 (0.30, 8.33)	0.5807	
LOW	130	33 (25.4)	131	21 (16.0)	1.58 (0.97, 2.59)	0.0662	
INTERMEDIATE	34	6 (17.6)	29	6 (20.7)	0.85 (0.31, 2.36)	0.7593	

Cut-off date: 31-Mar-2023

EOI categories are based on MedDRA version 25.1 SMOs, sub-SMOs, SOCs, HLTs or list of PTs.

Treatment-emergent AEs include events that started on or after the first dose of IP until 42 days after the last dose of IP, as well as those SAEs made known to the investigator at any time thereafter that are suspected of being related to IP.

(a) Unadjusted Risk Ratio. CI and p-value are based on normal approximation.

(b) p-value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups calculated using the Cochran's Q test.

Program Source: /projects/bms214671/stats/market/mamds002_202305/prog/tables/rt-ae-geleoi-ebr1705.sas

21MAR2024:03:39:09

Protocol: ACE-536-MDS-002

Page 7 of 32

Table 86.1
 Proportion of Subjects with Treatment-Emergent AEs in Week 1-24 - Subgroup Analysis
 Events of Interest (EOIs)
 All Study Subjects
 Safety Population

	Luspatercept N = 182		Epoetin Alfa N = 179		Luspatercept vs. Epoetin Alfa		
	N	Response n (%)	N	Response n (%)	Risk ratio (95% CI) (a)	p-value (b)	Q test (b)
SF3B1							0.8133
MUTATED	114	25 (21.9)	100	17 (17.0)	1.29 (0.74, 2.25)	0.3681	
NON-MUTATED	65	17 (26.2)	71	13 (18.3)	1.43 (0.75, 2.71)	0.2741	
BASELINE PLATELETS							0.8304
< 100 10 ⁹ /L	26	8 (30.8)	20	4 (20.0)	1.54 (0.54, 4.39)	0.4210	
100 TO 450 10 ⁹ /L	149	33 (22.1)	147	24 (16.3)	1.36 (0.84, 2.18)	0.2072	
> 450 10 ⁹ /L	6	0	12	2 (16.7)	0.00 (N.D., N.D.)	N.D.	

Cut-off date: 31-Mar-2023

EOI categories are based on MedDRA version 25.1 SMOs, sub-SMOs, SOCs, HLTs or list of PTs.

Treatment-emergent AEs include events that started on or after the first dose of IP until 42 days after the last dose of IP, as well as those SAEs made known to the investigator at any time thereafter that are suspected of being related to IP.

(a) Unadjusted Risk Ratio. CI and p-value are based on normal approximation.

(b) p-value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups calculated using the Cochran's Q test.

Program Source: /projects/bms214671/stats/market/mamds002_202305/prog/tables/rt-ae-geleoi-ebr1705.sas

21MAR2024:03:39:09

Protocol: ACE-536-MDS-002

Page 8 of 32

Table 86.1
 Proportion of Subjects with Treatment-Emergent AEs in Week 1-24 - Subgroup Analysis
 Events of Interest (EOIs)
 All Study Subjects
 Safety Population

	Luspatercept N = 182		Epoetin Alfa N = 179		Luspatercept vs. Epoetin Alfa		
	N	Response n (%)	N	Response n (%)	Risk ratio (95% CI) (a)	p-value (b)	Q test (b)
REGION							0.3551
NORTH AMERICA	14	4 (28.6)	14	4 (28.6)	1.00 (0.31, 3.23)	1.0000	
EUROPE	111	24 (21.6)	106	20 (18.9)	1.15 (0.67, 1.95)	0.6147	
ASIA	16	2 (12.5)	23	3 (13.0)	0.96 (0.18, 5.10)	0.9602	
REST OF WORLD	41	12 (29.3)	36	3 (8.3)	3.51 (1.08, 11.47)	0.0375	

Cut-off date: 31-Mar-2023

EOI categories are based on MedDRA version 25.1 SMOs, sub-SMOs, SOCs, HLTs or list of PTs.

Treatment-emergent AEs include events that started on or after the first dose of IP until 42 days after the last dose of IP, as well as those SAEs made known to the investigator at any time thereafter that are suspected of being related to IP.

(a) Unadjusted Risk Ratio. CI and p-value are based on normal approximation.

(b) p-value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups calculated using the Cochran's Q test.

Program Source: /projects/bms214671/stats/market/mamds002_202305/prog/tables/rt-ae-geleoi-ebr1705.sas

21MAR2024:03:39:09

Protocol: ACE-536-MDS-002

Page 9 of 32

Table 86.1
 Proportion of Subjects with Treatment-Emergent AEs in Week 1-24 - Subgroup Analysis
 Events of Interest (EOIs)
 All Study Subjects
 Safety Population

	Luspatercept N = 182		Epoetin Alfa N = 179		Luspatercept vs. Epoetin Alfa		
	N	Response n (%)	N	Response n (%)	Risk ratio (95% CI) (a)	p-value (b)	Q test (b)
HYPERTENSION							
AGE CATEGORIES (YEARS)							0.5867
<= 64	27	4 (14.8)	25	0	N.D. (N.D., N.D.)	N.D.	
65-74	68	8 (11.8)	65	4 (6.2)	1.91 (0.60, 6.04)	0.2698	
>= 75	87	10 (11.5)	89	8 (9.0)	1.28 (0.53, 3.09)	0.5846	
GENDER							
MALE	109	16 (14.7)	90	7 (7.8)	1.89 (0.81, 4.39)	0.1398	0.7257
FEMALE	73	6 (8.2)	89	5 (5.6)	1.46 (0.47, 4.60)	0.5151	

Cut-off date: 31-Mar-2023

EOI categories are based on MedDRA version 25.1 SMOs, sub-SMOs, SOCs, HLTs or list of PTs.

Treatment-emergent AEs include events that started on or after the first dose of IP until 42 days after the last dose of IP, as well as those SAEs made known to the investigator at any time thereafter that are suspected of being related to IP.

(a) Unadjusted Risk Ratio. CI and p-value are based on normal approximation.

(b) p-value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups calculated using the Cochran's Q test.

Program Source: /projects/bms214671/stats/market/mamds002_202305/prog/tables/rt-ae-geleoi-ebr1705.sas

21MAR2024:03:39:09

Protocol: ACE-536-MDS-002

Page 10 of 32

Table 86.1
 Proportion of Subjects with Treatment-Emergent AEs in Week 1-24 - Subgroup Analysis
 Events of Interest (EOIs)
 All Study Subjects
 Safety Population

	Luspatercept N = 182		Epoetin Alfa N = 179		Luspatercept vs. Epoetin Alfa		
	N	Response n (%)	N	Response n (%)	Risk ratio (95% CI) (a)	p-value (b)	Q test (b)
RACE							0.7745
WHITE	146	19 (13.0)	141	11 (7.8)	1.67 (0.82, 3.38)	0.1552	
NON-WHITE	21	2 (9.5)	25	1 (4.0)	2.38 (0.23, 24.45)	0.4654	
BASELINE TRANSFUSION BURDEN							0.9569
< 4 UNITS	118	17 (14.4)	109	9 (8.3)	1.74 (0.81, 3.75)	0.1537	
>= 4 UNITS	64	5 (7.8)	70	3 (4.3)	1.82 (0.45, 7.32)	0.3974	

Cut-off date: 31-Mar-2023

EOI categories are based on MedDRA version 25.1 SMOs, sub-SMOs, SOCs, HLTs or list of PTs.

Treatment-emergent AEs include events that started on or after the first dose of IP until 42 days after the last dose of IP, as well as those SAEs made known to the investigator at any time thereafter that are suspected of being related to IP.

(a) Unadjusted Risk Ratio. CI and p-value are based on normal approximation.

(b) p-value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups calculated using the Cochran's Q test.

Program Source: /projects/bms214671/stats/market/mamds002_202305/prog/tables/rt-ae-geleoi-ebr1705.sas

21MAR2024:03:39:09

Protocol: ACE-536-MDS-002

Page 11 of 32

Table 86.1
 Proportion of Subjects with Treatment-Emergent AEs in Week 1-24 - Subgroup Analysis
 Events of Interest (EOIs)
 All Study Subjects
 Safety Population

	Luspatercept N = 182		Epoetin Alfa N = 179		Luspatercept vs. Epoetin Alfa		
	N	Response n (%)	N	Response n (%)	Risk ratio (95% CI) (a)	p-value (b)	Q test (b)
RING SIDEROBLAST STATUS							0.6201
RS+	133	17 (12.8)	128	10 (7.8)	1.64 (0.78, 3.44)	0.1937	
RS-	49	5 (10.2)	50	2 (4.0)	2.55 (0.52, 12.53)	0.2489	

Cut-off date: 31-Mar-2023

EOI categories are based on MedDRA version 25.1 SMOs, sub-SMOs, SCCs, HLTs or list of PTs.

Treatment-emergent AEs include events that started on or after the first dose of IP until 42 days after the last dose of IP, as well as those SAEs made known to the investigator at any time thereafter that are suspected of being related to IP.

(a) Unadjusted Risk Ratio. CI and p-value are based on normal approximation.

(b) p-value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups calculated using the Cochran's Q test.

Program Source: /projects/bms214671/stats/market/mamds002_202305/prog/tables/rt-ae-gelei-ebr1705.sas

21MAR2024:03:39:09

Protocol: ACE-536-MDS-002

Page 12 of 32

Table 86.1
 Proportion of Subjects with Treatment-Emergent AEs in Week 1-24 - Subgroup Analysis
 Events of Interest (EOIs)
 All Study Subjects
 Safety Population

	Luspatercept N = 182		Epoetin Alfa N = 179		Luspatercept vs. Epoetin Alfa		
	N	Response n (%)	N	Response n (%)	Risk ratio (95% CI) (a)	p-value (b)	Q test (b)
BASELINE SERUM EPO							N.D.
<= 200 U/L	145	17 (11.7)	143	12 (8.4)	1.40 (0.69, 2.82)	0.3504	
> 200 U/L	37	5 (13.5)	36	0	N.D. (N.D., N.D.)	N.D.	
MDS WHO CLASSIFICATION AT BASELINE							0.2483
MDS-MLD	50	6 (12.0)	47	1 (2.1)	5.64 (0.71, 45.11)	0.1030	
MDS-RS-MLD	127	15 (11.8)	116	9 (7.8)	1.52 (0.69, 3.34)	0.2954	

Cut-off date: 31-Mar-2023

EOI categories are based on MedDRA version 25.1 SMOs, sub-SMOs, SOCs, HLTs or list of PTs.

Treatment-emergent AEs include events that started on or after the first dose of IP until 42 days after the last dose of IP, as well as those SAEs made known to the investigator at any time thereafter that are suspected of being related to IP.

(a) Unadjusted Risk Ratio. CI and p-value are based on normal approximation.

(b) p-value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups calculated using the Cochran's Q test.

Program Source: /projects/bms214671/stats/market/mamds002_202305/prog/tables/rt-ae-geleoi-eb1705.sas

21MAR2024:03:39:09

Protocol: ACE-536-MDS-002

Page 13 of 32

Table 86.1
 Proportion of Subjects with Treatment-Emergent AEs in Week 1-24 - Subgroup Analysis
 Events of Interest (EOIs)
 All Study Subjects
 Safety Population

	Luspatercept N = 182		Epoetin Alfa N = 179		Luspatercept vs. Epoetin Alfa		
	N	Response n (%)	N	Response n (%)	Risk ratio (95% CI) (a)	p-value (b)	Q test (b)
TIME SINCE INITIAL DIAGNOSIS AT BASELINE							0.8611
<= 1 YEARS	103	14 (13.6)	121	8 (6.6)	2.06 (0.90, 4.71)	0.0880	
> 1 TO 2 YEARS	26	3 (11.5)	21	1 (4.8)	2.42 (0.27, 21.63)	0.4281	
> 2 TO 5 YEARS	31	4 (12.9)	22	2 (9.1)	1.42 (0.28, 7.08)	0.6693	
> 5 YEARS	22	1 (4.5)	15	1 (6.7)	0.68 (0.05, 10.07)	0.7804	

Cut-off date: 31-Mar-2023

EOI categories are based on MedDRA version 25.1 SMOs, sub-SMOs, SOCs, HLTs or list of PTs.

Treatment-emergent AEs include events that started on or after the first dose of IP until 42 days after the last dose of IP, as well as those SAEs made known to the investigator at any time thereafter that are suspected of being related to IP.

(a) Unadjusted Risk Ratio. CI and p-value are based on normal approximation.

(b) p-value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups calculated using the Cochran's Q test.

Program Source: /projects/bms214671/stats/market/mamds002_202305/prog/tables/rt-ae-geleoi-ebr1705.sas

21MAR2024:03:39:09

Protocol: ACE-536-MDS-002

Page 14 of 32

Table 86.1
 Proportion of Subjects with Treatment-Emergent AEs in Week 1-24 - Subgroup Analysis
 Events of Interest (EOIs)
 All Study Subjects
 Safety Population

	Luspatercept N = 182		Epoetin Alfa N = 179		Luspatercept vs. Epoetin Alfa		
	N	Response n (%)	N	Response n (%)	Risk ratio (95% CI) (a)	p-value (b)	Q test (b)
ECOG PERFORMANCE STATUS AT BASELINE							0.8832
0 OR 1	178	21 (11.8)	161	10 (6.2)	1.90 (0.92, 3.91)	0.0817	
2	4	1 (25.0)	18	2 (11.1)	2.25 (0.26, 19.16)	0.4581	
BASELINE IPSS-R RISK							N.D.
VERY LOW	16	0	17	1 (5.9)	0.00 (N.D., N.D.)	N.D.	
LOW	130	14 (10.8)	131	11 (8.4)	1.28 (0.60, 2.72)	0.5164	
INTERMEDIATE	34	7 (20.6)	29	0	N.D. (N.D., N.D.)	N.D.	

Cut-off date: 31-Mar-2023

EOI categories are based on MedDRA version 25.1 SMOs, sub-SMOs, SOCs, HLTs or list of PTs.

Treatment-emergent AEs include events that started on or after the first dose of IP until 42 days after the last dose of IP, as well as those SAEs made known to the investigator at any time thereafter that are suspected of being related to IP.

(a) Unadjusted Risk Ratio. CI and p-value are based on normal approximation.

(b) p-value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups calculated using the Cochran's Q test.

Program Source: /projects/bms214671/stats/market/mamds002_202305/prog/tables/rt-ae-geleoi-eb1705.sas

21MAR2024:03:39:09

Protocol: ACE-536-MDS-002

Page 15 of 32

Table 86.1
 Proportion of Subjects with Treatment-Emergent AEs in Week 1-24 - Subgroup Analysis
 Events of Interest (EOIs)
 All Study Subjects
 Safety Population

	Luspatercept N = 182		Epoetin Alfa N = 179		Luspatercept vs. Epoetin Alfa		
	N	Response n (%)	N	Response n (%)	Risk ratio (95% CI) (a)	p-value (b)	Q test (b)
SF3B1							0.0608
MUTATED	114	11 (9.6)	100	9 (9.0)	1.07 (0.46, 2.48)	0.8708	
NON-MUTATED	65	10 (15.4)	71	2 (2.8)	5.46 (1.24, 24.00)	0.0246	
BASELINE PLATELETS							0.7485
< 100 10 ⁹ /L	26	3 (11.5)	20	1 (5.0)	2.31 (0.26, 20.55)	0.4536	
100 TO 450 10 ⁹ /L	149	17 (11.4)	147	10 (6.8)	1.68 (0.79, 3.54)	0.1749	
> 450 10 ⁹ /L	6	2 (33.3)	12	1 (8.3)	4.00 (0.45, 35.79)	0.2150	

Cut-off date: 31-Mar-2023

EOI categories are based on MedDRA version 25.1 SMOs, sub-SMOs, SOCs, HLTs or list of PTs.

Treatment-emergent AEs include events that started on or after the first dose of IP until 42 days after the last dose of IP, as well as those SAEs made known to the investigator at any time thereafter that are suspected of being related to IP.

(a) Unadjusted Risk Ratio. CI and p-value are based on normal approximation.

(b) p-value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups calculated using the Cochran's Q test.

Program Source: /projects/bms214671/stats/market/mamds002_202305/prog/tables/rt-ae-geleoi-ebr1705.sas

21MAR2024:03:39:09

Protocol: ACE-536-MDS-002

Page 16 of 32

Table 86.1
 Proportion of Subjects with Treatment-Emergent AEs in Week 1-24 - Subgroup Analysis
 Events of Interest (EOIs)
 All Study Subjects
 Safety Population

	Luspatercept N = 182		Epoetin Alfa N = 179		Luspatercept vs. Epoetin Alfa		
	N	Response n (%)	N	Response n (%)	Risk ratio (95% CI) (a)	p-value (b)	Q test (b)
REGION							0.7571
NORTH AMERICA	14	1 (7.1)	14	1 (7.1)	1.00 (0.07, 14.45)	1.0000	
EUROPE	111	15 (13.5)	106	6 (5.7)	2.39 (0.96, 5.92)	0.0605	
ASIA	16	1 (6.3)	23	1 (4.3)	1.44 (0.10, 21.33)	0.7920	
REST OF WORLD	41	5 (12.2)	36	4 (11.1)	1.10 (0.32, 3.78)	0.8827	

Cut-off date: 31-Mar-2023

EOI categories are based on MedDRA version 25.1 SMOs, sub-SMOs, SOCs, HLTs or list of PTs.

Treatment-emergent AEs include events that started on or after the first dose of IP until 42 days after the last dose of IP, as well as those SAEs made known to the investigator at any time thereafter that are suspected of being related to IP.

(a) Unadjusted Risk Ratio. CI and p-value are based on normal approximation.

(b) p-value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups calculated using the Cochran's Q test.

Program Source: /projects/bms214671/stats/market/mamds002_202305/prog/tables/rt-ae-geleoi-ebr1705.sas

21MAR2024:03:39:09

Protocol: ACE-536-MDS-002

Page 17 of 32

Table 86.1
 Proportion of Subjects with Treatment-Emergent AEs in Week 1-24 - Subgroup Analysis
 Events of Interest (EOIs)
 All Study Subjects
 Safety Population

	Luspatercept N = 182		Epoetin Alfa N = 179		Luspatercept vs. Epoetin Alfa		
	N	Response n (%)	N	Response n (%)	Risk ratio (95% CI) (a)	p-value (b)	Q test (b)
MALIGNANCIES							
AGE CATEGORIES (YEARS)							
<= 64	27	1 (3.7)	25	1 (4.0)	N.D.	N.D.	N.D.
65-74	68	1 (1.5)	65	1 (1.5)	N.D.	N.D.	
>= 75	87	3 (3.4)	89	5 (5.6)	N.D.	N.D.	
GENDER							
MALE	109	4 (3.7)	90	4 (4.4)	N.D.	N.D.	N.D.
FEMALE	73	1 (1.4)	89	3 (3.4)	N.D.	N.D.	

Cut-off date: 31-Mar-2023

EOI categories are based on MedDRA version 25.1 SMOs, sub-SMOs, SOCs, HLTs or list of PTs.

Treatment-emergent AEs include events that started on or after the first dose of IP until 42 days after the last dose of IP, as well as those SAEs made known to the investigator at any time thereafter that are suspected of being related to IP.

(a) Unadjusted Risk Ratio. CI and p-value are based on normal approximation.

(b) p-value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups calculated using the Cochran's Q test.

Program Source: /projects/bms214671/stats/market/mamds002_202305/prog/tables/rt-ae-geleoi-ebr1705.sas

21MAR2024:03:39:09

Protocol: ACE-536-MDS-002

Page 18 of 32

Table 86.1
 Proportion of Subjects with Treatment-Emergent AEs in Week 1-24 - Subgroup Analysis
 Events of Interest (EOIs)
 All Study Subjects
 Safety Population

	Luspatercept N = 182		Epoetin Alfa N = 179		Luspatercept vs. Epoetin Alfa		
	N	Response n (%)	N	Response n (%)	Risk ratio (95% CI) (a)	p-value (b)	Q test (b)
RACE							N.D.
WHITE	146	3 (2.1)	141	6 (4.3)	N.D.	N.D.	
NON-WHITE	21	0	25	0	N.D.	N.D.	
BASELINE TRANSFUSION BURDEN							0.7090
< 4 UNITS	118	4 (3.4)	109	6 (5.5)	0.62 (0.18, 2.12)	0.4428	
>= 4 UNITS	64	1 (1.6)	70	1 (1.4)	1.09 (0.07, 17.13)	0.9491	

Cut-off date: 31-Mar-2023

EOI categories are based on MedDRA version 25.1 SMOs, sub-SMOs, SOCs, HLTs or list of PTs.

Treatment-emergent AEs include events that started on or after the first dose of IP until 42 days after the last dose of IP, as well as those SAEs made known to the investigator at any time thereafter that are suspected of being related to IP.

(a) Unadjusted Risk Ratio. CI and p-value are based on normal approximation.

(b) p-value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups calculated using the Cochran's Q test.

Program Source: /projects/bms214671/stats/market/mamds002_202305/prog/tables/rt-ae-geleoi-ebr1705.sas

21MAR2024:03:39:09

Protocol: ACE-536-MDS-002

Page 19 of 32

Table 86.1
 Proportion of Subjects with Treatment-Emergent AEs in Week 1-24 - Subgroup Analysis
 Events of Interest (EOIs)
 All Study Subjects
 Safety Population

	Luspatercept N = 182		Epoetin Alfa N = 179		Luspatercept vs. Epoetin Alfa		
	N	Response n (%)	N	Response n (%)	Risk ratio (95% CI) (a)	p-value (b)	Q test (b)
RING SIDEROBLAST STATUS							N.D.
RS+	133	2 (1.5)	128	3 (2.3)	N.D.	N.D.	
RS-	49	3 (6.1)	50	4 (8.0)	N.D.	N.D.	

Cut-off date: 31-Mar-2023

EOI categories are based on MedDRA version 25.1 SMOs, sub-SMOs, SCCs, HLTs or list of PTs.

Treatment-emergent AEs include events that started on or after the first dose of IP until 42 days after the last dose of IP, as well as those SAEs made known to the investigator at any time thereafter that are suspected of being related to IP.

(a) Unadjusted Risk Ratio. CI and p-value are based on normal approximation.

(b) p-value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups calculated using the Cochran's Q test.

Program Source: /projects/bms214671/stats/market/mamds002_202305/prog/tables/rt-ae-geleoi-ebr1705.sas

21MAR2024:03:39:09

Protocol: ACE-536-MDS-002

Page 20 of 32

Table 86.1
 Proportion of Subjects with Treatment-Emergent AEs in Week 1-24 - Subgroup Analysis
 Events of Interest (EOIs)
 All Study Subjects
 Safety Population

	Luspatercept N = 182		Epoetin Alfa N = 179		Luspatercept vs. Epoetin Alfa		
	N	Response n (%)	N	Response n (%)	Risk ratio (95% CI) (a)	p-value (b)	Q test (b)
BASELINE SERUM EPO							N.D.
<= 200 U/L	145	5 (3.4)	143	7 (4.9)	0.70 (0.23, 2.17)	0.5413	
> 200 U/L	37	0	36	0	N.D. (N.D., N.D.)	N.D.	
MDS WHO CLASSIFICATION AT BASELINE							N.D.
MDS-MLD	50	2 (4.0)	47	3 (6.4)	N.D.	N.D.	
MDS-RS-MLD	127	1 (0.8)	116	3 (2.6)	N.D.	N.D.	

Cut-off date: 31-Mar-2023

EOI categories are based on MedDRA version 25.1 SMOs, sub-SMOs, SOCs, HLTs or list of PTs.

Treatment-emergent AEs include events that started on or after the first dose of IP until 42 days after the last dose of IP, as well as those SAEs made known to the investigator at any time thereafter that are suspected of being related to IP.

(a) Unadjusted Risk Ratio. CI and p-value are based on normal approximation.

(b) p-value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups calculated using the Cochran's Q test.

Program Source: /projects/bms214671/stats/market/mamds002_202305/prog/tables/rt-ae-geleoi-ebr1705.sas

21MAR2024:03:39:09

Protocol: ACE-536-MDS-002

Page 21 of 32

Table 86.1
 Proportion of Subjects with Treatment-Emergent AEs in Week 1-24 - Subgroup Analysis
 Events of Interest (EOIs)
 All Study Subjects
 Safety Population

	Luspatercept N = 182		Epoetin Alfa N = 179		Luspatercept vs. Epoetin Alfa		
	N	Response n (%)	N	Response n (%)	Risk ratio (95% CI) (a)	p-value (b)	Q test (b)
TIME SINCE INITIAL DIAGNOSIS AT BASELINE							N.D.
<= 1 YEARS	103	2 (1.9)	121	5 (4.1)	N.D.	N.D.	
> 1 TO 2 YEARS	26	0	21	0	N.D.	N.D.	
> 2 TO 5 YEARS	31	2 (6.5)	22	2 (9.1)	N.D.	N.D.	
> 5 YEARS	22	1 (4.5)	15	0	N.D.	N.D.	

Cut-off date: 31-Mar-2023

EOI categories are based on MedDRA version 25.1 SMOs, sub-SMOs, SOCs, HLTs or list of PTs.

Treatment-emergent AEs include events that started on or after the first dose of IP until 42 days after the last dose of IP, as well as those SAEs made known to the investigator at any time thereafter that are suspected of being related to IP.

(a) Unadjusted Risk Ratio. CI and p-value are based on normal approximation.

(b) p-value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups calculated using the Cochran's Q test.

Program Source: /projects/bms214671/stats/market/mamds002_202305/prog/tables/rt-ae-geleoi-ebr1705.sas

21MAR2024:03:39:09

Protocol: ACE-536-MDS-002

Page 22 of 32

Table 86.1
 Proportion of Subjects with Treatment-Emergent AEs in Week 1-24 - Subgroup Analysis
 Events of Interest (EOIs)
 All Study Subjects
 Safety Population

	Luspatercept N = 182		Epoetin Alfa N = 179		Luspatercept vs. Epoetin Alfa		
	N	Response n (%)	N	Response n (%)	Risk ratio (95% CI) (a)	p-value (b)	Q test (b)
ECOG PERFORMANCE STATUS AT BASELINE							0.1654
0 OR 1	178	4 (2.2)	161	6 (3.7)	0.60 (0.17, 2.10)	0.4266	
2	4	1 (25.0)	18	1 (5.6)	4.50 (0.35, 57.71)	0.2479	
BASELINE IPSS-R RISK							N.D.
VERY LOW	16	0	17	2 (11.8)	N.D.	N.D.	
LOW	130	5 (3.8)	131	3 (2.3)	N.D.	N.D.	
INTERMEDIATE	34	0	29	2 (6.9)	N.D.	N.D.	

Cut-off date: 31-Mar-2023

EOI categories are based on MedDRA version 25.1 SMOs, sub-SMOs, SOCs, HLTs or list of PTs.

Treatment-emergent AEs include events that started on or after the first dose of IP until 42 days after the last dose of IP, as well as those SAEs made known to the investigator at any time thereafter that are suspected of being related to IP.

(a) Unadjusted Risk Ratio. CI and p-value are based on normal approximation.

(b) p-value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups calculated using the Cochran's Q test.

Program Source: /projects/bms214671/stats/market/mamds002_202305/prog/tables/rt-ae-gelei-ebr1705.sas

21MAR2024:03:39:09

Protocol: ACE-536-MDS-002

Page 23 of 32

Table 86.1
 Proportion of Subjects with Treatment-Emergent AEs in Week 1-24 - Subgroup Analysis
 Events of Interest (EOIs)
 All Study Subjects
 Safety Population

	Luspatercept N = 182		Epoetin Alfa N = 179		Luspatercept vs. Epoetin Alfa		
	N	Response n (%)	N	Response n (%)	Risk ratio (95% CI) (a)	p-value (b)	Q test (b)
SF3B1							N.D.
MUTATED	114	2 (1.8)	100	3 (3.0)	N.D.	N.D.	
NON-MUTATED	65	3 (4.6)	71	4 (5.6)	N.D.	N.D.	
BASELINE PLATELETS							N.D.
< 100 10 ⁹ /L	26	0	20	2 (10.0)	0.00 (N.D., N.D.)	N.D.	
100 TO 450 10 ⁹ /L	149	5 (3.4)	147	5 (3.4)	0.99 (0.29, 3.34)	0.9827	
> 450 10 ⁹ /L	6	0	12	0	N.D. (N.D., N.D.)	N.D.	

Cut-off date: 31-Mar-2023

EOI categories are based on MedDRA version 25.1 SMOs, sub-SMOs, SCCs, HLTs or list of PTs.

Treatment-emergent AEs include events that started on or after the first dose of IP until 42 days after the last dose of IP, as well as those SAEs made known to the investigator at any time thereafter that are suspected of being related to IP.

(a) Unadjusted Risk Ratio. CI and p-value are based on normal approximation.

(b) p-value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups calculated using the Cochran's Q test.

Program Source: /projects/bms214671/stats/market/mamds002_202305/prog/tables/rt-ae-geleoi-eb1705.sas

21MAR2024:03:39:09

Protocol: ACE-536-MDS-002

Page 24 of 32

Table 86.1
 Proportion of Subjects with Treatment-Emergent AEs in Week 1-24 - Subgroup Analysis
 Events of Interest (EOIs)
 All Study Subjects
 Safety Population

	Luspatercept N = 182		Epoetin Alfa N = 179		Luspatercept vs. Epoetin Alfa		
	N	Response n (%)	N	Response n (%)	Risk ratio (95% CI) (a)	p-value (b)	Q test (b)
REGION							N.D.
NORTH AMERICA	14	0	14	0	N.D.	N.D.	
EUROPE	111	4 (3.6)	106	5 (4.7)	N.D.	N.D.	
ASIA	16	0	23	0	N.D.	N.D.	
REST OF WORLD	41	1 (2.4)	36	2 (5.6)	N.D.	N.D.	

Cut-off date: 31-Mar-2023

EOI categories are based on MedDRA version 25.1 SMOs, sub-SMOs, SOCs, HLTs or list of PTs.

Treatment-emergent AEs include events that started on or after the first dose of IP until 42 days after the last dose of IP, as well as those SAEs made known to the investigator at any time thereafter that are suspected of being related to IP.

(a) Unadjusted Risk Ratio. CI and p-value are based on normal approximation.

(b) p-value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups calculated using the Cochran's Q test.

Program Source: /projects/bms214671/stats/market/mamds002_202305/prog/tables/rt-ae-geleoi-ebr1705.sas

21MAR2024:03:39:09

Protocol: ACE-536-MDS-002

Page 25 of 32

Table 86.1
 Proportion of Subjects with Treatment-Emergent AEs in Week 1-24 - Subgroup Analysis
 Events of Interest (EOIs)
 All Study Subjects
 Safety Population

	Luspatercept N = 182		Epoetin Alfa N = 179		Luspatercept vs. Epoetin Alfa		
	N	Response n (%)	N	Response n (%)	Risk ratio (95% CI) (a)	p-value (b)	Q test (b)
KIDNEY TOXICITY							
AGE CATEGORIES (YEARS)							
<= 64	27	0	25	2 (8.0)	0.00 (N.D., N.D.)	N.D.	N.D.
65-74	68	3 (4.4)	65	0	N.D. (N.D., N.D.)	N.D.	
>= 75	87	7 (8.0)	89	3 (3.4)	2.39 (0.64, 8.93)	0.1964	
GENDER							
MALE	109	7 (6.4)	90	4 (4.4)	1.44 (0.44, 4.78)	0.5465	0.4738
FEMALE	73	3 (4.1)	89	1 (1.1)	3.66 (0.39, 34.42)	0.2569	

Cut-off date: 31-Mar-2023

EOI categories are based on MedDRA version 25.1 SMOs, sub-SMOs, SOCs, HLTs or list of PTs.

Treatment-emergent AEs include events that started on or after the first dose of IP until 42 days after the last dose of IP, as well as those SAEs made known to the investigator at any time thereafter that are suspected of being related to IP.

(a) Unadjusted Risk Ratio. CI and p-value are based on normal approximation.

(b) p-value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups calculated using the Cochran's Q test.

Program Source: /projects/bms214671/stats/market/mamds002_202305/prog/tables/rt-ae-geleoi-ebr1705.sas

21MAR2024:03:39:09

Protocol: ACE-536-MDS-002

Page 26 of 32

Table 86.1
 Proportion of Subjects with Treatment-Emergent AEs in Week 1-24 - Subgroup Analysis
 Events of Interest (EOIs)
 All Study Subjects
 Safety Population

	Luspatercept N = 182		Epoetin Alfa N = 179		Luspatercept vs. Epoetin Alfa		
	N	Response n (%)	N	Response n (%)	Risk ratio (95% CI) (a)	p-value (b)	Q test (b)
RACE							N.D.
WHITE	146	8 (5.5)	141	4 (2.8)	1.93 (0.59, 6.27)	0.2733	
NON-WHITE	21	0	25	1 (4.0)	0.00 (N.D., N.D.)	N.D.	
BASELINE TRANSFUSION BURDEN							0.9005
< 4 UNITS	118	8 (6.8)	109	4 (3.7)	1.85 (0.57, 5.96)	0.3045	
>= 4 UNITS	64	2 (3.1)	70	1 (1.4)	2.19 (0.20, 23.55)	0.5185	

Cut-off date: 31-Mar-2023

EOI categories are based on MedDRA version 25.1 SMOs, sub-SMOs, SOCs, HLTs or list of PTs.

Treatment-emergent AEs include events that started on or after the first dose of IP until 42 days after the last dose of IP, as well as those SAEs made known to the investigator at any time thereafter that are suspected of being related to IP.

(a) Unadjusted Risk Ratio. CI and p-value are based on normal approximation.

(b) p-value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups calculated using the Cochran's Q test.

Program Source: /projects/bms214671/stats/market/mamds002_202305/prog/tables/rt-ae-gelei-ebr1705.sas

21MAR2024:03:39:09

Protocol: ACE-536-MDS-002

Page 27 of 32

Table 86.1
 Proportion of Subjects with Treatment-Emergent AEs in Week 1-24 - Subgroup Analysis
 Events of Interest (EOIs)
 All Study Subjects
 Safety Population

	Luspatercept N = 182		Epoetin Alfa N = 179		Luspatercept vs. Epoetin Alfa		
	N	Response n (%)	N	Response n (%)	Risk ratio (95% CI) (a)	p-value (b)	Q test (b)
RING SIDEROBLAST STATUS							N.D.
RS+	133	6 (4.5)	128	0	N.D.	N.D.	
RS-	49	4 (8.2)	50	5 (10.0)	N.D.	N.D.	

Cut-off date: 31-Mar-2023

EOI categories are based on MedDRA version 25.1 SMOs, sub-SMOs, SCCs, HLTs or list of PTs.

Treatment-emergent AEs include events that started on or after the first dose of IP until 42 days after the last dose of IP, as well as those SAEs made known to the investigator at any time thereafter that are suspected of being related to IP.

(a) Unadjusted Risk Ratio. CI and p-value are based on normal approximation.

(b) p-value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups calculated using the Cochran's Q test.

Program Source: /projects/bms214671/stats/market/mamds002_202305/prog/tables/rt-ae-geleoi-ebr1705.sas

21MAR2024:03:39:09

Protocol: ACE-536-MDS-002

Page 28 of 32

Table 86.1
 Proportion of Subjects with Treatment-Emergent AEs in Week 1-24 - Subgroup Analysis
 Events of Interest (EOIs)
 All Study Subjects
 Safety Population

	Luspatercept N = 182		Epoetin Alfa N = 179		Luspatercept vs. Epoetin Alfa		
	N	Response n (%)	N	Response n (%)	Risk ratio (95% CI) (a)	p-value (b)	Q test (b)
BASELINE SERUM EPO							0.5861
<= 200 U/L	145	9 (6.2)	143	4 (2.8)	2.22 (0.70, 7.04)	0.1762	
> 200 U/L	37	1 (2.7)	36	1 (2.8)	0.97 (0.06, 14.97)	0.9843	
MDS WHO CLASSIFICATION AT BASELINE							N.D.
MDS-MLD	50	3 (6.0)	47	5 (10.6)	N.D.	N.D.	
MDS-RS-MLD	127	6 (4.7)	116	0	N.D.	N.D.	

Cut-off date: 31-Mar-2023

EOI categories are based on MedDRA version 25.1 SMOs, sub-SMOs, SOCs, HLTs or list of PTs.

Treatment-emergent AEs include events that started on or after the first dose of IP until 42 days after the last dose of IP, as well as those SAEs made known to the investigator at any time thereafter that are suspected of being related to IP.

(a) Unadjusted Risk Ratio. CI and p-value are based on normal approximation.

(b) p-value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups calculated using the Cochran's Q test.

Program Source: /projects/bms214671/stats/market/mamds002_202305/prog/tables/rt-ae-geleoi-ebr1705.sas

21MAR2024:03:39:09

Protocol: ACE-536-MDS-002

Page 29 of 32

Table 86.1
 Proportion of Subjects with Treatment-Emergent AEs in Week 1-24 - Subgroup Analysis
 Events of Interest (EOIs)
 All Study Subjects
 Safety Population

	Luspatercept N = 182		Epoetin Alfa N = 179		Luspatercept vs. Epoetin Alfa		
	N	Response n (%)	N	Response n (%)	Risk ratio (95% CI) (a)	p-value (b)	Q test (b)
TIME SINCE INITIAL DIAGNOSIS AT BASELINE							N.D.
<= 1 YEARS	103	6 (5.8)	121	3 (2.5)	N.D.	N.D.	
> 1 TO 2 YEARS	26	0	21	0	N.D.	N.D.	
> 2 TO 5 YEARS	31	3 (9.7)	22	0	N.D.	N.D.	
> 5 YEARS	22	1 (4.5)	15	2 (13.3)	N.D.	N.D.	

Cut-off date: 31-Mar-2023

EOI categories are based on MedDRA version 25.1 SMOs, sub-SMOs, SOCs, HLTs or list of PTs.

Treatment-emergent AEs include events that started on or after the first dose of IP until 42 days after the last dose of IP, as well as those SAEs made known to the investigator at any time thereafter that are suspected of being related to IP.

(a) Unadjusted Risk Ratio. CI and p-value are based on normal approximation.

(b) p-value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups calculated using the Cochran's Q test.

Program Source: /projects/bms214671/stats/market/mamds002_202305/prog/tables/rt-ae-geleoi-ebr1705.sas

21MAR2024:03:39:09

Protocol: ACE-536-MDS-002

Page 30 of 32

Table 86.1
 Proportion of Subjects with Treatment-Emergent AEs in Week 1-24 - Subgroup Analysis
 Events of Interest (EOIs)
 All Study Subjects
 Safety Population

	Luspatercept N = 182		Epoetin Alfa N = 179		Luspatercept vs. Epoetin Alfa		
	N	Response n (%)	N	Response n (%)	Risk ratio (95% CI) (a)	p-value (b)	Q test (b)
ECOG PERFORMANCE STATUS AT BASELINE							N.D.
0 OR 1	178	10 (5.6)	161	3 (1.9)	3.01 (0.84, 10.76)	0.0892	
2	4	0	18	2 (11.1)	0.00 (N.D., N.D.)	N.D.	
BASELINE IPSS-R RISK							N.D.
VERY LOW	16	0	17	1 (5.9)	0.00 (N.D., N.D.)	N.D.	
LOW	130	10 (7.7)	131	2 (1.5)	5.04 (1.13, 22.55)	0.0344	
INTERMEDIATE	34	0	29	2 (6.9)	0.00 (N.D., N.D.)	N.D.	

Cut-off date: 31-Mar-2023

EOI categories are based on MedDRA version 25.1 SMOs, sub-SMOs, SOCs, HLTs or list of PTs.

Treatment-emergent AEs include events that started on or after the first dose of IP until 42 days after the last dose of IP, as well as those SAEs made known to the investigator at any time thereafter that are suspected of being related to IP.

(a) Unadjusted Risk Ratio. CI and p-value are based on normal approximation.

(b) p-value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups calculated using the Cochran's Q test.

Program Source: /projects/bms214671/stats/market/mamds002_202305/prog/tables/rt-ae-gelei-ebr1705.sas

21MAR2024:03:39:09

Protocol: ACE-536-MDS-002

Page 31 of 32

Table 86.1
 Proportion of Subjects with Treatment-Emergent AEs in Week 1-24 - Subgroup Analysis
 Events of Interest (EOIs)
 All Study Subjects
 Safety Population

	Luspatercept N = 182		Epoetin Alfa N = 179		Luspatercept vs. Epoetin Alfa		
	N	Response n (%)	N	Response n (%)	Risk ratio (95% CI) (a)	p-value (b)	Q test (b)
SF3B1							N.D.
MUTATED	114	6 (5.3)	100	1 (1.0)	N.D.	N.D.	
NON-MUTATED	65	4 (6.2)	71	4 (5.6)	N.D.	N.D.	
BASELINE PLATELETS							0.1327
< 100 10 ⁹ /L	26	1 (3.8)	20	2 (10.0)	0.38 (0.04, 3.95)	0.4213	
100 TO 450 10 ⁹ /L	149	9 (6.0)	147	3 (2.0)	2.96 (0.82, 10.72)	0.0983	
> 450 10 ⁹ /L	6	0	12	0	N.D. (N.D., N.D.)	N.D.	

Cut-off date: 31-Mar-2023

EOI categories are based on MedDRA version 25.1 SMOs, sub-SMOs, SOCs, HLTs or list of PTs.

Treatment-emergent AEs include events that started on or after the first dose of IP until 42 days after the last dose of IP, as well as those SAEs made known to the investigator at any time thereafter that are suspected of being related to IP.

(a) Unadjusted Risk Ratio. CI and p-value are based on normal approximation.

(b) p-value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups calculated using the Cochran's Q test.

Program Source: /projects/bms214671/stats/market/mamds002_202305/prog/tables/rt-ae-geleoi-ebr1705.sas

21MAR2024:03:39:09

Protocol: ACE-536-MDS-002

Page 32 of 32

Table 86.1
 Proportion of Subjects with Treatment-Emergent AEs in Week 1-24 - Subgroup Analysis
 Events of Interest (EOIs)
 All Study Subjects
 Safety Population

	Luspatercept N = 182		Epoetin Alfa N = 179		Luspatercept vs. Epoetin Alfa		
	N	Response n (%)	N	Response n (%)	Risk ratio (95% CI) (a)	p-value (b)	Q test (b)
REGION							N.D.
NORTH AMERICA	14	0	14	0	N.D. (N.D., N.D.)	N.D.	
EUROPE	111	8 (7.2)	106	4 (3.8)	1.91 (0.59, 6.16)	0.2785	
ASIA	16	0	23	1 (4.3)	0.00 (N.D., N.D.)	N.D.	
REST OF WORLD	41	2 (4.9)	36	0	N.D. (N.D., N.D.)	N.D.	

Cut-off date: 31-Mar-2023

EOI categories are based on MedDRA version 25.1 SMOs, sub-SMOs, SOCs, HLTs or list of PTs.

Treatment-emergent AEs include events that started on or after the first dose of IP until 42 days after the last dose of IP, as well as those SAEs made known to the investigator at any time thereafter that are suspected of being related to IP.

(a) Unadjusted Risk Ratio. CI and p-value are based on normal approximation.

(b) p-value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups calculated using the Cochran's Q test.

Program Source: /projects/bms214671/stats/market/mamds002_202305/prog/tables/rt-ae-geleoi-ebr1705.sas

21MAR2024:03:39:09

Protocol: ACE-536-MDS-002

Page 1 of 8

Table 86.2
 Proportion of Subjects with Treatment-Emergent AEs in Week 1-24 - Subgroup Analysis
 Severe (NCI-CTCAE Grade >=3) Events of Interest (EOIs)
 All Study Subjects
 Safety Population

	Luspatercept N = 182		Epoetin Alfa N = 179		Luspatercept vs. Epoetin Alfa		
	N	Response n (%)	N	Response n (%)	Risk ratio (95% CI) (a)	p-value (b)	Q test (b)
HYPERTENSION							
AGE CATEGORIES (YEARS)							0.3797
<= 64	27	1 (3.7)	25	0	N.D. (N.D., N.D.)	N.D.	
65-74	68	7 (10.3)	65	2 (3.1)	3.35 (0.72, 15.52)	0.1229	
>= 75	87	7 (8.0)	89	5 (5.6)	1.43 (0.47, 4.34)	0.5255	
GENDER							
MALE	109	11 (10.1)	90	5 (5.6)	1.82 (0.66, 5.04)	0.2512	0.7680
FEMALE	73	4 (5.5)	89	2 (2.2)	2.44 (0.46, 12.94)	0.2952	

Cut-off date: 31-Mar-2023

EOI categories are based on MedDRA version 25.1 SMOs, sub-SMOs, SOCs, HLTs or list of PTs.

Treatment-emergent AEs include events that started on or after the first dose of IP until 42 days after the last dose of IP, as well as those SAEs made known to the investigator at any time thereafter that are suspected of being related to IP.

(a) Unadjusted Risk Ratio. CI and p-value are based on normal approximation.

(b) p-value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups calculated using the Cochran's Q test.

Program Source: /projects/bms214671/stats/market/mamds002_202305/prog/tables/rt-ae-gelei-ebr1705.sas

21MAR2024:03:39:11

Protocol: ACE-536-MDS-002

Page 2 of 8

Table 86.2
 Proportion of Subjects with Treatment-Emergent AEs in Week 1-24 - Subgroup Analysis
 Severe (NCI-CTCAE Grade >=3) Events of Interest (EOIs)
 All Study Subjects
 Safety Population

	Luspatercept N = 182		Epoetin Alfa N = 179		Luspatercept vs. Epoetin Alfa		
	N	Response n (%)	N	Response n (%)	Risk ratio (95% CI) (a)	p-value (b)	Q test (b)
RACE							N.D.
WHITE	146	13 (8.9)	141	7 (5.0)	1.79 (0.74, 4.36)	0.1979	
NON-WHITE	21	2 (9.5)	25	0	N.D. (N.D., N.D.)	N.D.	
BASELINE TRANSFUSION BURDEN							0.6879
< 4 UNITS	118	10 (8.5)	109	5 (4.6)	1.85 (0.65, 5.23)	0.2480	
>= 4 UNITS	64	5 (7.8)	70	2 (2.9)	2.73 (0.55, 13.60)	0.2191	

Cut-off date: 31-Mar-2023

EOI categories are based on MedDRA version 25.1 SMOs, sub-SMOs, SOCs, HLTs or list of PTs.

Treatment-emergent AEs include events that started on or after the first dose of IP until 42 days after the last dose of IP, as well as those SAEs made known to the investigator at any time thereafter that are suspected of being related to IP.

(a) Unadjusted Risk Ratio. CI and p-value are based on normal approximation.

(b) p-value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups calculated using the Cochran's Q test.

Program Source: /projects/bms214671/stats/market/mamds002_202305/prog/tables/rt-ae-geleoi-ebr1705.sas

21MAR2024:03:39:11

Protocol: ACE-536-MDS-002

Page 3 of 8

Table 86.2
 Proportion of Subjects with Treatment-Emergent AEs in Week 1-24 - Subgroup Analysis
 Severe (NCI-CTCAE Grade >=3) Events of Interest (EOIs)
 All Study Subjects
 Safety Population

	Luspatercept N = 182		Epoetin Alfa N = 179		Luspatercept vs. Epoetin Alfa		
	N	Response n (%)	N	Response n (%)	Risk ratio (95% CI) (a)	p-value (b)	Q test (b)
RING SIDEROBLAST STATUS							0.7074
RS+	133	12 (9.0)	128	6 (4.7)	1.92 (0.74, 4.97)	0.1765	
RS-	49	3 (6.1)	50	1 (2.0)	3.06 (0.33, 28.43)	0.3251	

Cut-off date: 31-Mar-2023

EOI categories are based on MedDRA version 25.1 SMOs, sub-SMOs, SCCs, HLTs or list of PTs.

Treatment-emergent AEs include events that started on or after the first dose of IP until 42 days after the last dose of IP, as well as those SAEs made known to the investigator at any time thereafter that are suspected of being related to IP.

(a) Unadjusted Risk Ratio. CI and p-value are based on normal approximation.

(b) p-value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups calculated using the Cochran's Q test.

Program Source: /projects/bms214671/stats/market/mamds002_202305/prog/tables/rt-ae-geleoi-ebr1705.sas

21MAR2024:03:39:11

Protocol: ACE-536-MDS-002

Page 4 of 8

Table 86.2
 Proportion of Subjects with Treatment-Emergent AEs in Week 1-24 - Subgroup Analysis
 Severe (NCI-CTCAE Grade >=3) Events of Interest (EOIs)
 All Study Subjects
 Safety Population

	Luspatercept N = 182		Epoetin Alfa N = 179		Luspatercept vs. Epoetin Alfa		
	N	Response n (%)	N	Response n (%)	Risk ratio (95% CI) (a)	p-value (b)	Q test (b)
BASELINE SERUM EPO							N.D.
<= 200 U/L	145	13 (9.0)	143	7 (4.9)	1.83 (0.75, 4.46)	0.1823	
> 200 U/L	37	2 (5.4)	36	0	N.D. (N.D., N.D.)	N.D.	
MDS WHO CLASSIFICATION AT BASELINE							0.6738
MDS-MLD	50	3 (6.0)	47	1 (2.1)	2.82 (0.30, 26.17)	0.3617	
MDS-RS-MLD	127	11 (8.7)	116	6 (5.2)	1.67 (0.64, 4.38)	0.2937	

Cut-off date: 31-Mar-2023

EOI categories are based on MedDRA version 25.1 SMOs, sub-SMOs, SOCs, HLTs or list of PTs.

Treatment-emergent AEs include events that started on or after the first dose of IP until 42 days after the last dose of IP, as well as those SAEs made known to the investigator at any time thereafter that are suspected of being related to IP.

(a) Unadjusted Risk Ratio. CI and p-value are based on normal approximation.

(b) p-value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups calculated using the Cochran's Q test.

Program Source: /projects/bms214671/stats/market/mamds002_202305/prog/tables/rt-ae-geleoi-ebr1705.sas

21MAR2024:03:39:11

Protocol: ACE-536-MDS-002

Page 5 of 8

Table 86.2
 Proportion of Subjects with Treatment-Emergent AEs in Week 1-24 - Subgroup Analysis
 Severe (NCI-CTCAE Grade >=3) Events of Interest (EOIs)
 All Study Subjects
 Safety Population

	Luspatercept N = 182		Epoetin Alfa N = 179		Luspatercept vs. Epoetin Alfa		
	N	Response n (%)	N	Response n (%)	Risk ratio (95% CI) (a)	p-value (b)	Q test (b)
TIME SINCE INITIAL DIAGNOSIS AT BASELINE							0.7343
<= 1 YEARS	103	8 (7.8)	121	4 (3.3)	2.35 (0.73, 7.58)	0.1528	
> 1 TO 2 YEARS	26	3 (11.5)	21	1 (4.8)	2.42 (0.27, 21.63)	0.4281	
> 2 TO 5 YEARS	31	3 (9.7)	22	2 (9.1)	1.06 (0.19, 5.85)	0.9427	
> 5 YEARS	22	1 (4.5)	15	0	N.D. (N.D., N.D.)	N.D.	

Cut-off date: 31-Mar-2023

EOI categories are based on MedDRA version 25.1 SMOs, sub-SMOs, SOCs, HLTs or list of PTs.

Treatment-emergent AEs include events that started on or after the first dose of IP until 42 days after the last dose of IP, as well as those SAEs made known to the investigator at any time thereafter that are suspected of being related to IP.

(a) Unadjusted Risk Ratio. CI and p-value are based on normal approximation.

(b) p-value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups calculated using the Cochran's Q test.

Program Source: /projects/bms214671/stats/market/mamds002_202305/prog/tables/rt-ae-geleoi-ebr1705.sas

21MAR2024:03:39:11

Protocol: ACE-536-MDS-002

Page 6 of 8

Table 86.2
 Proportion of Subjects with Treatment-Emergent AEs in Week 1-24 - Subgroup Analysis
 Severe (NCI-CTCAE Grade >=3) Events of Interest (EOIs)
 All Study Subjects
 Safety Population

	Luspatercept N = 182		Epoetin Alfa N = 179		Luspatercept vs. Epoetin Alfa		
	N	Response n (%)	N	Response n (%)	Risk ratio (95% CI) (a)	p-value (b)	Q test (b)
ECOG PERFORMANCE STATUS AT BASELINE							0.9218
0 OR 1	178	14 (7.9)	161	5 (3.1)	2.53 (0.93, 6.87)	0.0682	
2	4	1 (25.0)	18	2 (11.1)	2.25 (0.26, 19.16)	0.4581	
BASELINE IPSS-R RISK							N.D.
VERY LOW	16	0	17	1 (5.9)	0.00 (N.D., N.D.)	N.D.	
LOW	130	10 (7.7)	131	6 (4.6)	1.68 (0.63, 4.49)	0.3010	
INTERMEDIATE	34	4 (11.8)	29	0	N.D. (N.D., N.D.)	N.D.	

Cut-off date: 31-Mar-2023

EOI categories are based on MedDRA version 25.1 SMOs, sub-SMOs, SOCs, HLTs or list of PTs.

Treatment-emergent AEs include events that started on or after the first dose of IP until 42 days after the last dose of IP, as well as those SAEs made known to the investigator at any time thereafter that are suspected of being related to IP.

(a) Unadjusted Risk Ratio. CI and p-value are based on normal approximation.

(b) p-value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups calculated using the Cochran's Q test.

Program Source: /projects/bms214671/stats/market/mamds002_202305/prog/tables/rt-ae-geleoi-ebr1705.sas

21MAR2024:03:39:11

Protocol: ACE-536-MDS-002

Page 7 of 8

Table 86.2
 Proportion of Subjects with Treatment-Emergent AEs in Week 1-24 - Subgroup Analysis
 Severe (NCI-CTCAE Grade >=3) Events of Interest (EOIs)
 All Study Subjects
 Safety Population

	Luspatercept N = 182		Epoetin Alfa N = 179		Luspatercept vs. Epoetin Alfa		
	N	Response n (%)	N	Response n (%)	Risk ratio (95% CI) (a)	p-value (b)	Q test (b)
SF3B1							0.0996
MUTATED	114	7 (6.1)	100	5 (5.0)	1.23 (0.40, 3.75)	0.7182	
NON-MUTATED	65	8 (12.3)	71	1 (1.4)	8.74 (1.12, 67.98)	0.0384	
BASELINE PLATELETS							0.8999
< 100 10 ⁹ /L	26	2 (7.7)	20	1 (5.0)	1.54 (0.15, 15.79)	0.7169	
100 TO 450 10 ⁹ /L	149	11 (7.4)	147	6 (4.1)	1.81 (0.69, 4.76)	0.2303	
> 450 10 ⁹ /L	6	2 (33.3)	12	0	N.D. (N.D., N.D.)	N.D.	

Cut-off date: 31-Mar-2023

EOI categories are based on MedDRA version 25.1 SMOs, sub-SMOs, SOCs, HLTs or list of PTs.

Treatment-emergent AEs include events that started on or after the first dose of IP until 42 days after the last dose of IP, as well as those SAEs made known to the investigator at any time thereafter that are suspected of being related to IP.

(a) Unadjusted Risk Ratio. CI and p-value are based on normal approximation.

(b) p-value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups calculated using the Cochran's Q test.

Program Source: /projects/bms214671/stats/market/mamds002_202305/prog/tables/rt-ae-geleoi-ebr1705.sas

21MAR2024:03:39:11

Protocol: ACE-536-MDS-002

Page 8 of 8

Table 86.2
 Proportion of Subjects with Treatment-Emergent AEs in Week 1-24 - Subgroup Analysis
 Severe (NCI-CTCAE Grade >=3) Events of Interest (EOIs)
 All Study Subjects
 Safety Population

	Luspatercept N = 182		Epoetin Alfa N = 179		Luspatercept vs. Epoetin Alfa		
	N	Response n (%)	N	Response n (%)	Risk ratio (95% CI) (a)	p-value (b)	Q test (b)
REGION							0.4055
NORTH AMERICA	14	1 (7.1)	14	1 (7.1)	1.00 (0.07, 14.45)	1.0000	
EUROPE	111	10 (9.0)	106	3 (2.8)	3.18 (0.90, 11.25)	0.0722	
ASIA	16	1 (6.3)	23	0	N.D. (N.D., N.D.)	N.D.	
REST OF WORLD	41	3 (7.3)	36	3 (8.3)	0.88 (0.19, 4.08)	0.8682	

Cut-off date: 31-Mar-2023

EOI categories are based on MedDRA version 25.1 SMOs, sub-SMOs, SOCs, HLTs or list of PTs.

Treatment-emergent AEs include events that started on or after the first dose of IP until 42 days after the last dose of IP, as well as those SAEs made known to the investigator at any time thereafter that are suspected of being related to IP.

(a) Unadjusted Risk Ratio. CI and p-value are based on normal approximation.

(b) p-value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups calculated using the Cochran's Q test.

Program Source: /projects/bms214671/stats/market/mamds002_202305/prog/tables/rt-ae-geleoi-ebr1705.sas

21MAR2024:03:39:11

Protocol: ACE-536-MDS-002

Page 1 of 1

Table 84.1
Time to Progression to Acute Myeloid Leukemia (AML)
All Study Subjects - New Cutoff
Safety Population

	Luspatercept N = 182			Epoetin Alfa N = 179			Luspatercept vs. Epoetin Alfa	
	N	Events n (%)	Kaplan Meier median (95% CI) (months)	N	Events n (%)	Kaplan Meier median (95% CI) (months)	Hazard ratio (95% CI) (a)	p-value (b)
TIME TO PROGRESSION TO AML	182	7 (3.8)	N.A. (N.A., N.A.)	179	8 (4.5)	N.A. (N.A., N.A.)	1.026 (0.360, 2.925)	0.9612

Cut-off date: 22-Sep-2023

Time to AML progression is defined as the time between randomization and first diagnosis of AML.

Subjects who have not progressed to AML at the time of analysis is censored at the last assessment date which does not indicate progression to AML.

(a) Hazard ratio calculated by Cox proportional hazard model stratified by baseline RBC transfusion burden (< 4, >= 4 pRBC units), RS status (RS+, RS-) and sEPO level (<= 200, > 200 U/L), excluding one subject due to missing RS status. (b) p-value from log-rank test stratified by baseline RBC transfusion burden (< 4, >= 4 pRBC units), RS status (RS+, RS-) and sEPO level (<= 200, > 200 U/L), excluding one subject due to missing RS status.

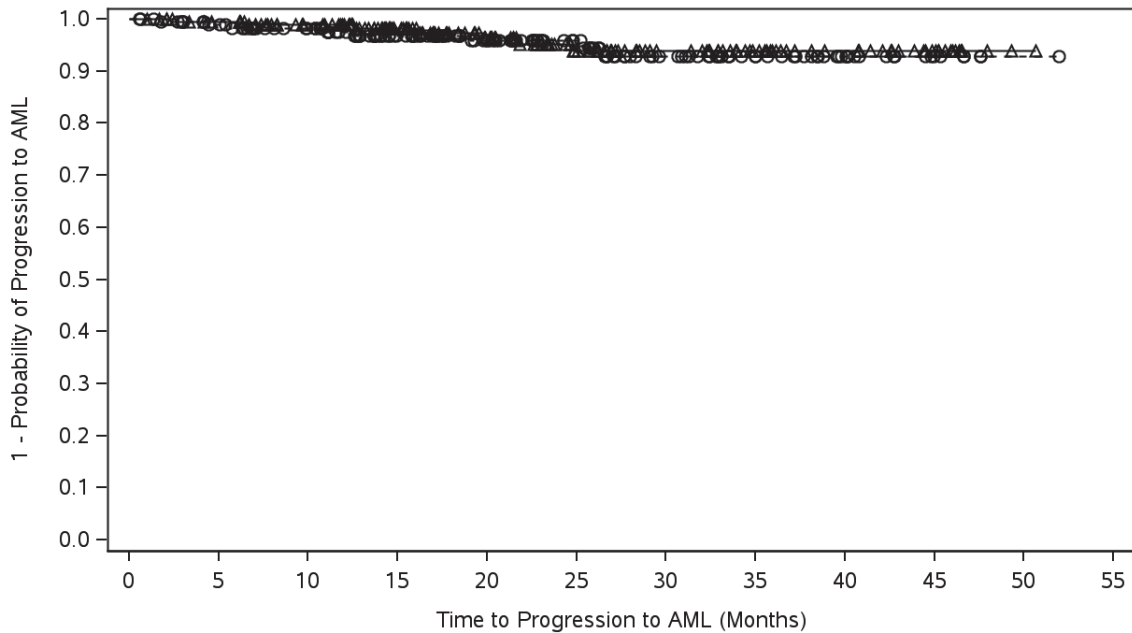
Program Source: /projects/bms214671/stats/market/mamds002_202309/prog/tables/rt-ef-ttallsubjpdamlbh16-ebr1705.sas 15MAR2024:05:56:28

Protocol: ACE-536-MDS-002

Page 1 of 1

Figure 21.1:

Kaplan Meier Plot of Time to Progression to Acute Myeloid Leukemia (AML) - All Study Subjects - New Cutoff - Safety Population



Number of Subjects at Risk

Luspatercept

182 173 157 124 95 68 49 35 24 13 1 0

Epoetin Alfa

179 166 149 116 90 67 45 30 17 6 1 0

—△— Luspatercept (events: 7/182), median and 95% CI: N.A. (N.A., N.A.)

--○-- Epoetin Alfa (events: 8/179), median and 95% CI: N.A. (N.A., N.A.)

Luspatercept vs. Epoetin Alfa - hazard ratio and 95% CI: 1.026 (0.360, 2.925); pvalue: 0.9612

Cut-off date: 22-Sep-2023

Time to AML progression is defined as the time between randomization and first diagnosis of AML.

Subjects who have not progressed to AML at the time of analysis is censored at the last assessment

date which does not indicate progression to AML.

Cox proportional hazards ratio and log-rank test stratified by baseline RBC transfusion burden (< 4, >= 4 pRBC units), RS status (RS+, RS-) and sEPO level (<= 200, > 200 U/L), excluding one subject due to missing RS status.

Program Source: /projects/bms214671/stats/market/mamds002_202309/prog/figures

Program Name: rg-ef-tt1amlbh16-eb1705.sas

15MAR2024:05:56:47

Protocol: ACE-536-MDS-002

Page 1 of 1

Table 36.1
Summary of Hospitalization
All Study Subjects
ITT Population

Parameter	Luspatercept N = 182	Epoetin Alfa N = 181	Total N = 363
SUBJECTS WITH AT LEAST ONE HOSPITALIZATION IN WEEK 1-24	36 (19.8)	32 (17.7)	68 (18.7)
TYPE OF HOSPITALIZATION			
DAY HOSPITAL	3 (1.6)	2 (1.1)	5 (1.4)
STANDARD UNIT	34 (18.7)	29 (16.0)	63 (17.4)
INTENSIVE CARE UNIT (ICU)	2 (1.1)	3 (1.7)	5 (1.4)
CORONARY CARE UNIT (CCU)	1 (0.5)	0	1 (0.3)
REASON FOR HOSPITALIZATION			
ADVERSE EVENT	30 (16.5)	25 (13.8)	55 (15.2)
PROGRESSION OF DISEASE	0	0	0
SOCIAL REASON IN THE ABSENCE OF AN ADVERSE EVENT	0	1 (0.6)	1 (0.3)
TECHNICAL OR PRACTICAL REASON IN THE ABSENCE OF AN ADVERSE EVENT	0	3 (1.7)	3 (0.8)
OTHER	11 (6.0)	6 (3.3)	17 (4.7)

Cut-off date: 31-Mar-2023

Program Source: /projects/bms214671/stats/market/mamds002_202305/prog/tables/rt-ef-summhosp-ebr1705.sas

01FEB2024:07:57:21

Protocol: ACE-536-MDS-002

Page 1 of 1

Table 11.2
Deaths in Week 1-24
Subjects with sEPO Level at Baseline <200 U/L
ITT Population

	Luspatercept N = 145		Epoetin Alfa N = 144		Luspatercept vs. Epoetin Alfa			p-value (b)
	N	Event n (%)	N	Event n (%)	Risk difference (95% CI) (a)	Odds ratio (95% CI) (a)	Risk ratio (95% CI) (a)	
DEATHS IN WEEK 1-24	145	3 (2.1)	144	6 (4.2)	-2.00 (-6.03, 2.03)	0.51 (0.12, 2.05)	0.51 (0.13, 2.06)	0.3432

Cut-off date: 31-Mar-2023

(a) Risk difference, Odds ratio, and Risk ratio estimated using Mantel-Haenszel method stratified by baseline RBC transfusion burden (< 4, >= 4 pRBC units) and RS status (RS+, RS-), excluding one subject due to missing RS status. CIs are based on normal approximation.

(b) p-value for the Risk ratio based on normal approximation.

Program Source: /opt/zfs001/prd/bms214671/stats/market/prog/tables/rt-ef-deathitt-eb1705.sas

04SEP2023:09:34:27

Protocol: ACE-536-MDS-002

Page 1 of 1

Table 80.2
 Summary of Overall Survival
 Subjects with sEPO Level at Baseline <200 U/L - New Cutoff
 ITT Population

	Luspatercept N = 145			Epoetin Alfa N = 144			Luspatercept vs. Epoetin Alfa	
	N	Events n (%)	Kaplan Meier median (95% CI) (months)	N	Events n (%)	Kaplan Meier median (95% CI) (months)	Hazard ratio (95% CI) (a)	p-value (b)
OVERALL SURVIVAL	145	34 (23.4)	N.A. (37.22, N.A.)	144	33 (22.9)	46.65 (42.35, N.A.)	0.971 (0.595, 1.585)	0.9065

Cut-off date: 22-Sep-2023

Overall survival is defined as the time between randomization and death of any cause.

(a) Hazard ratio calculated by Cox proportional hazard model stratified by baseline RBC transfusion burden (< 4, >= 4 pRBC units) and RS status (RS+, RS-), excluding one subject due to missing RS status. (b) p-value from log-rank test stratified by baseline RBC transfusion burden (< 4, >= 4 pRBC units) and RS status (RS+, RS-), excluding one subject due to missing RS status.

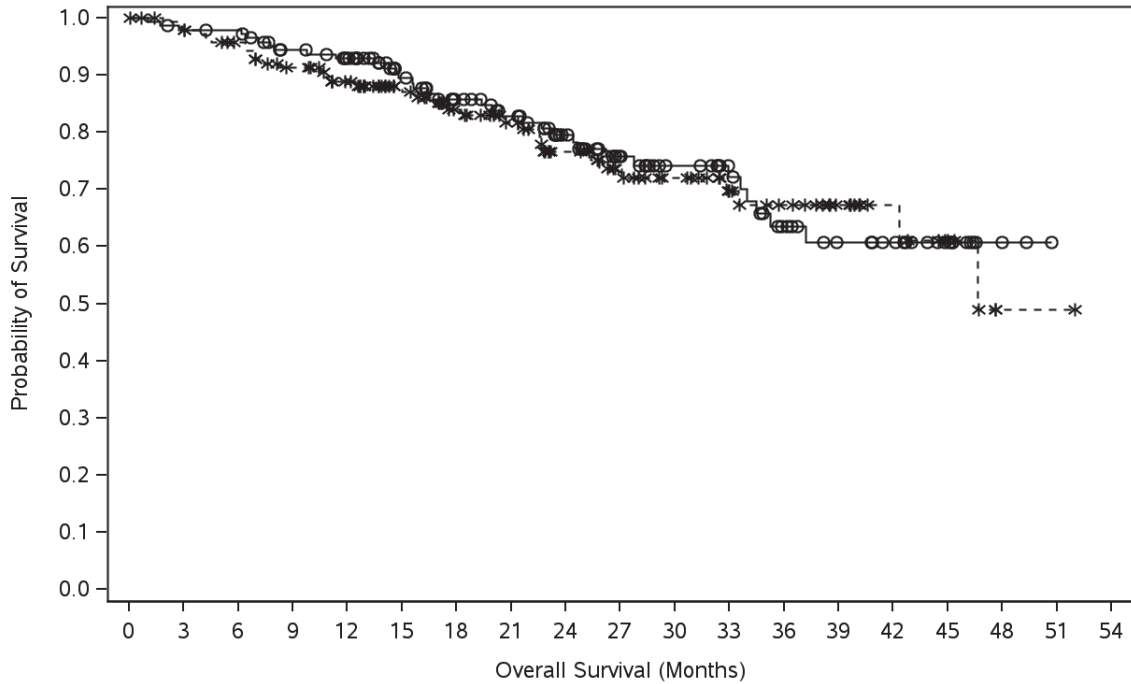
Program Source: /projects/bms214671/stats/market/mamds002_202309/prog/tables/rt-ef-osittsubjbh15-ebr1705.sas

07MAR2024:05:03:24

Protocol: ACE-536-MDS-002

Page 1 of 1

Figure 20.2:
Kaplan Meier Plot of Overall Survival - Subjects with sEPO Level at Baseline <200 U/L - New Cutoff - ITT Population



Number of Subjects at Risk

Luspatercept

145 141 140 129 122 101 89 80 66 51 42 35 26 20 17 10 3 0 0

Epoetin Alfa

144 138 130 119 108 90 76 67 54 45 38 29 24 17 11 7 1 1 0

—○— Luspatercept (events: 34/145), median and 95% CI: N.A. (37.22, N.A.)

- - * - - Epoetin Alfa (events: 33/144), median and 95% CI: 46.65 (42.35, N.A.)

Luspatercept vs. Epoetin Alfa - hazard ratio and 95% CI: 0.971 (0.595, 1.585); pvalue: 0.9065

Cut-off date: 22-Sep-2023

Overall survival is defined as the time between randomization and death of any cause. Cox proportional hazards ratio and log-rank test stratified by baseline RBC transfusion burden (< 4, >= 4 pRBC units) and RS status (RS+, RS-), excluding one subject due to missing RS status.

Program Source: /projects/bms214671/stats/market/mamds002_202309/prog/figures

Program Name: rg-ef-osittbh15-ebr1705.sas

07MAR2024:05:03:45

Protocol: ACE-536-MDS-002

Page 1 of 6

Table 81.2
Summary of Overall Survival - Subgroup Analysis
Subjects with sEPO Level at Baseline <200 U/L - New Cutoff
ITT Population

	Luspatercept N = 145			Epoetin Alfa N = 144			Luspatercept vs. Epoetin Alfa		
	N	Events n (%)	Kaplan Meier median (95% CI) (months)	N	Events n (%)	Kaplan Meier median (95% CI) (months)	Hazard ratio (95% CI) (a)	p-value (b)	Inter- -action (c)
AGE GROUP (YEARS)									
<= 64	20	3 (15.0)	33.61 (22.64, N.A.)	18	2 (11.1)	N.A. (20.53, N.A.)	1.432 (0.231, 8.866)	0.6980	0.6790
65 - 74	48	8 (16.7)	N.A. (35.25, N.A.)	48	7 (14.6)	N.A. (42.35, N.A.)	1.169 (0.423, 3.232)	0.7636	
>= 75	77	23 (29.9)	N.A. (33.97, N.A.)	78	24 (30.8)	46.65 (27.07, N.A.)	0.780 (0.439, 1.385)	0.3954	
GENDER									
MALE	84	24 (28.6)	N.A. (33.97, N.A.)	73	22 (30.1)	42.35 (27.07, N.A.)	0.895 (0.501, 1.596)	0.7062	0.9284
FEMALE	61	10 (16.4)	N.A. (37.22, N.A.)	71	11 (15.5)	46.65 (46.65, N.A.)	0.847 (0.359, 1.999)	0.7038	
RACE									
WHITE	114	30 (26.3)	N.A. (35.25, N.A.)	113	28 (24.8)	46.65 (42.35, N.A.)	0.999 (0.596, 1.674)	0.9965	0.9233
NON-WHITE	18	2 (11.1)	N.A.	21	2 (9.5)	N.A.	1.110 (0.156, 7.884)	0.9173	

Cut-off date: 22-Sep-2023

Overall survival is defined as the time between randomization and death of any cause.

(a) Hazard ratio from an unstratified Cox proportional hazard model.

(b) p-value from unstratified log-rank test.

(c) p-value for treatment*subgroup-factor interaction from an unstratified Cox proportional hazards model with treatment, subgroup factor, and treatment*subgroup-factor interaction as independent variables.

Program Source: /projects/bms214671/stats/market/mamds002_202309/prog/tables/rt-ef-osittallsubbh15-ebr1705.sas

07MAR2024:05:04:03

Protocol: ACE-536-MDS-002

Page 2 of 6

Table 81.2
Summary of Overall Survival - Subgroup Analysis
Subjects with sEPO Level at Baseline <200 U/L - New Cutoff
ITT Population

	Luspatercept N = 145			Epoetin Alfa N = 144			Luspatercept vs. Epoetin Alfa		
	N	Events n (%)	Kaplan Meier median (95% CI) (months)	N	Events n (%)	Kaplan Meier median (95% CI) (months)	Hazard ratio (95% CI) (a)	p-value (b)	Inter- action (c)
BASELINE TRANSFUSION BURDEN (UNITS)									
< 4	98	24 (24.5)	N.A. (34.46, N.A.)	95	20 (21.1)	46.65 (42.35, N.A.)	1.077 (0.593, 1.955)	0.8065	0.3866
≥ 4	47	10 (21.3)	N.A. (32.95, N.A.)	49	13 (26.5)	N.A. (25.40, N.A.)	0.692 (0.303, 1.582)	0.3802	
RING SIDEROBLAST STATUS									
RS+	106	24 (22.6)	N.A. (35.25, N.A.)	101	17 (16.8)	N.A. (42.35, N.A.)	1.107 (0.594, 2.063)	0.7480	0.4591
RS-	39	10 (25.6)	N.A. (22.64, N.A.)	42	15 (35.7)	33.51 (25.82, N.A.)	0.767 (0.344, 1.711)	0.5165	

Cut-off date: 22-Sep-2023

Overall survival is defined as the time between randomization and death of any cause.

(a) Hazard ratio from an unstratified Cox proportional hazard model.

(b) p-value from unstratified log-rank test.

(c) p-value for treatment*subgroup-factor interaction from an unstratified Cox proportional hazards model with treatment, subgroup factor, and treatment*subgroup-factor interaction as independent variables.

Program Source: /projects/bms214671/stats/market/mamds002_202309/prog/tables/rt-ef-osittallsubbh15-ebr1705.sas

07MAR2024:05:04:03

Protocol: ACE-536-MDS-002

Page 3 of 6

Table 81.2
Summary of Overall Survival - Subgroup Analysis
Subjects with sEPO Level at Baseline <200 U/L - New Cutoff
ITT Population

	Luspatercept N = 145			Epoetin Alfa N = 144			Luspatercept vs. Epoetin Alfa		
	N	Events n (%)	Kaplan Meier median (95% CI) (months)	N	Events n (%)	Kaplan Meier median (95% CI) (months)	Hazard ratio (95% CI) (a)	p-value (b)	Inter- action (c)
MDS CLASSIFICATION WHO 2016 AT BASELINE									0.4262
MDS-MLD	40	11 (27.5)	N.A. (22.64, N.A.)	39	13 (33.3)	33.51 (25.82, N.A.)	0.853 (0.381, 1.907)	0.6968	
MDS-RS-MLD	101	23 (22.8)	N.A. (35.25, N.A.)	91	14 (15.4)	N.A. (42.35, N.A.)	1.262 (0.649, 2.455)	0.4915	
TIME SINCE ORIGINAL MDS DIAGNOSIS (YEARS)									0.5813
<= 1	85	18 (21.2)	N.A. (37.22, N.A.)	100	25 (25.0)	42.35 (33.51, N.A.)	0.742 (0.404, 1.361)	0.3329	
> 1 TO <= 2	17	5 (29.4)	N.A. (20.47, N.A.)	15	2 (13.3)	N.A. (18.27, N.A.)	2.091 (0.405, 10.804)	0.3679	
> 2 TO <= 5	25	7 (28.0)	N.A. (24.67, N.A.)	17	4 (23.5)	N.A. (20.53, N.A.)	0.849 (0.245, 2.937)	0.7953	
> 5	18	4 (22.2)	N.A. (23.36, N.A.)	12	2 (16.7)	46.65 (46.65, N.A.)	1.664 (0.294, 9.425)	0.5609	

Cut-off date: 22-Sep-2023

Overall survival is defined as the time between randomization and death of any cause.

(a) Hazard ratio from an unstratified Cox proportional hazard model.

(b) p-value from unstratified log-rank test.

(c) p-value for treatment*subgroup-factor interaction from an unstratified Cox proportional hazards model with treatment, subgroup factor, and treatment*subgroup-factor interaction as independent variables.

Program Source: /projects/bms214671/stats/market/mamds002_202309/prog/tables/rt-ef-osittallsubbh15-ebr1705.sas

07MAR2024:05:04:03

Protocol: ACE-536-MDS-002

Page 4 of 6

Table 81.2
Summary of Overall Survival - Subgroup Analysis
Subjects with sEPO Level at Baseline <200 U/L - New Cutoff
ITT Population

	Luspatercept N = 145			Epoetin Alfa N = 144			Luspatercept vs. Epoetin Alfa		
	N	Events n (%)	Kaplan Meier median (95% CI) (months)	N	Events n (%)	Kaplan Meier median (95% CI) (months)	Hazard ratio (95% CI) (a)	p-value (b)	Inter- action (c)
ECOG PERFORMANCE									
0 OR 1	142	33 (23.2)	N.A. (37.22, N.A.)	131	27 (20.6)	46.65 (42.35, N.A.)	1.007 (0.605, 1.676)	0.9772	0.5482
2	3	1 (33.3)	N.A. (2.73, N.A.)	13	6 (46.2)	22.67 (6.37, N.A.)	1.194 (0.133, 10.726)	0.8740	
IPSS-R RISK CLASSIFICATION AT BASELINE									0.9495
VERY LOW	13	2 (15.4)	N.A. (19.94, N.A.)	15	3 (20.0)	N.A. (22.54, N.A.)	0.647 (0.103, 4.067)	0.6404	
LOW	103	21 (20.4)	N.A. (37.22, N.A.)	107	23 (21.5)	46.65 (42.35, N.A.)	0.895 (0.495, 1.618)	0.7135	
INTERMEDIATE	27	10 (37.0)	33.97 (24.67, N.A.)	20	6 (30.0)	N.A. (10.81, N.A.)	0.719 (0.258, 2.004)	0.5264	

Cut-off date: 22-Sep-2023

Overall survival is defined as the time between randomization and death of any cause.

(a) Hazard ratio from an unstratified Cox proportional hazard model.

(b) p-value from unstratified log-rank test.

(c) p-value for treatment*subgroup-factor interaction from an unstratified Cox proportional hazards model with treatment, subgroup factor, and treatment*subgroup-factor interaction as independent variables.

Program Source: /projects/bms214671/stats/market/mamds002_202309/prog/tables/rt-ef-osittallsubbh15-ebr1705.sas

07MAR2024:05:04:03

Protocol: ACE-536-MDS-002

Page 5 of 6

Table 81.2
Summary of Overall Survival - Subgroup Analysis
Subjects with sEPO Level at Baseline <200 U/L - New Cutoff
ITT Population

	Luspatercept N = 145			Epoetin Alfa N = 144			Luspatercept vs. Epoetin Alfa		
	N	Events n (%)	Kaplan Meier median (95% CI) (months)	N	Events n (%)	Kaplan Meier median (95% CI) (months)	Hazard ratio (95% CI) (a)	p-value (b)	Inter- action (c)
SF3B1									
MUTATED	94	17 (18.1)	N.A. (37.22, N.A.)	80	12 (15.0)	N.A. (42.35, N.A.)	1.057 (0.505, 2.216)	0.8818	0.8082
NON-MUTATED	50	17 (34.0)	N.A. (21.65, N.A.)	58	20 (34.5)	46.65 (25.82, N.A.)	0.965 (0.505, 1.845)	0.9151	
PLATELET (10 ⁹ /L)									
< 100	19	7 (36.8)	33.97 (14.72, N.A.)	15	9 (60.0)	20.53 (7.16, 46.65)	0.551 (0.199, 1.525)	0.2444	0.6352
100 - 450	122	27 (22.1)	N.A. (37.22, N.A.)	120	24 (20.0)	N.A. (42.35, N.A.)	0.985 (0.568, 1.707)	0.9564	
> 450	4	0	N.A.	9	0	N.A.	N.E.	N.A.	

Cut-off date: 22-Sep-2023

Overall survival is defined as the time between randomization and death of any cause.

(a) Hazard ratio from an unstratified Cox proportional hazard model.

(b) p-value from unstratified log-rank test.

(c) p-value for treatment*subgroup-factor interaction from an unstratified Cox proportional hazards model with treatment, subgroup factor, and treatment*subgroup-factor interaction as independent variables.

Program Source: /projects/bms214671/stats/market/mamds002_202309/prog/tables/rt-ef-osittallsubbh15-ebr1705.sas

07MAR2024:05:04:03

Protocol: ACE-536-MDS-002

Page 6 of 6

Table 81.2
Summary of Overall Survival - Subgroup Analysis
Subjects with sEPO Level at Baseline <200 U/L - New Cutoff
ITT Population

	Luspatercept N = 145			Epoetin Alfa N = 144			Luspatercept vs. Epoetin Alfa		
	N	Events n (%)	Kaplan Meier median (95% CI) (months)	N	Events n (%)	Kaplan Meier median (95% CI) (months)	Hazard ratio (95% CI) (a)	p-value (b)	Inter- action (c)
REGION									0.8194
NORTH AMERICA	8	1 (12.5)	N.A. (37.22, N.A.)	8	3 (37.5)	42.35 (20.53, N.A.)	0.500 (0.045, 5.514)	0.5637	
EUROPE	90	24 (26.7)	N.A. (33.97, N.A.)	89	22 (24.7)	N.A. (46.65, N.A.)	0.983 (0.550, 1.757)	0.9544	
ASIA	15	2 (13.3)	N.A. (14.72, N.A.)	20	2 (10.0)	N.A.	1.312 (0.184, 9.338)	0.7855	
REST OF WORLD	32	7 (21.9)	N.A. (23.36, N.A.)	27	6 (22.2)	N.A. (17.48, N.A.)	0.904 (0.303, 2.703)	0.8572	

Cut-off date: 22-Sep-2023

Overall survival is defined as the time between randomization and death of any cause.

(a) Hazard ratio from an unstratified Cox proportional hazard model.

(b) p-value from unstratified log-rank test.

(c) p-value for treatment*subgroup-factor interaction from an unstratified Cox proportional hazards model with treatment, subgroup factor, and treatment*subgroup-factor interaction as independent variables.

Program Source: /projects/bms214671/stats/market/mamds002_202309/prog/tables/rt-ef-osittallsubbh15-ebr1705.sas

07MAR2024:05:04:03

Protocol: ACE-536-MDS-002

Page 1 of 1

Table 63.2
 RBC-TI >= 24 weeks
 Subjects with sEPO Level at Baseline <200 U/L - New Cutoff
 ITT Population

	Luspatercept N = 145		Epoetin Alfa N = 144		Luspatercept vs. Epoetin Alfa			
	N	Response n (%)	N	Response n (%)	Risk difference (95% CI) (a)	Odds ratio (95% CI) (a)	Risk ratio (95% CI) (a)	p-value (b)
RESPONSE IN WEEK 1-24	145	79 (54.5)	144	55 (38.2)	15.67 (4.80, 26.54)	2.01 (1.23, 3.30)	1.41 (1.10, 1.80)	0.0066
RESPONSE IN WEEK 1-EOT	145	106 (73.1)	144	78 (54.2)	18.25 (7.55, 28.96)	2.31 (1.39, 3.84)	1.34 (1.12, 1.60)	0.0015

Cut-off date: 22-Sep-2023

Response is defined as the absence of transfusions for a consecutive period of at least 168 days.
 (a) Risk difference, Odds ratio, and Risk ratio estimated using Mantel-Haenszel method stratified by baseline RBC transfusion burden (< 4, >= 4 pRBC units) and RS status (RS+, RS-), excluding one subject due to missing RS status. CIs are based on normal approximation.
 (b) p-value for the Risk ratio based on normal approximation.

Program Source: /projects/bms214671/stats/market/mamds002_202309/prog/tables/rt-ef-iadds-ebr1705.sas

04MAR2024:23:34:05

Protocol: ACE-536-MDS-002

Page 1 of 5

Table 85.2
RBC-TI >= 24 in Week 1-24 - Subgroup Analysis
Subjects with sEPO Level at Baseline <200 U/L - New Cutoff
ITT Population

	Luspatercept (N=145)		Epoetin Alfa (N=144)		Luspatercept vs. Epoetin Alfa		
	N	Response n (%)	N	Response n (%)	Risk ratio (95% CI) [a]	p-value [a]	Q test [b]
AGE CATEGORIES (YEARS)							0.3316
<= 64	20	13(65.0)	18	6(33.3)	1.95 (0.94, 4.04)	0.0723	
65-74	48	27(56.3)	48	16(33.3)	1.69 (1.05, 2.70)	0.0296	
>= 75	77	39(50.6)	78	33(42.3)	1.20 (0.85, 1.68)	0.2999	
GENDER							0.4606
MALE	84	51(60.7)	73	29(39.7)	1.53 (1.10, 2.13)	0.0120	
FEMALE	61	28(45.9)	71	26(36.6)	1.25 (0.83, 1.89)	0.2798	
RACE							0.9159
WHITE	114	56(49.1)	113	39(34.5)	1.42 (1.04, 1.95)	0.0282	
NON-WHITE	18	13(72.2)	21	11(52.4)	1.38 (0.84, 2.27)	0.2065	
BASELINE TRANSFUSION BURDEN							0.3354
< 4 UNITS	98	64(65.3)	95	47(49.5)	1.32 (1.03, 1.69)	0.0290	
> 4 UNITS	47	15(31.9)	49	8(16.3)	1.95 (0.92, 4.18)	0.0835	

Cut-off date: 22-Sep-2023

Response is defined as the absence of transfusions for a consecutive period of at least 24 weeks

(a) Unadjusted Risk Ratio. CI and p-value are based on normal approximation.

(b) p-value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups calculated using the Cochran's Q test.

Program: ./primary/./pgm_code/./primary/rpt/pgm_code/rt-ef-itteplt200rbctiti24sg.sas

29MAR2024:11:12:34

Protocol: ACE-536-MDS-002

Page 2 of 5

Table 85.2
 RBC-TI >= 24 in Week 1-24 - Subgroup Analysis
 Subjects with sEPO Level at Baseline <200 U/L - New Cutoff
 ITT Population

	Luspatercept (N=145)		Epoetin Alfa (N=144)		Luspatercept vs. Epoetin Alfa		
	N	Response n (%)	N	Response n (%)	Risk ratio (95% CI) [a]	p-value [a]	Q test [b]
RING SIDEROBLAST STATUS							
RS+	106	59 (55.7)	101	34 (33.7)	1.65 (1.20, 2.28)	0.0022	0.0816
RS-	39	20 (51.3)	42	21 (50.0)	1.03 (0.67, 1.58)	0.9082	
BASELINE SERUM EPO <= 200 U/L	145	79 (54.5)	144	55 (38.2)	1.43 (1.10, 1.84)	0.0064	N.D.

Cut-off date: 22-Sep-2023

Response is defined as the absence of transfusions for a consecutive period of at least 24 weeks

(a) Unadjusted Risk Ratio. CI and p-value are based on normal approximation.

(b) p-value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups calculated using the Cochran's Q test.

Program: ./primary/./pgm_code/./primary/rpt/pgm_code/rt-ef-itteplt200rbctiti24sg.sas

29MAR2024:11:12:34

Protocol: ACE-536-MDS-002

Page 3 of 5

Table 85.2
RBC-TI >= 24 in Week 1-24 - Subgroup Analysis
Subjects with sEPO Level at Baseline <200 U/L - New Cutoff
ITT Population

	Luspatercept (N=145)		Epoetin Alfa (N=144)		Luspatercept vs. Epoetin Alfa		
	N	Response n (%)	N	Response n (%)	Risk ratio (95% CI) [a]	p-value [a]	Q test [b]
MDS WHO CLASSIFICATION AT BASELINE							0.1137
MDS-MLD	40	20 (50.0)	39	19 (48.7)	1.03 (0.66, 1.60)	0.9093	
MDS-RS-MLD	101	57 (56.4)	91	32 (35.2)	1.60 (1.16, 2.23)	0.0046	
TIME SINCE INITIAL DIAGNOSIS AT BASELINE							0.1655
<= 1 YEARS	85	50 (58.8)	100	38 (38.0)	1.55 (1.14, 2.10)	0.0053	
> 1 to 2 YEARS	17	9 (52.9)	15	6 (40.0)	1.32 (0.62, 2.84)	0.4726	
> 2 to 5 YEARS	25	13 (52.0)	17	4 (23.5)	2.21 (0.87, 5.64)	0.0968	
> 5 YEARS	18	7 (38.9)	12	7 (58.3)	0.67 (0.31, 1.41)	0.2900	
ECOG PERFORMANCE STATUS AT BASELINE							0.4201
0 or 1	142	78 (54.9)	131	49 (37.4)	1.47 (1.12, 1.92)	0.0048	
2	3	1 (33.3)	13	6 (46.2)	0.72 (0.13, 3.97)	0.7083	

Cut-off date: 22-Sep-2023

Response is defined as the absence of transfusions for a consecutive period of at least 24 weeks

(a) Unadjusted Risk Ratio. CI and p-value are based on normal approximation.

(b) p-value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups calculated using the Cochran's Q test.

Program: ./primary/./pgm_code/./primary/rpt/pgm_code/rt-ef-itteplt200rbctiti24sg.sas

29MAR2024:11:12:34

Protocol: ACE-536-MDS-002

Page 4 of 5

Table 85.2
RBC-TI >= 24 in Week 1-24 - Subgroup Analysis
Subjects with sEPO Level at Baseline <200 U/L - New Cutoff
ITT Population

	Luspatercept (N=145)		Epoetin Alfa (N=144)		Luspatercept vs. Epoetin Alfa		
	N	Response n (%)	N	Response n (%)	Risk ratio (95% CI) [a]	p-value [a]	Q test [b]
BASELINE IPSS-R RISK							0.5379
VERY LOW	13	10 (76.9)	15	8 (53.3)	1.44 (0.82, 2.52)	0.1993	
LOW	103	55 (53.4)	107	42 (39.3)	1.36 (1.01, 1.83)	0.0421	
INTERMEDIATE	27	13 (48.1)	20	4 (20.0)	2.41 (0.92, 6.29)	0.0729	
SF3B1							0.2786
MUTATED	94	54 (57.4)	80	28 (35.0)	1.64 (1.16, 2.32)	0.0050	
NON-MUTATED	50	24 (48.0)	58	23 (39.7)	1.21 (0.79, 1.86)	0.3829	
BASELINE PLATELETS							0.6083
< 100 10 ⁹ /L	19	11 (57.9)	15	4 (26.7)	2.17 (0.86, 5.46)	0.0996	
100 to 450 10 ⁹ /L	122	67 (54.9)	120	49 (40.8)	1.34 (1.03, 1.76)	0.0307	
> 450 10 ⁹ /L	4	1 (25.0)	9	2 (22.2)	1.13 (0.14, 9.11)	0.9121	

Cut-off date: 22-Sep-2023

Response is defined as the absence of transfusions for a consecutive period of at least 24 weeks

(a) Unadjusted Risk Ratio. CI and p-value are based on normal approximation.

(b) p-value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups calculated using the Cochran's Q test.

Program: ./primary/./pgm_code/./primary/rpt/pgm_code/rt-ef-itteplt200rbctiti24sg.sas

29MAR2024:11:12:34

Protocol: ACE-536-MDS-002

Page 5 of 5

Table 85.2
 RBC-TI >= 24 in Week 1-24 - Subgroup Analysis
 Subjects with sEPO Level at Baseline <200 U/L - New Cutoff
 ITT Population

	Luspatercept (N=145)		Epoetin Alfa (N=144)		Luspatercept vs. Epoetin Alfa		
	N	Response n (%)	N	Response n (%)	Risk ratio (95% CI) [a]	p-value [a]	Q test [b]
REGION							0.9292
NORTH AMERICA	8	6 (75.0)	8	3 (37.5)	2.00 (0.75, 5.33)	0.1657	
EUROPE	90	47 (52.2)	89	33 (37.1)	1.41 (1.01, 1.97)	0.0452	
ASIA	15	11 (73.3)	20	10 (50.0)	1.47 (0.86, 2.50)	0.1598	
REST OF WORLD	32	15 (46.9)	27	9 (33.3)	1.41 (0.74, 2.69)	0.3029	

Cut-off date: 22-Sep-2023

Response is defined as the absence of transfusions for a consecutive period of at least 24 weeks

(a) Unadjusted Risk Ratio. CI and p-value are based on normal approximation.

(b) p-value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups calculated using the Cochran's Q test.

Program: ./primary/./pgm_code/./primary/rpt/pgm_code/rt-ef-itteplt200rbctiti24sg.sas

29MAR2024:11:12:34

Protocol: ACE-536-MDS-002

Page 1 of 1

Table 68.2
 RBC-TI >= 24 weeks - Sensitivity Analysis
 Subjects with sEPO Level at Baseline <200 U/L - New Cutoff
 ITT Population

	Luspatercept N = 145		Epoetin Alfa N = 144		Luspatercept vs. Epoetin Alfa			
	N	Response n (%)	N	Response n (%)	Risk difference (95% CI) (a)	Odds ratio (95% CI) (a)	Risk ratio (95% CI) (a)	p-value (b)
RESPONSE IN WEEK 1-24	145	80 (55.2)	144	62 (43.1)	11.60 (0.69, 22.52)	1.68 (1.03, 2.74)	1.27 (1.01, 1.59)	0.0417

Cut-off date: 22-Sep-2023

Response is defined as the absence of transfusions for a consecutive period of at least 168 days.

(a) Risk difference, Odds ratio, and Risk ratio estimated using Mantel-Haenszel method stratified by baseline RBC transfusion burden (< 4, >= 4 pRBC units) and RS status (RS+, RS-), excluding one subject due to missing RS status. CIs are based on normal approximation.

(b) p-value for the Risk ratio based on normal approximation.

For this sensitivity analysis, subjects who were transfusion-free up to (and including) the Week 24 cutoff date but who did not achieve RBC-TI >=24 weeks prior to (and including) the Week 24 cutoff date are counted as responders unless they have any documented transfusions before or on Study Day 169 (including documented transfusions after the Week 24 cutoff date, if any).

Program Source: /projects/bms214671/stats/market/mamds002_202309/prog/tables/rt-ef-isens-ebr1705.sas

04MAR2024:23:36:34

Protocol: ACE-536-MDS-002

Page 1 of 1

Table 64.2
Duration of RBC-TI \geq 24 weeks
Subjects with sEPO Level at Baseline <200 U/L - New Cutoff
ITT Population

	Luspatercept N = 145			Epoetin Alfa N = 144			Luspatercept vs. Epoetin Alfa	
	N (a)	Events n (%)	Kaplan Meier median (95% CI) (weeks)	N (a)	Events n (%)	Kaplan Meier median (95% CI) (weeks)	Hazard ratio (95% CI) (b)	p-value (c)
DURATION OF RESPONSE	79	25 (31.6)	N.A. (120.9, N.A.)	55	24 (43.6)	111.1 (75.6, N.A.)	0.47 (0.25, 0.88)	0.0159

Cut-off date: 22-Sep-2023.

Duration of response is defined as the longest RBC-TI period after first dose date through EOT visit.

(a) This analysis includes only subjects who achieved RBC-TI \geq 24 response in Weeks 1-24.

(b) Hazard ratio calculated by Cox proportional hazard model stratified by baseline RBC transfusion burden (< 4 , ≥ 4 pRBC units) and RS status (RS+, RS-), excluding one subject due to missing RS status. (c) p-value from log-rank test stratified by baseline RBC transfusion burden (< 4 , ≥ 4 pRBC units) and RS status (RS+, RS-), excluding one subject due to missing RS status.

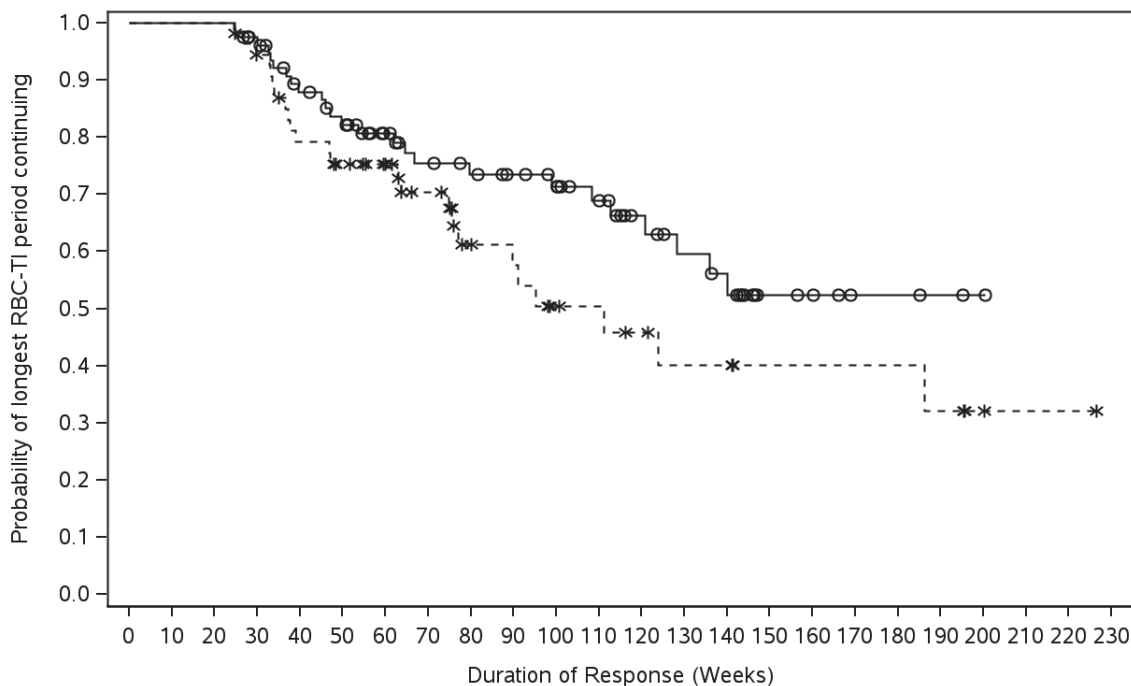
Program Source: /projects/bms214671/stats/market/mamds002_202309/prog/tables/rt-ef-durbc-eb1705.sas

04MAR2024:23:34:55

Protocol: ACE-536-MDS-002

Page 1 of 1

Figure 18.2:
 KM Plot of Duration of RBC-TI \geq 24 weeks - Subjects with sEPO Level at Baseline < 200 U/L - New Cutoff - ITT Population



Number of Subjects at Risk

Luspatercept

79 79 79 74 63 57 48 42 39 36 33 28 21 17 15 7 6 3 3 2 1 0 0 0

Epoetin Alfa

55 55 55 50 41 37 33 26 18 16 12 11 9 7 7 5 5 5 5 4 2 1 1 0

—○— Luspatercept (events: 25/79), median and 95% CI: N.A. (120.9, N.A.)

-*- Epoetin Alfa (events: 24/55), median and 95% CI: 111.1 (75.6, N.A.)

Luspatercept vs. Epoetin Alfa - hazard ratio and 95% CI: 0.47 (0.25, 0.88); pvalue: 0.0159

Cut-off date: 22-Sep-2023.

Duration of response is defined as the longest RBC-TI period after first dose date through EOT visit.

(a) This analysis includes only subjects who achieved RBC-TI \geq 24 response in Weeks 1-24.

(b) Hazard ratio calculated by Cox proportional hazard model stratified by baseline RBC transfusion burden (< 4 , ≥ 4 pRBC units) and RS status (RS+, RS-), excluding one subject due to missing RS status.

(c) p-value from log-rank test stratified by baseline RBC transfusion burden (< 4 , ≥ 4 pRBC units) and RS status (RS+, RS-), excluding one subject due to missing RS status.

Program Source: /projects/bms214671/stats/market/mamds002_202309/prog/figures

Program Name: rg-ef-ittdurrbcti24-ebr1705.sas

04MAR2024:23:37:23

Protocol: ACE-536-MDS-002

Page 1 of 1

Table 67.2
 RBC-TI >= 24 weeks - Additional Timeframes
 Subjects with sEPO Level at Baseline <200 U/L - New Cutoff
 ITT Population

	Luspatercept N = 145		Epoetin Alfa N = 144		Luspatercept vs. Epoetin Alfa			
	N	Response n (%)	N	Response n (%)	Risk difference (95% CI) (a)	Odds ratio (95% CI) (a)	Risk ratio (95% CI) (a)	p-value (b)
RESPONSE IN WEEK 1-30	145	90 (62.1)	144	61 (42.4)	19.00 (8.26, 29.74)	2.37 (1.43, 3.92)	1.45 (1.16, 1.80)	0.0010
RESPONSE IN WEEK 1-36	145	92 (63.4)	144	67 (46.5)	16.07 (5.26, 26.88)	2.07 (1.26, 3.40)	1.34 (1.09, 1.65)	0.0050
RESPONSE IN WEEK 1-42	145	101 (69.7)	144	69 (47.9)	20.88 (10.21, 31.54)	2.61 (1.57, 4.34)	1.43 (1.18, 1.74)	0.0003
RESPONSE IN WEEK 1-48	145	103 (71.0)	144	73 (50.7)	19.49 (8.82, 30.16)	2.46 (1.48, 4.08)	1.38 (1.15, 1.66)	0.0007

Cut-off date: 22-Sep-2023

Response is defined as the absence of transfusions for a consecutive period of at least 168 days.
 (a) Risk difference, Odds ratio, and Risk ratio estimated using Mantel-Haenszel method stratified by baseline RBC transfusion burden (< 4, >= 4 pRBC units) and RS status (RS+, RS-), excluding one subject due to missing RS status. CIs are based on normal approximation.
 (b) p-value for the Risk ratio based on normal approximation.

Program Source: /projects/bms214671/stats/market/mamds002_202309/prog/tables/rt-ef-iadds-ebr1705.sas

04MAR2024:23:33:56

Protocol: ACE-536-MDS-002

Page 1 of 1

Table 69.2
 RBC-TI >= 48 weeks
 Subjects with sEPO Level at Baseline <200 U/L - New Cutoff
 ITT Population

	Luspatercept N = 145		Epoetin Alfa N = 144		Luspatercept vs. Epoetin Alfa			
	N	Response n (%)	N	Response n (%)	Risk difference (95% CI) (a)	Odds ratio (95% CI) (a)	Risk ratio (95% CI) (a)	p-value (b)
RESPONSE IN WEEK 1-48	145	57 (39.3)	144	35 (24.3)	14.63 (4.33, 24.93)	2.07 (1.22, 3.51)	1.60 (1.13, 2.26)	0.0076
RESPONSE IN WEEK 1-EOT	145	76 (52.4)	144	49 (34.0)	18.00 (6.95, 29.05)	2.16 (1.33, 3.52)	1.53 (1.16, 2.01)	0.0023

Cut-off date: 22-Sep-2023

Response is defined as the absence of transfusions for a consecutive period of at least 336 days.
 (a) Risk difference, Odds ratio, and Risk ratio estimated using Mantel-Haenszel method stratified by baseline RBC transfusion burden (< 4, >= 4 pRBC units) and RS status (RS+, RS-), excluding one subject due to missing RS status. CIs are based on normal approximation.
 (b) p-value for the Risk ratio based on normal approximation.

Program Source: /projects/bms214671/stats/market/mamds002_202309/prog/tables/rt-ef-iadds-ebr1705.sas

04MAR2024:23:34:26

Protocol: ACE-536-MDS-002

Page 1 of 1

Table 65.2
 Mean Hemoglobin Change
 Subjects with sEPO Level at Baseline <200 U/L - New Cutoff
 ITT Population

	Luspatercept N = 145			Epoetin Alfa N = 144			Luspatercept vs. Epoetin Alfa		
	N (a)	Baseline mean (SD) (b)	Change LS mean (SE) (c) (d)	N (a)	Baseline mean (SD) (b)	Change LS mean (SE) (c) (d)	LS mean difference (95% CI) (b)	p-value (d)	Hedges' g (95% CI) (e)
HGB (G/DL) IN WEEK 1-24	145	7.7 (0.84)	2.14 (0.09)	144	7.7 (0.94)	1.62 (0.09)	0.52 (0.29, 0.75)	<0.0001	0.52 (0.28, 0.75)
HGB (G/DL) IN WEEK 1-EOT	145	7.7 (0.84)	2.17 (0.09)	144	7.7 (0.94)	1.62 (0.09)	0.54 (0.31, 0.78)	<0.0001	0.54 (0.30, 0.77)

Cut-off date: 22-Sep-2023

Only central laboratory Hgb measurements used. Hgb measurement within 14 days after an RBC transfusion excluded unless they are within 3 days prior to another transfusion (14/3-day rule).

(a) Number of subjects with a baseline and a post-baseline value. (b) Baseline is defined the lowest Hgb value (after applying the 14/3-day rule) from the central, local laboratory, or pre-transfusion Hgb from transfusion records that is within 56 days on or prior to the first dose of IP. (c) The post-baseline value is based on the average across Week 1-24 and Week 1-EOT, respectively. (d) Estimates based on ANCOVA of change from baseline, adjusted for the baseline value, as well as baseline RBC transfusion burden (< 4, >= 4 pRBC units) and RS status (RS+, RS-), excluding one subject due to missing RS status. (e) Calculated based on the LS mean difference and an approximate pooled SD derived from the SE of the LS mean difference.

Program Source: /projects/bms214671/stats/mamds002_202309/prog/tables/rt-ef-bchg-eb1705.sas

04MAR2024:23:35:34

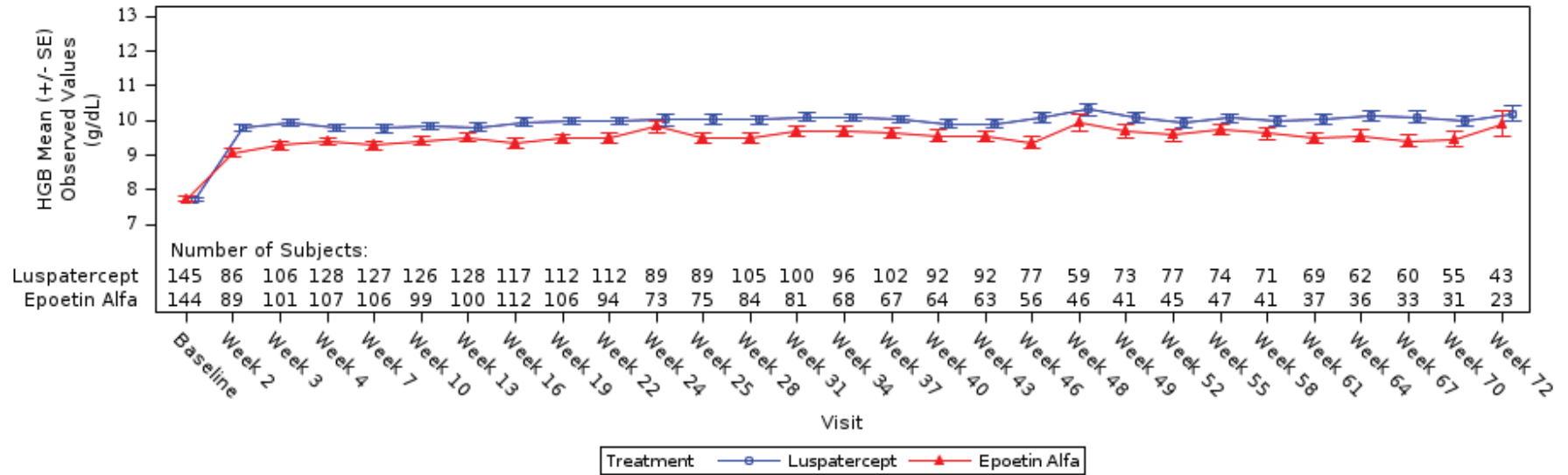
Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Protocol: ACE-536-MDS-002

Page 1 of 2

Figure 17.2:

Line Plot of Mean Hemoglobin Over Time - Subjects with sEPO Level at Baseline <200 U/L - New Cutoff - ITT Population



Cut-off date: 22-Sep-2023

Standardized scores are presented. SE = Standard error.

Only central laboratory results are included.

Program Source: /projects/bms214671/stats/market/mamds002_202309/prog/figures

Program Name: rg-ef-ittallsubjmh-ebr1705.sas

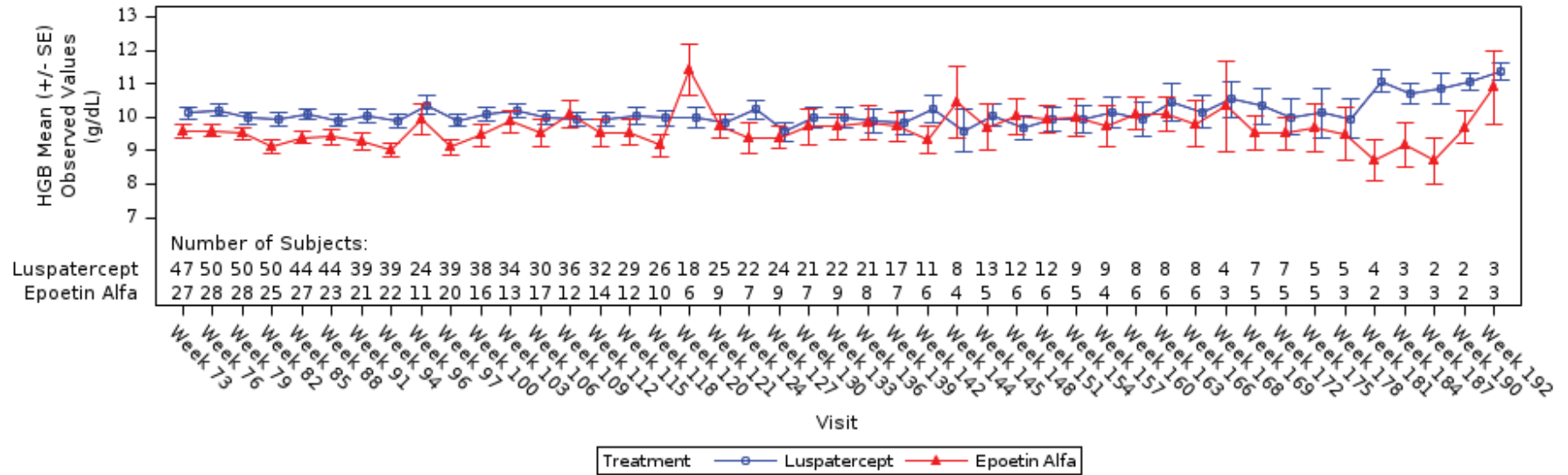
04MAR2024:23:36:13

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Protocol: ACE-536-MDS-002

Page 2 of 2

Figure 17.2:
Line Plot of Mean Hemoglobin Over Time - Subjects with sEPO Level at Baseline <200 U/L - New Cutoff - ITT Population



Cut-off date: 22-Sep-2023

Standardized scores are presented. SE = Standard error.

Only central laboratory results are included.

Program Source: /projects/bms214671/stats/market/mamds002_202309/prog/figures

Program Name: rg-ef-ittallsubjmh-ebr1705.sas

04MAR2024:23:36:13

Protocol: ACE-536-MDS-002

Page 1 of 1

Table 66.2
 RBC-TI \geq 12 Weeks with Concurrent Mean Hemoglobin Increase \geq 1.5g/dL
 Subjects with sEPO Level at Baseline $<$ 200 U/L - New Cutoff
 ITT Population

	Luspatercept N = 145		Epoetin Alfa N = 144		Luspatercept vs. Epoetin Alfa			
	N	Response n (%)	N	Response n (%)	Risk difference (95% CI) (a)	Odds ratio (95% CI) (a)	Risk ratio (95% CI) (a)	p-value (b)
RESPONSE IN WEEK 1-24	145	96 (66.2)	144	59 (41.0)	24.54 (13.49, 35.60)	2.81 (1.73, 4.58)	1.60 (1.27, 2.00)	$<$ 0.0001
RESPONSE IN WEEK 1-EOT	145	111 (76.6)	144	74 (51.4)	24.60 (13.86, 35.34)	3.01 (1.81, 5.00)	1.48 (1.23, 1.78)	$<$ 0.0001

Cut-off date: 22-Sep-2023

Response is defined as a consecutive 84-day period of RBC-TI with a concurrent mean Hgb value increase of \geq 1.5 g/dL compared to baseline. Only central laboratory results are included.

(a) Risk difference, Odds ratio, and Risk ratio estimated using Mantel-Haenszel method stratified by baseline RBC transfusion burden ($<$ 4, \geq 4 pRBC units) and RS status (RS+, RS-), excluding one subject due to missing RS status. CIs are based on normal approximation.

(b) p-value for the Risk ratio based on normal approximation.

Program Source: /projects/bms214671/stats/market/mamds002_202309/prog/tables/rt-ef-iadds-ebr1705.sas

04MAR2024:23:34:16

Protocol: ACE-536-MDS-002

Page 1 of 3

Table 56.3
 EORTC QLQ-C30: Available Data Rate and Completion Rate by Visit
 With the Numerators Based on the Availability of Non-Missing Scores for Analysis
 Subjects with sEPO Level at Baseline <200 U/L
 ITT Population

Parameter	Available Data Rate			Completion Rate		
	Luspatercept	Epoetin Alfa	Total	Luspatercept	Epoetin Alfa	Total
BASELINE	139/145 (95.9%)	136/144 (94.4%)	275/289 (95.2%)	139/145 (95.9%)	136/144 (94.4%)	275/289 (95.2%)
W7D1	114/145 (78.6%)	106/144 (73.6%)	220/289 (76.1%)	114/143 (79.7%)	106/135 (78.5%)	220/278 (79.1%)
W13D1	107/145 (73.8%)	102/144 (70.8%)	209/289 (72.3%)	107/136 (78.7%)	102/128 (79.7%)	209/264 (79.2%)
W19D1	102/145 (70.3%)	99/144 (68.8%)	201/289 (69.6%)	102/127 (80.3%)	99/124 (79.8%)	201/251 (80.1%)
D169	103/145 (71.0%)	94/144 (65.3%)	197/289 (68.2%)	103/132 (78.0%)	94/118 (79.7%)	197/250 (78.8%)
W25D1	99/145 (68.3%)	83/144 (57.6%)	182/289 (63.0%)	99/122 (81.1%)	83/110 (75.5%)	182/232 (78.4%)
W31D1	82/145 (56.6%)	70/144 (48.6%)	152/289 (52.6%)	82/105 (78.1%)	70/ 86 (81.4%)	152/191 (79.6%)
W37D1	74/145 (51.0%)	66/144 (45.8%)	140/289 (48.4%)	74/ 97 (76.3%)	66/ 74 (89.2%)	140/171 (81.9%)
W43D1	67/145 (46.2%)	55/144 (38.2%)	122/289 (42.2%)	67/ 85 (78.8%)	55/ 69 (79.7%)	122/154 (79.2%)
D337	68/145 (46.9%)	49/144 (34.0%)	117/289 (40.5%)	68/ 86 (79.1%)	49/ 68 (72.1%)	117/154 (76.0%)
W49D1	66/145 (45.5%)	42/144 (29.2%)	108/289 (37.4%)	66/ 79 (83.5%)	42/ 57 (73.7%)	108/136 (79.4%)
W55D1	61/145 (42.1%)	30/144 (20.8%)	91/289 (31.5%)	61/ 71 (85.9%)	30/ 45 (66.7%)	91/116 (78.4%)
W61D1	49/145 (33.8%)	23/144 (16.0%)	72/289 (24.9%)	49/ 63 (77.8%)	23/ 37 (62.2%)	72/100 (72.0%)

Cut-off date: 31-Mar-2023

For both rates, the numerator for a given scheduled visit, is the number of subjects per treatment arm with a non-missing score for at least one summary scale / subscale / domain at that visit.

For the available data rate, the denominators for all scheduled visits are fixed, which is the ITT population.

For the completion rate, the denominators for a given scheduled visit are based on the number of subjects eligible for assessment at that visit per treatment arm.

Program Source: /projects/bms214671/stats/market/mamds002_202305/prog/tables/rt-ef-itteplt200drcrbh16-ebr1705.sas 18MAR2024:02:17:23

Protocol: ACE-536-MDS-002

Page 2 of 3

Table 56.3
 EORTC QLQ-C30: Available Data Rate and Completion Rate by Visit
 With the Numerators Based on the Availability of Non-Missing Scores for Analysis
 Subjects with sEPO Level at Baseline <200 U/L
 ITT Population

Parameter	Available Data Rate			Completion Rate		
	Luspatercept	Epoetin Alfa	Total	Luspatercept	Epoetin Alfa	Total
W67D1	49/145 (33.8%)	23/144 (16.0%)	72/289 (24.9%)	49/ 59 (83.1%)	23/ 34 (67.6%)	72/ 93 (77.4%)
W73D1	48/145 (33.1%)	24/144 (16.7%)	72/289 (24.9%)	48/ 55 (87.3%)	24/ 31 (77.4%)	72/ 86 (83.7%)
W79D1	44/145 (30.3%)	20/144 (13.9%)	64/289 (22.1%)	44/ 49 (89.8%)	20/ 27 (74.1%)	64/ 76 (84.2%)
W85D1	41/145 (28.3%)	21/144 (14.6%)	62/289 (21.5%)	41/ 46 (89.1%)	21/ 25 (84.0%)	62/ 71 (87.3%)
W91D1	34/145 (23.4%)	14/144 (9.7%)	48/289 (16.6%)	34/ 38 (89.5%)	14/ 24 (58.3%)	48/ 62 (77.4%)
W97D1	27/145 (18.6%)	12/144 (8.3%)	39/289 (13.5%)	27/ 34 (79.4%)	12/ 17 (70.6%)	39/ 51 (76.5%)
W103D1	26/145 (17.9%)	10/144 (6.9%)	36/289 (12.5%)	26/ 29 (89.7%)	10/ 14 (71.4%)	36/ 43 (83.7%)
W109D1	22/145 (15.2%)	9/144 (6.3%)	31/289 (10.7%)	22/ 28 (78.6%)	9/ 12 (75.0%)	31/ 40 (77.5%)
W115D1	21/145 (14.5%)	9/144 (6.3%)	30/289 (10.4%)	21/ 25 (84.0%)	9/ 11 (81.8%)	30/ 36 (83.3%)
W121D1	18/145 (12.4%)	8/144 (5.6%)	26/289 (9.0%)	18/ 21 (85.7%)	8/ 10 (80.0%)	26/ 31 (83.9%)
W127D1	16/145 (11.0%)	7/144 (4.9%)	23/289 (8.0%)	16/ 19 (84.2%)	7/ 10 (70.0%)	23/ 29 (79.3%)
W133D1	10/145 (6.9%)	7/144 (4.9%)	17/289 (5.9%)	10/ 16 (62.5%)	7/ 10 (70.0%)	17/ 26 (65.4%)
W139D1	12/145 (8.3%)	8/144 (5.6%)	20/289 (6.9%)	12/ 13 (92.3%)	8/ 9 (88.9%)	20/ 22 (90.9%)

Cut-off date: 31-Mar-2023

For both rates, the numerator for a given scheduled visit, is the number of subjects per treatment arm with a non-missing score for at least one summary scale / subscale / domain at that visit.

For the available data rate, the denominators for all scheduled visits are fixed, which is the ITT population.

For the completion rate, the denominators for a given scheduled visit are based on the number of subjects eligible for assessment at that visit per treatment arm.

Program Source: /projects/bms214671/stats/market/mamds002_202305/prog/tables/rt-ef-itteplt200drcrbh16-ebr1705.sas 18MAR2024:02:17:23

Protocol: ACE-536-MDS-002

Page 3 of 3

Table 56.3
 EORTC QLQ-C30: Available Data Rate and Completion Rate by Visit
 With the Numerators Based on the Availability of Non-Missing Scores for Analysis
 Subjects with sEPO Level at Baseline <200 U/L
 ITT Population

Parameter	Available Data Rate			Completion Rate		
	Luspatercept	Epoetin Alfa	Total	Luspatercept	Epoetin Alfa	Total
W145D1	7/145 (4.8%)	6/144 (4.2%)	13/289 (4.5%)	7/ 9 (77.8%)	6/ 8 (75.0%)	13/ 17 (76.5%)
W151D1	7/145 (4.8%)	5/144 (3.5%)	12/289 (4.2%)	7/ 7 (100.0%)	5/ 7 (71.4%)	12/ 14 (85.7%)
W157D1	5/145 (3.4%)	5/144 (3.5%)	10/289 (3.5%)	5/ 5 (100.0%)	5/ 6 (83.3%)	10/ 11 (90.9%)
W163D1	3/145 (2.1%)	4/144 (2.8%)	7/289 (2.4%)	3/ 3 (100.0%)	4/ 5 (80.0%)	7/ 8 (87.5%)
W169D1	1/145 (0.7%)	2/144 (1.4%)	3/289 (1.0%)	1/ 4 (25.0%)	2/ 5 (40.0%)	3/ 9 (33.3%)
W175D1	2/145 (1.4%)	3/144 (2.1%)	5/289 (1.7%)	2/ 2 (100.0%)	3/ 3 (100.0%)	5/ 5 (100.0%)
W181D1	0	2/144 (1.4%)	2/289 (0.7%)	0	2/ 3 (66.7%)	2/ 3 (66.7%)
W187D1	0	1/144 (0.7%)	1/289 (0.3%)	0	1/ 1 (100.0%)	1/ 1 (100.0%)
W193D1	0	1/144 (0.7%)	1/289 (0.3%)	0	1/ 1 (100.0%)	1/ 1 (100.0%)
EOT	40/145 (27.6%)	47/144 (32.6%)	87/289 (30.1%)	40/ 81 (49.4%)	47/ 98 (48.0%)	87/179 (48.6%)

Cut-off date: 31-Mar-2023

For both rates, the numerator for a given scheduled visit, is the number of subjects per treatment arm with a non-missing score for at least one summary scale / subscale / domain at that visit.

For the available data rate, the denominators for all scheduled visits are fixed, which is the ITT population.

For the completion rate, the denominators for a given scheduled visit are based on the number of subjects eligible for assessment at that visit per treatment arm.

Program Source: /projects/bms214671/stats/market/mamds002_202305/prog/tables/rt-ef-itteplt200drcrbh16-ebr1705.sas 18MAR2024:02:17:23

Protocol: ACE-536-MDS-002

Page 1 of 3

Table 46.2
 EORTC QLQ-C30: MMRM Analysis of Change from Baseline in Week 1-24
 Subjects with sEPO Level at Baseline <200 U/L
 HRQoL Evaluable Population - EORTC QLQ-C30

	Luspatercept (N=132)			Epoetin Alfa (N=127)			Luspatercept vs. Epoetin Alfa	
	N (a)	Baseline mean (SD)	Change LS mean (SE) (b)	N (a)	Baseline mean (SD)	Change LS mean (SE) (b)	LS mean difference (95% CI) p-value (b)	Hedges'g (95% CI) (c)
GLOBAL HEALTH STATUS/QOL	128	60.4 (17.95)	2.0 (1.38)	115	59.3 (20.41)	2.1 (1.47)	-0.12 (-3.71, 3.46) 0.9461	-0.01 (-0.26, 0.24)
PHYSICAL FUNCTIONING	128	68.6 (20.48)	1.7 (1.37)	115	63.1 (21.69)	3.3 (1.45)	-1.61 (-5.19, 1.97) 0.3759	-0.11 (-0.37, 0.14)
ROLE FUNCTIONING	128	72.4 (25.31)	2.3 (1.82)	115	72.2 (25.44)	0.4 (1.92)	1.94 (-2.78, 6.65) 0.4195	0.10 (-0.15, 0.36)
EMOTIONAL FUNCTIONING	128	77.3 (19.20)	3.5 (1.36)	115	73.0 (20.75)	4.5 (1.44)	-1.08 (-4.62, 2.47) 0.5496	-0.08 (-0.33, 0.18)
COGNITIVE FUNCTIONING	128	79.6 (22.35)	2.8 (1.31)	115	79.1 (22.26)	1.2 (1.39)	1.56 (-1.84, 4.97) 0.3662	0.12 (-0.14, 0.37)

Cut-off date: 31-Mar-2023

(a) Number of subjects included in the model.

(b) MMRM based on assessments occurring on or before Study Day 171 at the dosing visits up to W25D1, with change from baseline treated as the dependent variable (excluding one subject due to missing RS status).

The baseline score, treatment, visit, the baseline*visit interaction, the treatment*visit interaction, baseline RBC transfusion burden (< 4, >= 4 pRBC units) and RS status (RS+, RS-) are included as fixed effects. Visit is treated as a repeated effect using an UN covariance matrix, if possible, and CS otherwise.

The LS means are overall estimates across all post-baseline visits included in the model.

(c) Calculated based on the LS mean difference and an approximate pooled SD derived from the SE of the LS mean difference.

Program: ./primary/./pgm_code/./primary/rpt/pgm_code/rt-ef-eortc-mmrmchg24_eplt200.sas

04APR2024:14:50:13

Protocol: ACE-536-MDS-002

Page 2 of 3

Table 46.2
 EORTC QLQ-C30: MMRM Analysis of Change from Baseline in Week 1-24
 Subjects with sEPO Level at Baseline <200 U/L
 HRQoL Evaluable Population - EORTC QLQ-C30

	Luspatercept (N=132)			Epoetin Alfa (N=127)			Luspatercept vs. Epoetin Alfa	
	N (a)	Baseline mean (SD)	Change LS mean (SE) (b)	N (a)	Baseline mean (SD)	Change LS mean (SE) (b)	LS mean difference (95% CI) p-value (b)	Hedges'g (95% CI) (c)
SOCIAL FUNCTIONING	128	82.7 (20.21)	-1.2 (1.63)	115	79.5 (22.18)	0.4 (1.73)	-1.61 (-5.86, 2.65) 0.4579	-0.10 (-0.35, 0.16)
FATIGUE	128	41.1 (23.92)	-4.0 (1.70)	115	46.7 (25.35)	-7.5 (1.80)	3.55 (-0.89, 7.98) 0.1163	0.20 (-0.05, 0.45)
NAUSEA AND VOMITING	128	3.9 (9.23)	1.3 (0.86)	115	4.7 (12.25)	-0.6 (0.91)	1.94 (-0.30, 4.18) 0.0891	0.22 (-0.03, 0.47)
PAIN	128	21.4 (24.39)	-2.0 (1.61)	115	20.9 (23.86)	-3.7 (1.71)	1.62 (-2.57, 5.80) 0.4472	0.10 (-0.15, 0.35)
DYSPNEA	128	27.1 (28.29)	-3.4 (1.95)	115	31.9 (27.83)	-6.1 (2.06)	2.77 (-2.29, 7.83) 0.2821	0.14 (-0.11, 0.39)

Cut-off date: 31-Mar-2023

(a) Number of subjects included in the model.

(b) MMRM based on assessments occurring on or before Study Day 171 at the dosing visits up to W25D1, with change from baseline treated as the dependent variable (excluding one subject due to missing RS status).

The baseline score, treatment, visit, the baseline*visit interaction, the treatment*visit interaction, baseline RBC transfusion burden (< 4, >= 4 pRBC units) and RS status (RS+, RS-) are included as fixed effects. Visit is treated as a repeated effect using an UN covariance matrix, if possible, and CS otherwise.

The LS means are overall estimates across all post-baseline visits included in the model.

(c) Calculated based on the LS mean difference and an approximate pooled SD derived from the SE of the LS mean difference.

Program: ./primary/./pgm_code/./primary/rpt/pgm_code/rt-ef-eortc-mmrmchg24_eplt200.sas

04APR2024:14:50:13

Protocol: ACE-536-MDS-002

Page 3 of 3

Table 46.2
 EORTC QLQ-C30: MMRM Analysis of Change from Baseline in Week 1-24
 Subjects with sEPO Level at Baseline <200 U/L
 HRQoL Evaluable Population - EORTC QLQ-C30

	Luspatercept (N=132)			Epoetin Alfa (N=127)			Luspatercept vs. Epoetin Alfa	
	N (a)	Baseline mean (SD)	Change LS mean (SE) (b)	N (a)	Baseline mean (SD)	Change LS mean (SE) (b)	LS mean difference (95% CI) p-value (b)	Hedges'g (95% CI) (c)
INSOMNIA	128	30.7 (28.86)	-2.9 (2.07)	115	29.2 (29.46)	-4.0 (2.19)	1.16 (-4.22, 6.54) 0.6716	0.05 (-0.20, 0.31)
APPETITE LOSS	128	17.7 (26.10)	-2.6 (1.67)	115	18.4 (24.33)	-0.4 (1.77)	-2.24 (-6.56, 2.09) 0.3102	-0.13 (-0.38, 0.12)
CONSTIPATION	128	13.5 (23.45)	-4.1 (1.53)	115	16.1 (25.18)	-2.9 (1.62)	-1.22 (-5.20, 2.76) 0.5472	-0.08 (-0.33, 0.17)
DIARRHEA	128	5.5 (14.95)	2.5 (1.24)	115	5.0 (13.47)	0.6 (1.32)	1.83 (-1.39, 5.06) 0.2634	0.14 (-0.11, 0.40)
FINANCIAL DIFFICULTIES	128	8.6 (16.86)	-2.2 (1.18)	115	9.9 (18.25)	0.1 (1.25)	-2.29 (-5.36, 0.77) 0.1412	-0.19 (-0.44, 0.06)

Cut-off date: 31-Mar-2023

(a) Number of subjects included in the model.

(b) MMRM based on assessments occurring on or before Study Day 171 at the dosing visits up to W25D1, with change from baseline treated as the dependent variable (excluding one subject due to missing RS status).

The baseline score, treatment, visit, the baseline*visit interaction, the treatment*visit interaction, baseline RBC transfusion burden (< 4, >= 4 pRBC units) and RS status (RS+, RS-) are included as fixed effects. Visit is treated as a repeated effect using an UN covariance matrix, if possible, and CS otherwise.

The LS means are overall estimates across all post-baseline visits included in the model.

(c) Calculated based on the LS mean difference and an approximate pooled SD derived from the SE of the LS mean difference.

Program: ./primary/./pgm_code/./primary/rpt/pgm_code/rt-ef-eortc-mmrmchg24_eplt200.sas

04APR2024:14:50:13

Protocol: ACE-536-MDS-002

Page 1 of 135

Table 61.2
 EORTC QLQ-C30 Scales: MMRM Analysis of Change from Baseline in Week 1-24 - Subgroup Analysis
 Subjects with sEPO Level at Baseline <200 U/L
 HRQoL Evaluable Population - EORTC QLQ-C30

	Luspatercept (N=132)			Epoetin Alfa (N=127)			Luspatercept vs. Epoetin Alfa		Inter- -action (d)
	N (a)	Baseline mean (SD)	Change LS mean (SE) [b]	N (a)	Baseline mean (SD)	Change LS mean (SE) [b]	LS mean difference (95% CI) p-value (b)	Hedges'g (95% CI) (c)	
GLOBAL HEALTH STATUS/QOL AGE CATEGORIES (YEARS)									
<= 64	19	61.0 (18.01)	5.0 (2.53)	15	65.6 (13.31)	5.8 (2.79)	-0.79 (-8.50, 6.93) 0.8368	-0.03 (-0.28, 0.22)	0.9700
65-74	43	56.0 (16.60)	3.3 (2.15)	34	57.8 (20.09)	2.9 (2.45)	0.44 (-6.07, 6.94) 0.8938	0.02 (-0.23, 0.27)	
>= 75	66	63.0 (18.50)	-0.1 (1.71)	67	58.2 (21.93)	0.1 (1.74)	-0.20 (-5.04, 4.65) 0.9365	-0.01 (-0.26, 0.24)	
GENDER									
MALE	75	62.4 (18.80)	2.4 (1.48)	57	58.0 (21.71)	0.2 (1.78)	2.19 (-2.39, 6.78) 0.3459	0.12 (-0.13, 0.37)	0.1509
FEMALE	53	57.4 (16.40)	0.6 (1.99)	59	60.0 (19.38)	3.5 (1.85)	-2.93 (-8.31, 2.44) 0.2820	-0.14 (-0.39, 0.11)	

Cut-off date: 31-Mar-2023

(a) Number of subjects included in the model.

(b) MMRM based on assessments occurring on or before Study Day 171 at the dosing visits up to W25D1, with change from baseline treated as the dependent variable.

The baseline score, treatment, visit, the baseline*visit interaction, and the treatment*visit interaction are included as fixed effects. Visit is treated as a repeated effect using an UN covariance matrix, if possible, and CS otherwise.

The LS means are overall estimates across all post-baseline visits included in the model.

(c) Calculated based on the LS mean difference and an approximate pooled SD derived from the SE of the LS mean difference.

(d) p-value for heterogeneity of the LS mean difference across subgroups calculated using the Cochran's Q test.

Program: ./primary/./pgm_code/./primary/rpt/pgm_code/rf-ef-hrq30mmrchgw24subepl200.sas

03APR2024:15:52:03

Protocol: ACE-536-MDS-002

Page 2 of 135

Table 61.2
 EORTC QLQ-C30 Scales: MMRM Analysis of Change from Baseline in Week 1-24 - Subgroup Analysis
 Subjects with sEPO Level at Baseline <200 U/L
 HRQoL Evaluable Population - EORTC QLQ-C30

	Luspatercept (N=132)			Epoetin Alfa (N=127)			Luspatercept vs. Epoetin Alfa		Inter- -action (d)
	N (a)	Baseline mean (SD)	Change LS mean (SE) [b]	N (a)	Baseline mean (SD)	Change LS mean (SE) [b]	LS mean difference (95% CI) p-value (b)	Hedges'g (95% CI) (c)	
GLOBAL HEALTH STATUS/QOL									
RACE									0.0400
WHITE	100	59.8 (17.69)	1.6 (1.33)	90	57.5 (19.03)	3.7 (1.40)	-2.16 (-5.97, 1.65) 0.2657	-0.14 (-0.39, 0.11)	
NON-WHITE	17	60.3 (18.76)	5.5 (3.74)	18	63.4 (24.44)	-3.8 (3.68)	9.32 (-1.36, 20.00) 0.0850	0.23 (-0.02, 0.48)	
BASELINE TRANSFUSION BURDEN									0.1936
< 4 UNITS	85	61.0 (18.01)	2.4 (1.47)	76	59.4 (19.26)	1.1 (1.55)	1.24 (-2.98, 5.45) 0.5629	0.07 (-0.18, 0.33)	
> 4 UNITS	43	59.1 (17.98)	-0.7 (2.19)	40	58.3 (22.88)	3.1 (2.37)	-3.79 (-10.2, 2.63) 0.2434	-0.15 (-0.40, 0.10)	

Cut-off date: 31-Mar-2023

(a) Number of subjects included in the model.

(b) MMRM based on assessments occurring on or before Study Day 171 at the dosing visits up to W25D1, with change from baseline treated as the dependent variable.

The baseline score, treatment, visit, the baseline*visit interaction, and the treatment*visit interaction are included as fixed effects. Visit is treated as a repeated effect using an UN covariance matrix, if possible, and CS otherwise. The LS means are overall estimates across all post-baseline visits included in the model.

(c) Calculated based on the LS mean difference and an approximate pooled SD derived from the SE of the LS mean difference.

(d) p-value for heterogeneity of the LS mean difference across subgroups calculated using the Cochran's Q test.

Program: ./primary/./pgm_code/./primary/rpt/pgm_code/rf-ef-hrq30mmchgw24subepl200.sas

03APR2024:15:52:03

Protocol: ACE-536-MDS-002

Page 3 of 135

Table 61.2
 EORTC QLQ-C30 Scales: MMRM Analysis of Change from Baseline in Week 1-24 - Subgroup Analysis
 Subjects with sEPO Level at Baseline <200 U/L
 HRQoL Evaluable Population - EORTC QLQ-C30

	Luspatercept (N=132)			Epoetin Alfa (N=127)			Luspatercept vs. Epoetin Alfa		Inter- -action (d)
	N (a)	Baseline mean (SD)	Change LS mean (SE) [b]	N (a)	Baseline mean (SD)	Change LS mean (SE) [b]	LS mean difference (95% CI) p-value (b)	Hedges'g (95% CI) (c)	
GLOBAL HEALTH STATUS/QOL									
RING SIDEROBLAST STATUS									
RS+	96	61.0 (16.91)	0.0 (1.29)	84	61.7 (19.15)	1.5 (1.40)	-1.52 (-5.28, 2.23) 0.4247	-0.10 (-0.35, 0.15)	0.2224
RS-	32	58.3 (20.95)	6.7 (2.96)	31	51.6 (22.71)	2.6 (2.96)	4.10 (-4.30, 12.50) 0.3325	0.12 (-0.13, 0.38)	
BASELINE SERUM EPO <= 200 U/L	128	60.4 (17.95)	1.6 (1.20)	116	59.1 (20.49)	1.7 (1.28)	-0.09 (-3.55, 3.36) 0.9571	-0.01 (-0.26, 0.24)	N.D.

Cut-off date: 31-Mar-2023

(a) Number of subjects included in the model.

(b) MMRM based on assessments occurring on or before Study Day 171 at the dosing visits up to W25D1, with change from baseline treated as the dependent variable.

The baseline score, treatment, visit, the baseline*visit interaction, and the treatment*visit interaction are included as fixed effects. Visit is treated as a repeated effect using an UN covariance matrix, if possible, and CS otherwise.

The LS means are overall estimates across all post-baseline visits included in the model.

(c) Calculated based on the LS mean difference and an approximate pooled SD derived from the SE of the LS mean difference.

(d) p-value for heterogeneity of the LS mean difference across subgroups calculated using the Cochran's Q test.

Program: ./primary/./pgm_code/./primary/rpt/pgm_code/ef-hrq30mmchgw24subept200.sas

03APR2024:15:52:03

Protocol: ACE-536-MDS-002

Page 4 of 135

Table 61.2
 EORTC QLQ-C30 Scales: MMRM Analysis of Change from Baseline in Week 1-24 - Subgroup Analysis
 Subjects with sEPO Level at Baseline <200 U/L
 HRQoL Evaluable Population - EORTC QLQ-C30

	Luspatercept (N=132)			Epoetin Alfa (N=127)			Luspatercept vs. Epoetin Alfa		
	N (a)	Baseline mean (SD)	Change LS mean (SE) [b]	N (a)	Baseline mean (SD)	Change LS mean (SE) [b]	LS mean difference (95% CI) p-value (b)	Hedges'g (95% CI) (c)	Inter- action (d)
GLOBAL HEALTH STATUS/QOL MDS WHO CLASSIFICATION AT BASELINE									0.2065
MDS-MLD	33	58.1 (21.09)	8.2 (2.92)	29	51.1 (23.22)	3.9 (3.09)	4.24 (-4.27, 12.75) 0.3225	0.13 (-0.12, 0.38)	
MDS-RS-MLD	93	61.0 (16.76)	-0.2 (1.33)	75	61.0 (19.43)	1.5 (1.51)	-1.70 (-5.67, 2.27) 0.3993	-0.11 (-0.36, 0.14)	

Cut-off date: 31-Mar-2023

(a) Number of subjects included in the model.

(b) MMRM based on assessments occurring on or before Study Day 171 at the dosing visits up to W25D1, with change from baseline treated as the dependent variable.

The baseline score, treatment, visit, the baseline*visit interaction, and the treatment*visit interaction are included as fixed effects. Visit is treated as a repeated effect using an UN covariance matrix, if possible, and CS otherwise.

The LS means are overall estimates across all post-baseline visits included in the model.

(c) Calculated based on the LS mean difference and an approximate pooled SD derived from the SE of the LS mean difference.

(d) p-value for heterogeneity of the LS mean difference across subgroups calculated using the Cochran's Q test.

Program: ./primary/./pgm_code/./primary/rpt/pgm_code/rf-ef-hrq30mmchgw24subeptl200.sas

03APR2024:15:52:03

Protocol: ACE-536-MDS-002

Page 5 of 135

Table 61.2
 EORTC QLQ-C30 Scales: MMRM Analysis of Change from Baseline in Week 1-24 - Subgroup Analysis
 Subjects with sEPO Level at Baseline <200 U/L
 HRQoL Evaluable Population - EORTC QLQ-C30

	Luspatercept (N=132)			Epoetin Alfa (N=127)			Luspatercept vs. Epoetin Alfa		
	N (a)	Baseline mean (SD)	Change LS mean (SE) [b]	N (a)	Baseline mean (SD)	Change LS mean (SE) [b]	LS mean difference (95% CI) p-value (b)	Hedges'g (95% CI) (c)	Inter- action (d)
GLOBAL HEALTH STATUS/QOL TIME SINCE INITIAL DIAGNOSIS AT BASELINE									0.2008
<= 1 YEARS	73	61.2 (19.00)	2.0 (1.53)	78	59.2 (21.51)	-0.2 (1.49)	2.28 (-1.94, 6.50) 0.2880	0.14 (-0.12, 0.39)	
> 1 to 2 YEARS	14	61.3 (17.48)	7.8 (4.27)	14	52.4 (23.67)	5.9 (4.33)	1.86 (-10.9, 14.59) 0.7660	0.04 (-0.21, 0.29)	
> 2 to 5 YEARS	24	61.1 (18.17)	-0.3 (2.39)	14	64.9 (11.87)	2.0 (3.09)	-2.31 (-10.3, 5.64) 0.5587	-0.08 (-0.33, 0.18)	
> 5 YEARS	17	54.9 (13.20)	-0.5 (3.45)	10	59.2 (16.41)	9.8 (4.71)	-10.29 (-22.4, 1.80) 0.0918	-0.22 (-0.48, 0.03)	

Cut-off date: 31-Mar-2023

(a) Number of subjects included in the model.

(b) MMRM based on assessments occurring on or before Study Day 171 at the dosing visits up to W25D1, with change from baseline treated as the dependent variable.

The baseline score, treatment, visit, the baseline*visit interaction, and the treatment*visit interaction are included as fixed effects. Visit is treated as a repeated effect using an UN covariance matrix, if possible, and CS otherwise. The LS means are overall estimates across all post-baseline visits included in the model.

(c) Calculated based on the LS mean difference and an approximate pooled SD derived from the SE of the LS mean difference.

(d) p-value for heterogeneity of the LS mean difference across subgroups calculated using the Cochran's Q test.

Program: ./primary/./pgm_code/./primary/rpt/pgm_code/rf-ef-hrq30mmchgw24subept200.sas

03APR2024:15:52:03

Protocol: ACE-536-MDS-002

Page 6 of 135

Table 61.2
 EORTC QLQ-C30 Scales: MMRM Analysis of Change from Baseline in Week 1-24 - Subgroup Analysis
 Subjects with sEPO Level at Baseline <200 U/L
 HRQoL Evaluable Population - EORTC QLQ-C30

	Luspatercept (N=132)			Epoetin Alfa (N=127)			Luspatercept vs. Epoetin Alfa		Inter- -action (d)
	N (a)	Baseline mean (SD)	Change LS mean (SE) [b]	N (a)	Baseline mean (SD)	Change LS mean (SE) [b]	LS mean difference (95% CI) p-value (b)	Hedges'g (95% CI) (c)	
GLOBAL HEALTH STATUS/QOL ECOG PERFORMANCE STATUS AT BASELINE 0 or 1	126	60.6 (17.93)	1.1 (1.23)	103	60.1 (20.17)	2.0 (1.37)	-0.83 (-4.45, 2.79) 0.6513	-0.06 (-0.31, 0.19)	N.D.
2	2	45.8 (17.68)	N.E N.E	13	50.6 (21.91)	N.E N.E	N.E N.E	N.E N.E	0.1175
BASELINE IPSS-R RISK VERY LOW	11	72.0 (17.19)	-1.3 (2.85)	12	66.7 (13.76)	-7.4 (2.49)	6.10 (-2.00,14.20) 0.1321	0.20 (-0.05, 0.45)	
LOW	90	59.1 (18.04)	1.7 (1.36)	86	57.8 (20.56)	3.7 (1.40)	-2.02 (-5.87, 1.83) 0.3023	-0.13 (-0.38, 0.12)	
INTERMEDIATE	25	60.0 (17.35)	1.9 (3.55)	16	62.5 (22.15)	-3.1 (4.47)	4.94 (-6.62,16.49) 0.3925	0.11 (-0.14, 0.36)	

Cut-off date: 31-Mar-2023

(a) Number of subjects included in the model.

(b) MMRM based on assessments occurring on or before Study Day 171 at the dosing visits up to W25D1, with change from baseline treated as the dependent variable.

The baseline score, treatment, visit, the baseline*visit interaction, and the treatment*visit interaction are included as fixed effects. Visit is treated as a repeated effect using an UN covariance matrix, if possible, and CS otherwise.

The LS means are overall estimates across all post-baseline visits included in the model.

(c) Calculated based on the LS mean difference and an approximate pooled SD derived from the SE of the LS mean difference.

(d) p-value for heterogeneity of the LS mean difference across subgroups calculated using the Cochran's Q test.

Program: ./primary/./pgm_code/./primary/rpt/pgm_code/rf-ef-hrq30mmchgw24subeplt200.sas

03APR2024:15:52:03

Protocol: ACE-536-MDS-002

Page 7 of 135

Table 61.2
 EORTC QLQ-C30 Scales: MMRM Analysis of Change from Baseline in Week 1-24 - Subgroup Analysis
 Subjects with sEPO Level at Baseline <200 U/L
 HRQoL Evaluable Population - EORTC QLQ-C30

	Luspatercept (N=132)			Epoetin Alfa (N=127)			Luspatercept vs. Epoetin Alfa		
	N (a)	Baseline mean (SD)	Change LS mean (SE) [b]	N (a)	Baseline mean (SD)	Change LS mean (SE) [b]	LS mean difference (95% CI) p-value (b)	Hedges'g (95% CI) (c)	Inter- action (d)
GLOBAL HEALTH STATUS/QOL									
SF3B1									
MUTATED	85	60.8 (17.67)	-0.0 (1.41)	67	62.3 (17.91)	2.5 (1.59)	-2.47 (-6.67, 1.73) 0.2476	-0.15 (-0.40, 0.10)	0.0420
NON-MUTATED	42	59.7 (18.85)	5.6 (2.39)	44	53.8 (23.67)	-0.1 (2.35)	5.63 (-1.07, 12.33) 0.0983	0.21 (-0.04, 0.47)	

Cut-off date: 31-Mar-2023

(a) Number of subjects included in the model.

(b) MMRM based on assessments occurring on or before Study Day 171 at the dosing visits up to W25D1, with change from baseline treated as the dependent variable.

The baseline score, treatment, visit, the baseline*visit interaction, and the treatment*visit interaction are included as fixed effects. Visit is treated as a repeated effect using an UN covariance matrix, if possible, and CS otherwise.

The LS means are overall estimates across all post-baseline visits included in the model.

(c) Calculated based on the LS mean difference and an approximate pooled SD derived from the SE of the LS mean difference.

(d) p-value for heterogeneity of the LS mean difference across subgroups calculated using the Cochran's Q test.

Program: ./primary/./pgm_code/./primary/rpt/pgm_code/ef-hrq30mmchgw24subepl200.sas

03APR2024:15:52:03

Protocol: ACE-536-MDS-002

Page 8 of 135

Table 61.2
 EORTC QLQ-C30 Scales: MMRM Analysis of Change from Baseline in Week 1-24 - Subgroup Analysis
 Subjects with sEPO Level at Baseline <200 U/L
 HRQoL Evaluable Population - EORTC QLQ-C30

	Luspatercept (N=132)			Epoetin Alfa (N=127)			Luspatercept vs. Epoetin Alfa		
	N (a)	Baseline mean (SD)	Change LS mean (SE) [b]	N (a)	Baseline mean (SD)	Change LS mean (SE) [b]	LS mean difference (95% CI) p-value (b)	Hedges'g (95% CI) (c)	Inter- action (d)
GLOBAL HEALTH STATUS/QOL									
BASELINE PLATELETS									N.D.
< 100 10 ⁹ /L	16	57.8 (21.40)	N.E N.E	13	45.5 (17.55)	N.E N.E	N.E N.E	N.E N.E	
100 to 450 10 ⁹ /L	109	60.4 (17.57)	0.2 (1.30)	95	60.8 (20.70)	1.2 (1.41)	-1.07 (-4.85, 2.70)	-0.07 (-0.32, 0.18)	
> 450 10 ⁹ /L	3	72.2 (9.62)	N.E N.E	8	60.4 (15.27)	N.E N.E	N.E N.E	N.E N.E	

Cut-off date: 31-Mar-2023

(a) Number of subjects included in the model.

(b) MMRM based on assessments occurring on or before Study Day 171 at the dosing visits up to W25D1, with change from baseline treated as the dependent variable.

The baseline score, treatment, visit, the baseline*visit interaction, and the treatment*visit interaction are included as fixed effects. Visit is treated as a repeated effect using an UN covariance matrix, if possible, and CS otherwise.

The LS means are overall estimates across all post-baseline visits included in the model.

(c) Calculated based on the LS mean difference and an approximate pooled SD derived from the SE of the LS mean difference.

(d) p-value for heterogeneity of the LS mean difference across subgroups calculated using the Cochran's Q test.

Program: ./primary/./pgm_code/./primary/rpt/pgm_code/rf-ef-hrq30mmchgw24subeptl200.sas

03APR2024:15:52:03

Protocol: ACE-536-MDS-002

Page 9 of 135

Table 61.2
 EORTC QLQ-C30 Scales: MMRM Analysis of Change from Baseline in Week 1-24 - Subgroup Analysis
 Subjects with sEPO Level at Baseline <200 U/L
 HRQoL Evaluable Population - EORTC QLQ-C30

	Luspatercept (N=132)			Epoetin Alfa (N=127)			Luspatercept vs. Epoetin Alfa		Inter- -action (d)
	N (a)	Baseline mean (SD)	Change LS mean (SE) [b]	N (a)	Baseline mean (SD)	Change LS mean (SE) [b]	LS mean difference (95% CI) p-value (b)	Hedges'g (95% CI) (c)	
GLOBAL HEALTH STATUS/QOL									
REGION									0.2394
NORTH AMERICA	6	65.3 (26.57)	N.E N.E	5	63.3 (21.73)	N.E N.E	N.E N.E	N.E N.E	
EUROPE	80	60.7 (18.04)	1.8 (1.47)	70	57.3 (20.16)	3.8 (1.57)	-1.93 (-6.19, 2.33)	-0.11 (-0.37, 0.14)	
ASIA	14	56.0 (14.41)	5.9 (4.21)	17	63.2 (25.18)	-2.5 (3.87)	8.45 (-3.33, 20.22)	0.19 (-0.06, 0.44)	
REST OF WORLD	28	60.4 (17.80)	0.8 (2.47)	24	60.4 (18.10)	1.2 (2.67)	-0.45 (-7.77, 6.87)	-0.02 (-0.27, 0.24)	

Cut-off date: 31-Mar-2023

(a) Number of subjects included in the model.

(b) MMRM based on assessments occurring on or before Study Day 171 at the dosing visits up to W25D1, with change from baseline treated as the dependent variable.

The baseline score, treatment, visit, the baseline*visit interaction, and the treatment*visit interaction are included as fixed effects. Visit is treated as a repeated effect using an UN covariance matrix, if possible, and CS otherwise.

The LS means are overall estimates across all post-baseline visits included in the model.

(c) Calculated based on the LS mean difference and an approximate pooled SD derived from the SE of the LS mean difference.

(d) p-value for heterogeneity of the LS mean difference across subgroups calculated using the Cochran's Q test.

Program: ./primary/./pgm_code/./primary/rpt/pgm_code/rf-ef-hrq30mmrchgw24subeplt200.sas

03APR2024:15:52:03

Protocol: ACE-536-MDS-002

Page 10 of 135

Table 61.2
 EORTC QLQ-C30 Scales: MMRM Analysis of Change from Baseline in Week 1-24 - Subgroup Analysis
 Subjects with sEPO Level at Baseline <200 U/L
 HRQoL Evaluable Population - EORTC QLQ-C30

	Luspatercept (N=132)			Epoetin Alfa (N=127)			Luspatercept vs. Epoetin Alfa		Inter- -action (d)
	N (a)	Baseline mean (SD)	Change LS mean (SE) [b]	N (a)	Baseline mean (SD)	Change LS mean (SE) [b]	LS mean difference (95% CI) p-value (b)	Hedges'g (95% CI) (c)	
PHYSICAL FUNCTIONING									
AGE CATEGORIES (YEARS)									
<= 64	19	72.6 (22.43)	6.7 (2.80)	15	69.8 (21.51)	4.8 (3.09)	1.89 (-6.65, 10.42) 0.6554	0.06 (-0.19, 0.31)	0.6890
65-74	43	66.4 (20.26)	0.8 (1.87)	34	70.2 (18.59)	2.0 (2.11)	-1.19 (-6.82, 4.45) 0.6764	-0.05 (-0.30, 0.20)	
>= 75	66	68.9 (20.16)	1.1 (1.88)	67	57.9 (22.00)	3.5 (1.92)	-2.42 (-7.80, 2.96) 0.3749	-0.11 (-0.37, 0.14)	
GENDER									
MALE	75	71.6 (19.88)	1.7 (1.63)	57	62.2 (23.55)	2.5 (1.93)	-0.76 (-5.80, 4.28) 0.7667	-0.04 (-0.29, 0.21)	0.8057
FEMALE	53	64.3 (20.72)	1.7 (1.94)	59	63.8 (19.85)	3.4 (1.80)	-1.66 (-6.91, 3.59) 0.5317	-0.08 (-0.33, 0.17)	

Cut-off date: 31-Mar-2023

(a) Number of subjects included in the model.

(b) MMRM based on assessments occurring on or before Study Day 171 at the dosing visits up to W25D1, with change from baseline treated as the dependent variable.

The baseline score, treatment, visit, the baseline*visit interaction, and the treatment*visit interaction are included as fixed effects. Visit is treated as a repeated effect using an UN covariance matrix, if possible, and CS otherwise.

The LS means are overall estimates across all post-baseline visits included in the model.

(c) Calculated based on the LS mean difference and an approximate pooled SD derived from the SE of the LS mean difference.

(d) p-value for heterogeneity of the LS mean difference across subgroups calculated using the Cochran's Q test.

Program: ./primary/./pgm_code/./primary/rpt/pgm_code/rf-ef-hrq30mmchgw24subept200.sas

03APR2024:15:52:03

Protocol: ACE-536-MDS-002

Page 11 of 135

Table 61.2
 EORTC QLQ-C30 Scales: MMRM Analysis of Change from Baseline in Week 1-24 - Subgroup Analysis
 Subjects with sEPO Level at Baseline <200 U/L
 HRQoL Evaluable Population - EORTC QLQ-C30

	Luspatercept (N=132)			Epoetin Alfa (N=127)			Luspatercept vs. Epoetin Alfa		Inter- -action (d)
	N (a)	Baseline mean (SD)	Change LS mean (SE) [b]	N (a)	Baseline mean (SD)	Change LS mean (SE) [b]	LS mean difference (95% CI) p-value (b)	Hedges'g (95% CI) (c)	
PHYSICAL FUNCTIONING									
RACE									
WHITE	100	67.2 (20.58)	2.3 (1.45)	90	62.7 (21.15)	4.1 (1.53)	-1.78 (-5.95, 2.39) 0.4020	-0.11 (-0.36, 0.14)	0.4503
NON-WHITE	17	76.9 (15.48)	-0.6 (2.73)	18	68.1 (21.40)	-2.1 (2.70)	1.56 (-6.34, 9.46) 0.6904	0.05 (-0.20, 0.30)	
BASELINE TRANSFUSION BURDEN									
< 4 UNITS	85	69.3 (18.44)	1.0 (1.44)	76	64.6 (21.53)	3.2 (1.53)	-2.17 (-6.33, 1.99) 0.3038	-0.13 (-0.38, 0.12)	0.3691
> 4 UNITS	43	67.1 (24.19)	2.9 (2.43)	40	60.0 (21.88)	1.4 (2.59)	1.55 (-5.55, 8.65) 0.6653	0.06 (-0.20, 0.31)	

Cut-off date: 31-Mar-2023

(a) Number of subjects included in the model.

(b) MMRM based on assessments occurring on or before Study Day 171 at the dosing visits up to W25D1, with change from baseline treated as the dependent variable.

The baseline score, treatment, visit, the baseline*visit interaction, and the treatment*visit interaction are included as fixed effects. Visit is treated as a repeated effect using an UN covariance matrix, if possible, and CS otherwise. The LS means are overall estimates across all post-baseline visits included in the model.

(c) Calculated based on the LS mean difference and an approximate pooled SD derived from the SE of the LS mean difference.

(d) p-value for heterogeneity of the LS mean difference across subgroups calculated using the Cochran's Q test.

Program: ./primary/./pgm_code/./primary/rpt/pgm_code/rf-ef-hrq30mmchgw24subeptl200.sas

03APR2024:15:52:03

Protocol: ACE-536-MDS-002

Page 12 of 135

Table 61.2
 EORTC QLQ-C30 Scales: MMRM Analysis of Change from Baseline in Week 1-24 - Subgroup Analysis
 Subjects with sEPO Level at Baseline <200 U/L
 HRQoL Evaluable Population - EORTC QLQ-C30

	Luspatercept (N=132)			Epoetin Alfa (N=127)			Luspatercept vs. Epoetin Alfa		Inter- -action (d)
	N (a)	Baseline mean (SD)	Change LS mean (SE) [b]	N (a)	Baseline mean (SD)	Change LS mean (SE) [b]	LS mean difference (95% CI) p-value (b)	Hedges'g (95% CI) (c)	
PHYSICAL FUNCTIONING									
RING SIDEROBLAST STATUS									
RS+	96	68.4 (19.83)	1.6 (1.39)	84	65.3 (21.87)	2.4 (1.50)	-0.85 (-4.90, 3.20) 0.6791	-0.05 (-0.30, 0.20)	0.5757
RS-	32	69.2 (22.64)	2.8 (2.84)	31	56.3 (20.14)	6.2 (2.91)	-3.44 (-11.7, 4.84) 0.4098	-0.11 (-0.36, 0.15)	
BASELINE SERUM EPO									
<= 200 U/L	128	68.6 (20.48)	1.7 (1.25)	116	63.0 (21.67)	2.9 (1.32)	-1.15 (-4.75, 2.44) 0.5285	-0.08 (-0.33, 0.17)	N.D.

Cut-off date: 31-Mar-2023

(a) Number of subjects included in the model.

(b) MMRM based on assessments occurring on or before Study Day 171 at the dosing visits up to W25D1, with change from baseline treated as the dependent variable.

The baseline score, treatment, visit, the baseline*visit interaction, and the treatment*visit interaction are included as fixed effects. Visit is treated as a repeated effect using an UN covariance matrix, if possible, and CS otherwise. The LS means are overall estimates across all post-baseline visits included in the model.

(c) Calculated based on the LS mean difference and an approximate pooled SD derived from the SE of the LS mean difference.

(d) p-value for heterogeneity of the LS mean difference across subgroups calculated using the Cochran's Q test.

Program: ./primary/./pgm_code/./primary/rpt/pgm_code/ef-hrq30mmchgw24subept200.sas

03APR2024:15:52:03

Protocol: ACE-536-MDS-002

Page 13 of 135

Table 61.2
 EORTC QLQ-C30 Scales: MMRM Analysis of Change from Baseline in Week 1-24 - Subgroup Analysis
 Subjects with sEPO Level at Baseline <200 U/L
 HRQoL Evaluable Population - EORTC QLQ-C30

	Luspatercept (N=132)			Epoetin Alfa (N=127)			Luspatercept vs. Epoetin Alfa		
	N (a)	Baseline mean (SD)	Change LS mean (SE) [b]	N (a)	Baseline mean (SD)	Change LS mean (SE) [b]	LS mean difference (95% CI) p-value (b)	Hedges'g (95% CI) (c)	Inter- action (d)
PHYSICAL FUNCTIONING									
MDS WHO CLASSIFICATION									0.7500
AT BASELINE									
MDS-MLD	33	69.5 (22.36)	3.0 (2.81)	29	58.9 (19.03)	6.4 (3.03)	-3.33 (-11.7, 5.02) 0.4277	-0.10 (-0.35, 0.15)	
MDS-RS-MLD	93	68.2 (20.11)	1.5 (1.41)	75	64.1 (22.27)	3.3 (1.59)	-1.84 (-6.05, 2.37) 0.3892	-0.11 (-0.36, 0.14)	

Cut-off date: 31-Mar-2023

(a) Number of subjects included in the model.

(b) MMRM based on assessments occurring on or before Study Day 171 at the dosing visits up to W25D1, with change from baseline treated as the dependent variable.

The baseline score, treatment, visit, the baseline*visit interaction, and the treatment*visit interaction are included as fixed effects. Visit is treated as a repeated effect using an UN covariance matrix, if possible, and CS otherwise. The LS means are overall estimates across all post-baseline visits included in the model.

(c) Calculated based on the LS mean difference and an approximate pooled SD derived from the SE of the LS mean difference.

(d) p-value for heterogeneity of the LS mean difference across subgroups calculated using the Cochran's Q test.

Program: ./primary/./pgm_code/./primary/rpt/pgm_code/rf-ef-hrq30mmchgw24subept200.sas

03APR2024:15:52:03

Protocol: ACE-536-MDS-002

Page 14 of 135

Table 61.2
 EORTC QLQ-C30 Scales: MMRM Analysis of Change from Baseline in Week 1-24 - Subgroup Analysis
 Subjects with sEPO Level at Baseline <200 U/L
 HRQoL Evaluable Population - EORTC QLQ-C30

	Luspatercept (N=132)			Epoetin Alfa (N=127)			Luspatercept vs. Epoetin Alfa		
	N (a)	Baseline mean (SD)	Change LS mean (SE) [b]	N (a)	Baseline mean (SD)	Change LS mean (SE) [b]	LS mean difference (95% CI) p-value (b)	Hedges'g (95% CI) (c)	Inter- action (d)
PHYSICAL FUNCTIONING TIME SINCE INITIAL DIAGNOSIS AT BASELINE <= 1 YEARS	73	67.6 (22.01)	3.9 (1.59)	78	61.4 (23.30)	3.4 (1.55)	0.51 (-3.89, 4.91) 0.8189	0.03 (-0.22, 0.28)	0.7472
> 1 to 2 YEARS	14	71.4 (17.23)	1.6 (5.24)	14	60.5 (21.79)	3.0 (5.44)	-1.48 (-17.3, 14.34) 0.8487	-0.02 (-0.28, 0.23)	
> 2 to 5 YEARS	24	66.7 (21.62)	0.8 (3.09)	14	70.0 (14.96)	2.2 (3.98)	-1.40 (-11.7, 8.85) 0.7826	-0.04 (-0.29, 0.22)	
> 5 YEARS	17	73.3 (13.94)	-6.4 (3.29)	10	70.0 (13.43)	-0.3 (4.55)	-6.06 (-17.7, 5.59) 0.2934	-0.14 (-0.39, 0.11)	

Cut-off date: 31-Mar-2023

(a) Number of subjects included in the model.

(b) MMRM based on assessments occurring on or before Study Day 171 at the dosing visits up to W25D1, with change from baseline treated as the dependent variable.

The baseline score, treatment, visit, the baseline*visit interaction, and the treatment*visit interaction are included as fixed effects. Visit is treated as a repeated effect using an UN covariance matrix, if possible, and CS otherwise. The LS means are overall estimates across all post-baseline visits included in the model.

(c) Calculated based on the LS mean difference and an approximate pooled SD derived from the SE of the LS mean difference.

(d) p-value for heterogeneity of the LS mean difference across subgroups calculated using the Cochran's Q test.

Program: ./primary/./pgm_code/./primary/rpt/pgm_code/rf-ef-hrq30mmchgw24subeptl200.sas

03APR2024:15:52:03

Protocol: ACE-536-MDS-002

Page 15 of 135

Table 61.2
 EORTC QLQ-C30 Scales: MMRM Analysis of Change from Baseline in Week 1-24 - Subgroup Analysis
 Subjects with sEPO Level at Baseline <200 U/L
 HRQoL Evaluable Population - EORTC QLQ-C30

	Luspatercept (N=132)			Epoetin Alfa (N=127)			Luspatercept vs. Epoetin Alfa		
	N (a)	Baseline mean (SD)	Change LS mean (SE) [b]	N (a)	Baseline mean (SD)	Change LS mean (SE) [b]	LS mean difference (95% CI) p-value (b)	Hedges'g (95% CI) (c)	Inter- -action (d)
PHYSICAL FUNCTIONING									
ECOG PERFORMANCE									N.D.
STATUS AT BASELINE									
0 or 1	126	68.7 (20.59)	1.5 (1.25)	103	65.4 (21.10)	2.6 (1.39)	-1.14 (-4.82, 2.55) 0.5433	-0.08 (-0.33, 0.17)	
2	2	63.3 (14.14)	N.E N.E	13	44.1 (16.68)	N.E N.E	N.E N.E	N.E N.E	
BASELINE IPSS-R RISK									0.2467
VERY LOW	11	66.1 (27.24)	2.2 (4.09)	12	70.0 (17.41)	4.9 (3.78)	-2.65 (-14.2, 8.95) 0.6387	-0.06 (-0.31, 0.19)	
LOW	90	68.1 (20.02)	1.1 (1.44)	86	63.8 (21.46)	3.7 (1.49)	-2.52 (-6.61, 1.57) 0.2255	-0.16 (-0.41, 0.10)	
INTERMEDIATE	25	72.3 (19.60)	2.1 (2.86)	16	58.8 (21.94)	-4.0 (3.71)	6.08 (-3.58, 15.74) 0.2102	0.16 (-0.09, 0.41)	

Cut-off date: 31-Mar-2023

(a) Number of subjects included in the model.

(b) MMRM based on assessments occurring on or before Study Day 171 at the dosing visits up to W25D1, with change from baseline treated as the dependent variable.

The baseline score, treatment, visit, the baseline*visit interaction, and the treatment*visit interaction are included as fixed effects. Visit is treated as a repeated effect using an UN covariance matrix, if possible, and CS otherwise. The LS means are overall estimates across all post-baseline visits included in the model.

(c) Calculated based on the LS mean difference and an approximate pooled SD derived from the SE of the LS mean difference.

(d) p-value for heterogeneity of the LS mean difference across subgroups calculated using the Cochran's Q test.

Program: ./primary/./pgm_code/./primary/rpt/pgm_code/rf-ef-hrq30mmchgw24subept200.sas

03APR2024:15:52:03

Protocol: ACE-536-MDS-002

Page 16 of 135

Table 61.2
 EORTC QLQ-C30 Scales: MMRM Analysis of Change from Baseline in Week 1-24 - Subgroup Analysis
 Subjects with sEPO Level at Baseline <200 U/L
 HRQoL Evaluable Population - EORTC QLQ-C30

	Luspatercept (N=132)			Epoetin Alfa (N=127)			Luspatercept vs. Epoetin Alfa		
	N (a)	Baseline mean (SD)	Change LS mean (SE) [b]	N (a)	Baseline mean (SD)	Change LS mean (SE) [b]	LS mean difference (95% CI) p-value (b)	Hedges'g (95% CI) (c)	Inter- action (d)
PHYSICAL FUNCTIONING									
SF36I									0.8316
MUTATED	85	68.1 (19.68)	1.7 (1.41)	67	66.8 (21.45)	3.7 (1.60)	-2.02 (-6.24, 2.20) 0.3465	-0.12 (-0.37, 0.13)	
NON-MUTATED	42	69.8 (22.39)	1.7 (2.50)	44	57.6 (21.04)	2.8 (2.50)	-1.13 (-8.29, 6.03) 0.7551	-0.04 (-0.29, 0.21)	

Cut-off date: 31-Mar-2023

(a) Number of subjects included in the model.

(b) MMRM based on assessments occurring on or before Study Day 171 at the dosing visits up to W25D1, with change from baseline treated as the dependent variable.

The baseline score, treatment, visit, the baseline*visit interaction, and the treatment*visit interaction are included as fixed effects. Visit is treated as a repeated effect using an UN covariance matrix, if possible, and CS otherwise.

The LS means are overall estimates across all post-baseline visits included in the model.

(c) Calculated based on the LS mean difference and an approximate pooled SD derived from the SE of the LS mean difference.

(d) p-value for heterogeneity of the LS mean difference across subgroups calculated using the Cochran's Q test.

Program: /./primary/./pgm_code/./primary/rpt/pgm_code/rf-ef-hrq30mmchgw24subept200.sas

03APR2024:15:52:03

Protocol: ACE-536-MDS-002

Page 17 of 135

Table 61.2
 EORTC QLQ-C30 Scales: MMRM Analysis of Change from Baseline in Week 1-24 - Subgroup Analysis
 Subjects with sEPO Level at Baseline <200 U/L
 HRQoL Evaluable Population - EORTC QLQ-C30

	Luspatercept (N=132)			Epoetin Alfa (N=127)			Luspatercept vs. Epoetin Alfa		Inter- -action (d)
	N (a)	Baseline mean (SD)	Change LS mean (SE) [b]	N (a)	Baseline mean (SD)	Change LS mean (SE) [b]	LS mean difference (95% CI) p-value (b)	Hedges'g (95% CI) (c)	
PHYSICAL FUNCTIONING									
BASELINE PLATELETS									N.D.
< 100 10 ⁹ /L	16	72.9 (18.61)	N.E N.E	13	55.4 (16.42)	N.E N.E	N.E N.E	N.E N.E	
100 to 450 10 ⁹ /L	109	67.5 (20.70)	1.5 (1.35)	95	63.2 (22.45)	3.4 (1.46)	-1.92 (-5.85, 2.02) 0.3377	-0.12 (-0.37, 0.13)	
> 450 10 ⁹ /L	3	86.7 (13.33)	N.E N.E	8	73.3 (15.94)	N.E N.E	N.E N.E	N.E N.E	

Cut-off date: 31-Mar-2023

(a) Number of subjects included in the model.

(b) MMRM based on assessments occurring on or before Study Day 171 at the dosing visits up to W25D1, with change from baseline treated as the dependent variable.

The baseline score, treatment, visit, the baseline*visit interaction, and the treatment*visit interaction are included as fixed effects. Visit is treated as a repeated effect using an UN covariance matrix, if possible, and CS otherwise.

The LS means are overall estimates across all post-baseline visits included in the model.

(c) Calculated based on the LS mean difference and an approximate pooled SD derived from the SE of the LS mean difference.

(d) p-value for heterogeneity of the LS mean difference across subgroups calculated using the Cochran's Q test.

Program: ./primary/./pgm_code/./primary/rpt/pgm_code/rf-ef-hrq30mmchgw24subeplt200.sas

03APR2024:15:52:03

Protocol: ACE-536-MDS-002

Page 18 of 135

Table 61.2
 EORTC QLQ-C30 Scales: MMRM Analysis of Change from Baseline in Week 1-24 - Subgroup Analysis
 Subjects with sEPO Level at Baseline <200 U/L
 HRQoL Evaluable Population - EORTC QLQ-C30

	Luspatercept (N=132)			Epoetin Alfa (N=127)			Luspatercept vs. Epoetin Alfa		
	N (a)	Baseline mean (SD)	Change LS mean (SE) [b]	N (a)	Baseline mean (SD)	Change LS mean (SE) [b]	LS mean difference (95% CI) p-value (b)	Hedges'g (95% CI) (c)	Inter- action (d)
PHYSICAL FUNCTIONING									
REGION									0.2188
NORTH AMERICA	6	62.2 (24.46)	N.E N.E	5	68.0 (18.50)	N.E N.E	N.E N.E	N.E N.E	
EUROPE	80	68.8 (20.48)	1.6 (1.64)	70	62.6 (22.93)	5.7 (1.77)	-4.17 (-8.94, 0.61) 0.0868	-0.22 (-0.47, 0.03)	
ASIA	14	78.1 (12.10)	-1.3 (3.19)	17	66.3 (20.48)	-1.8 (2.93)	0.50 (-8.58, 9.57) 0.9115	0.01 (-0.24, 0.27)	
REST OF WORLD	28	64.5 (22.15)	4.8 (2.59)	24	61.1 (20.02)	1.4 (2.81)	3.38 (-4.32, 11.08) 0.3822	0.11 (-0.14, 0.36)	

Cut-off date: 31-Mar-2023

(a) Number of subjects included in the model.

(b) MMRM based on assessments occurring on or before Study Day 171 at the dosing visits up to W25D1, with change from baseline treated as the dependent variable.

The baseline score, treatment, visit, the baseline*visit interaction, and the treatment*visit interaction are included as fixed effects. Visit is treated as a repeated effect using an UN covariance matrix, if possible, and CS otherwise.

The LS means are overall estimates across all post-baseline visits included in the model.

(c) Calculated based on the LS mean difference and an approximate pooled SD derived from the SE of the LS mean difference.

(d) p-value for heterogeneity of the LS mean difference across subgroups calculated using the Cochran's Q test.

Program: ./primary/./pgm_code/./primary/rpt/pgm_code/rf-ef-hrq30mmrchgw24subepl200.sas

03APR2024:15:52:03

Protocol: ACE-536-MDS-002

Page 19 of 135

Table 61.2
 EORTC QLQ-C30 Scales: MMRM Analysis of Change from Baseline in Week 1-24 - Subgroup Analysis
 Subjects with sEPO Level at Baseline <200 U/L
 HRQoL Evaluable Population - EORTC QLQ-C30

	Luspatercept (N=132)			Epoetin Alfa (N=127)			Luspatercept vs. Epoetin Alfa		
	N (a)	Baseline mean (SD)	Change LS mean (SE) [b]	N (a)	Baseline mean (SD)	Change LS mean (SE) [b]	LS mean difference (95% CI) p-value (b)	Hedges'g (95% CI) (c)	Inter- -action (d)
ROLE FUNCTIONING									
AGE CATEGORIES (YEARS)									
<= 64	19	70.2 (28.64)	8.7 (3.65)	15	71.1 (27.07)	8.1 (4.02)	0.52 (-10.6,11.60) 0.9246	0.01 (-0.24, 0.26)	0.6664
65-74	43	72.9 (23.29)	-1.5 (2.55)	34	75.0 (24.01)	-0.3 (2.92)	-1.19 (-8.92, 6.53) 0.7590	-0.04 (-0.29, 0.21)	
>= 75	66	72.7 (25.93)	0.4 (2.40)	67	70.4 (26.08)	-3.0 (2.43)	3.40 (-3.35,10.15) 0.3210	0.13 (-0.12, 0.38)	
GENDER									
MALE	75	75.6 (24.56)	1.3 (2.17)	57	70.5 (27.28)	-3.1 (2.58)	4.45 (-2.25,11.15) 0.1908	0.17 (-0.08, 0.42)	0.2482
FEMALE	53	67.9 (25.91)	0.7 (2.53)	59	73.2 (23.78)	1.8 (2.34)	-1.13 (-7.99, 5.72) 0.7434	-0.04 (-0.29, 0.21)	

Cut-off date: 31-Mar-2023

(a) Number of subjects included in the model.

(b) MMRM based on assessments occurring on or before Study Day 171 at the dosing visits up to W25D1, with change from baseline treated as the dependent variable.

The baseline score, treatment, visit, the baseline*visit interaction, and the treatment*visit interaction are included as fixed effects. Visit is treated as a repeated effect using an UN covariance matrix, if possible, and CS otherwise.

The LS means are overall estimates across all post-baseline visits included in the model.

(c) Calculated based on the LS mean difference and an approximate pooled SD derived from the SE of the LS mean difference.

(d) p-value for heterogeneity of the LS mean difference across subgroups calculated using the Cochran's Q test.

Program: ./primary/./pgm_code/./primary/rpt/pgm_code/rf-ef-hrq30mmchgw24subept200.sas

03APR2024:15:52:03

Protocol: ACE-536-MDS-002

Page 20 of 135

Table 61.2
 EORTC QLQ-C30 Scales: MMRM Analysis of Change from Baseline in Week 1-24 - Subgroup Analysis
 Subjects with sEPO Level at Baseline <200 U/L
 HRQoL Evaluable Population - EORTC QLQ-C30

	Luspatercept (N=132)			Epoetin Alfa (N=127)			Luspatercept vs. Epoetin Alfa		Inter- -action (d)
	N (a)	Baseline mean (SD)	Change LS mean (SE) [b]	N (a)	Baseline mean (SD)	Change LS mean (SE) [b]	LS mean difference (95% CI) p-value (b)	Hedges'g (95% CI) (c)	
ROLE FUNCTIONING									
RACE									
WHITE	100	70.5 (25.72)	2.0 (1.83)	90	68.7 (25.34)	1.3 (1.93)	0.73 (-4.52, 5.98) 0.7831	0.04 (-0.22, 0.29)	0.1448
NON-WHITE	17	80.4 (22.23)	-0.2 (4.72)	18	85.2 (20.52)	-11.3 (4.60)	11.10 (-2.33, 24.54) 0.1020	0.22 (-0.04, 0.47)	
BASELINE TRANSFUSION BURDEN									
< 4 UNITS	85	73.1 (24.14)	0.8 (1.94)	76	72.8 (25.07)	-0.8 (2.05)	1.65 (-3.92, 7.22) 0.5600	0.07 (-0.18, 0.33)	0.9712
> 4 UNITS	43	70.9 (27.72)	2.0 (3.05)	40	70.0 (26.47)	0.2 (3.25)	1.84 (-7.05, 10.73) 0.6819	0.05 (-0.20, 0.30)	

Cut-off date: 31-Mar-2023

(a) Number of subjects included in the model.

(b) MMRM based on assessments occurring on or before Study Day 171 at the dosing visits up to W25D1, with change from baseline treated as the dependent variable.

The baseline score, treatment, visit, the baseline*visit interaction, and the treatment*visit interaction are included as fixed effects. Visit is treated as a repeated effect using an UN covariance matrix, if possible, and CS otherwise. The LS means are overall estimates across all post-baseline visits included in the model.

(c) Calculated based on the LS mean difference and an approximate pooled SD derived from the SE of the LS mean difference.

(d) p-value for heterogeneity of the LS mean difference across subgroups calculated using the Cochran's Q test.

Program: ./primary/./pgm_code/./primary/rpt/pgm_code/rf-ef-hrq30mmchgw24subept200.sas

03APR2024:15:52:03

Protocol: ACE-536-MDS-002

Page 21 of 135

Table 61.2
 EORTC QLQ-C30 Scales: MMRM Analysis of Change from Baseline in Week 1-24 - Subgroup Analysis
 Subjects with sEPO Level at Baseline <200 U/L
 HRQoL Evaluable Population - EORTC QLQ-C30

	Luspatercept (N=132)			Epoetin Alfa (N=127)			Luspatercept vs. Epoetin Alfa		Inter- -action (d)
	N (a)	Baseline mean (SD)	Change LS mean (SE) [b]	N (a)	Baseline mean (SD)	Change LS mean (SE) [b]	LS mean difference (95% CI) p-value (b)	Hedges'g (95% CI) (c)	
ROLE FUNCTIONING									
RING SIDEROBLAST STATUS									
RS+	96	73.1 (24.82)	-0.9 (1.75)	84	75.2 (24.34)	-1.9 (1.90)	0.98 (-4.12, 6.09) 0.7039	0.05 (-0.20, 0.30)	0.5713
RS-	32	70.3 (27.02)	7.4 (4.20)	31	62.9 (27.12)	2.7 (4.20)	4.67 (-7.29, 16.64) 0.4377	0.10 (-0.15, 0.35)	
BASELINE SERUM EPO									
<= 200 U/L	128	72.4 (25.31)	1.0 (1.62)	116	71.8 (25.48)	-0.8 (1.72)	1.84 (-2.81, 6.49) 0.4369	0.10 (-0.15, 0.35)	N.D.

Cut-off date: 31-Mar-2023

(a) Number of subjects included in the model.

(b) MMRM based on assessments occurring on or before Study Day 171 at the dosing visits up to W25D1, with change from baseline treated as the dependent variable.

The baseline score, treatment, visit, the baseline*visit interaction, and the treatment*visit interaction are included as fixed effects. Visit is treated as a repeated effect using an UN covariance matrix, if possible, and CS otherwise.

The LS means are overall estimates across all post-baseline visits included in the model.

(c) Calculated based on the LS mean difference and an approximate pooled SD derived from the SE of the LS mean difference.

(d) p-value for heterogeneity of the LS mean difference across subgroups calculated using the Cochran's Q test.

Program: ./primary/./pgm_code/./primary/rpt/pgm_code/rf-ef-hrq30mmchgw24subeptl200.sas

03APR2024:15:52:03

Protocol: ACE-536-MDS-002

Page 22 of 135

Table 61.2
 EORTC QLQ-C30 Scales: MMRM Analysis of Change from Baseline in Week 1-24 - Subgroup Analysis
 Subjects with sEPO Level at Baseline <200 U/L
 HRQoL Evaluable Population - EORTC QLQ-C30

	Luspatercept (N=132)			Epoetin Alfa (N=127)			Luspatercept vs. Epoetin Alfa		
	N (a)	Baseline mean (SD)	Change LS mean (SE) [b]	N (a)	Baseline mean (SD)	Change LS mean (SE) [b]	LS mean difference (95% CI) p-value (b)	Hedges'g (95% CI) (c)	Inter- action (d)
ROLE FUNCTIONING									
MDS WHO CLASSIFICATION									0.6411
AT BASELINE									
MDS-MLD	33	71.2 (27.09)	6.1 (4.00)	29	66.1 (27.27)	1.7 (4.21)	4.41 (-7.24, 16.07) 0.4516	0.10 (-0.15, 0.35)	
MDS-RS-MLD	93	72.4 (24.88)	-0.8 (1.83)	75	75.6 (24.40)	-2.2 (2.06)	1.41 (-4.04, 6.86) 0.6103	0.07 (-0.19, 0.32)	

Cut-off date: 31-Mar-2023

(a) Number of subjects included in the model.

(b) MMRM based on assessments occurring on or before Study Day 171 at the dosing visits up to W25D1, with change from baseline treated as the dependent variable.

The baseline score, treatment, visit, the baseline*visit interaction, and the treatment*visit interaction are included as fixed effects. Visit is treated as a repeated effect using an UN covariance matrix, if possible, and CS otherwise.

The LS means are overall estimates across all post-baseline visits included in the model.

(c) Calculated based on the LS mean difference and an approximate pooled SD derived from the SE of the LS mean difference.

(d) p-value for heterogeneity of the LS mean difference across subgroups calculated using the Cochran's Q test.

Program: ./primary/./pgm_code/./primary/rpt/pgm_code/rf-ef-hrq30mmchgw24subept200.sas

03APR2024:15:52:03

Protocol: ACE-536-MDS-002

Page 23 of 135

Table 61.2
 EORTC QLQ-C30 Scales: MMRM Analysis of Change from Baseline in Week 1-24 - Subgroup Analysis
 Subjects with sEPO Level at Baseline <200 U/L
 HRQoL Evaluable Population - EORTC QLQ-C30

	Luspatercept (N=132)			Epoetin Alfa (N=127)			Luspatercept vs. Epoetin Alfa		
	N (a)	Baseline mean (SD)	Change LS mean (SE) [b]	N (a)	Baseline mean (SD)	Change LS mean (SE) [b]	LS mean difference (95% CI) p-value (b)	Hedges'g (95% CI) (c)	Inter- -action (d)
ROLE FUNCTIONING TIME SINCE INITIAL DIAGNOSIS AT BASELINE									0.5433
<= 1 YEARS	73	73.1 (24.79)	2.2 (2.14)	78	69.4 (26.78)	0.6 (2.08)	1.64 (-4.26, 7.53) 0.5844	0.07 (-0.18, 0.32)	
> 1 to 2 YEARS	14	75.0 (21.43)	4.2 (4.66)	14	70.2 (25.47)	-6.1 (4.78)	10.30 (-3.52,24.12) 0.1375	0.20 (-0.06, 0.45)	
> 2 to 5 YEARS	24	69.4 (29.35)	-1.0 (4.17)	14	76.2 (21.40)	2.1 (5.39)	-3.05 (-16.9,10.81) 0.6581	-0.06 (-0.31, 0.19)	
> 5 YEARS	17	71.6 (26.20)	-4.5 (4.42)	10	86.7 (15.32)	-8.8 (6.44)	4.27 (-12.1,20.67) 0.5955	0.07 (-0.18, 0.32)	

Cut-off date: 31-Mar-2023

(a) Number of subjects included in the model.

(b) MMRM based on assessments occurring on or before Study Day 171 at the dosing visits up to W25D1, with change from baseline treated as the dependent variable.

The baseline score, treatment, visit, the baseline*visit interaction, and the treatment*visit interaction are included as fixed effects. Visit is treated as a repeated effect using an UN covariance matrix, if possible, and CS otherwise. The LS means are overall estimates across all post-baseline visits included in the model.

(c) Calculated based on the LS mean difference and an approximate pooled SD derived from the SE of the LS mean difference.

(d) p-value for heterogeneity of the LS mean difference across subgroups calculated using the Cochran's Q test.

Program: ./primary/./pgm_code/./primary/rpt/pgm_code/rf-ef-hrq30mmchgw24subept200.sas

03APR2024:15:52:03

Protocol: ACE-536-MDS-002

Page 24 of 135

Table 61.2
 EORTC QLQ-C30 Scales: MMRM Analysis of Change from Baseline in Week 1-24 - Subgroup Analysis
 Subjects with sEPO Level at Baseline <200 U/L
 HRQoL Evaluable Population - EORTC QLQ-C30

	Luspatercept (N=132)			Epoetin Alfa (N=127)			Luspatercept vs. Epoetin Alfa		Inter- -action (d)
	N (a)	Baseline mean (SD)	Change LS mean (SE) [b]	N (a)	Baseline mean (SD)	Change LS mean (SE) [b]	LS mean difference (95% CI) p-value (b)	Hedges'g (95% CI) (c)	
ROLE FUNCTIONING ECOG PERFORMANCE STATUS AT BASELINE 0 or 1	126	72.9 (25.19)	0.7 (1.59)	103	73.3 (23.38)	0.0 (1.77)	0.64 (-4.06, 5.34) 0.7885	0.03 (-0.22, 0.29)	N.D.
2	2	41.7 (11.79)	N.E N.E	13	60.3 (37.60)	N.E N.E	N.E N.E	N.E N.E	0.4056
BASELINE IPSS-R RISK VERY LOW	11	71.2 (27.98)	2.0 (4.19)	12	77.8 (20.52)	-1.1 (4.08)	3.10 (-9.17, 15.37) 0.6041	0.07 (-0.18, 0.32)	
LOW	90	72.8 (25.29)	-0.7 (1.98)	86	73.3 (25.47)	0.1 (2.05)	-0.81 (-6.43, 4.82) 0.7773	-0.04 (-0.29, 0.22)	
INTERMEDIATE	25	73.3 (25.00)	4.4 (3.88)	16	63.5 (25.98)	-3.8 (4.95)	8.16 (-4.66, 20.98) 0.2056	0.16 (-0.09, 0.42)	

Cut-off date: 31-Mar-2023

(a) Number of subjects included in the model.

(b) MMRM based on assessments occurring on or before Study Day 171 at the dosing visits up to W25D1, with change from baseline treated as the dependent variable.

The baseline score, treatment, visit, the baseline*visit interaction, and the treatment*visit interaction are included as fixed effects. Visit is treated as a repeated effect using an UN covariance matrix, if possible, and CS otherwise. The LS means are overall estimates across all post-baseline visits included in the model.

(c) Calculated based on the LS mean difference and an approximate pooled SD derived from the SE of the LS mean difference.

(d) p-value for heterogeneity of the LS mean difference across subgroups calculated using the Cochran's Q test.

Program: ./primary/./pgm_code/./primary/rpt/pgm_code/rf-ef-hrq30mmchgw24subept200.sas

03APR2024:15:52:03

Protocol: ACE-536-MDS-002

Page 25 of 135

Table 61.2
 EORTC QLQ-C30 Scales: MMRM Analysis of Change from Baseline in Week 1-24 - Subgroup Analysis
 Subjects with sEPO Level at Baseline <200 U/L
 HRQoL Evaluable Population - EORTC QLQ-C30

	Luspatercept (N=132)			Epoetin Alfa (N=127)			Luspatercept vs. Epoetin Alfa		
	N (a)	Baseline mean (SD)	Change LS mean (SE) [b]	N (a)	Baseline mean (SD)	Change LS mean (SE) [b]	LS mean difference (95% CI) p-value (b)	Hedges'g (95% CI) (c)	Inter- action (d)
ROLE FUNCTIONING									
SF3B1									0.1371
MUTATED	85	73.3 (24.29)	-1.1 (1.83)	67	76.1 (23.79)	-0.3 (2.07)	-0.80 (-6.25, 4.65) 0.7722	-0.04 (-0.29, 0.21)	
NON-MUTATED	42	70.6 (27.74)	4.6 (3.41)	44	67.8 (26.99)	-2.8 (3.35)	7.41 (-2.10, 16.93) 0.1252	0.20 (-0.05, 0.45)	

Cut-off date: 31-Mar-2023

(a) Number of subjects included in the model.

(b) MMRM based on assessments occurring on or before Study Day 171 at the dosing visits up to W25D1, with change from baseline treated as the dependent variable.

The baseline score, treatment, visit, the baseline*visit interaction, and the treatment*visit interaction are included as fixed effects. Visit is treated as a repeated effect using an UN covariance matrix, if possible, and CS otherwise.

The LS means are overall estimates across all post-baseline visits included in the model.

(c) Calculated based on the LS mean difference and an approximate pooled SD derived from the SE of the LS mean difference.

(d) p-value for heterogeneity of the LS mean difference across subgroups calculated using the Cochran's Q test.

Program: ./primary/./pgm_code/./primary/rpt/pgm_code/rf-ef-hrq30mmchgw24subepl200.sas

03APR2024:15:52:03

Protocol: ACE-536-MDS-002

Page 26 of 135

Table 61.2
 EORTC QLQ-C30 Scales: MMRM Analysis of Change from Baseline in Week 1-24 - Subgroup Analysis
 Subjects with sEPO Level at Baseline <200 U/L
 HRQoL Evaluable Population - EORTC QLQ-C30

	Luspatercept (N=132)			Epoetin Alfa (N=127)			Luspatercept vs. Epoetin Alfa		
	N (a)	Baseline mean (SD)	Change LS mean (SE) [b]	N (a)	Baseline mean (SD)	Change LS mean (SE) [b]	LS mean difference (95% CI) p-value (b)	Hedges'g (95% CI) (c)	Inter- action (d)
ROLE FUNCTIONING									
BASELINE PLATELETS									N.D.
< 100 10 ⁹ /L	16	72.9 (29.11)	N.E N.E	13	56.4 (19.88)	N.E N.E	N.E N.E	N.E N.E	
100 to 450 10 ⁹ /L	109	72.2 (25.06)	-0.7 (1.77)	95	73.5 (25.90)	-1.8 (1.91)	1.09 (-4.04, 6.21) 0.6763	0.05 (-0.20, 0.30)	
> 450 10 ⁹ /L	3	77.8 (19.25)	N.E N.E	8	77.1 (21.71)	N.E N.E	N.E N.E	N.E N.E	

Cut-off date: 31-Mar-2023

(a) Number of subjects included in the model.

(b) MMRM based on assessments occurring on or before Study Day 171 at the dosing visits up to W25D1, with change from baseline treated as the dependent variable.

The baseline score, treatment, visit, the baseline*visit interaction, and the treatment*visit interaction are included as fixed effects. Visit is treated as a repeated effect using an UN covariance matrix, if possible, and CS otherwise.

The LS means are overall estimates across all post-baseline visits included in the model.

(c) Calculated based on the LS mean difference and an approximate pooled SD derived from the SE of the LS mean difference.

(d) p-value for heterogeneity of the LS mean difference across subgroups calculated using the Cochran's Q test.

Program: /./primary/./pgm_code/./primary/rpt/pgm_code/rf-ef-hrq30mmrchgw24subeplt200.sas

03APR2024:15:52:03

Protocol: ACE-536-MDS-002

Page 27 of 135

Table 61.2
 EORTC QLQ-C30 Scales: MMRM Analysis of Change from Baseline in Week 1-24 - Subgroup Analysis
 Subjects with sEPO Level at Baseline <200 U/L
 HRQoL Evaluable Population - EORTC QLQ-C30

	Luspatercept (N=132)			Epoetin Alfa (N=127)			Luspatercept vs. Epoetin Alfa		
	N (a)	Baseline mean (SD)	Change LS mean (SE) [b]	N (a)	Baseline mean (SD)	Change LS mean (SE) [b]	LS mean difference (95% CI) p-value (b)	Hedges'g (95% CI) (c)	Inter- -action (d)
ROLE FUNCTIONING									
REGION									0.0671
NORTH AMERICA	6	75.0 (32.91)	N.E N.E	5	76.7 (22.36)	N.E N.E	N.E N.E	N.E N.E	
EUROPE	80	74.0 (25.00)	0.2 (1.98)	70	68.1 (26.43)	2.4 (2.11)	-2.18 (-7.91, 3.56)	-0.10 (-0.35, 0.16)	
ASIA	14	81.0 (19.46)	0.3 (5.52)	17	84.3 (20.81)	-11.1 (5.00)	11.42 (-3.85,26.69)	0.20 (-0.06, 0.45)	
REST OF WORLD	28	63.1 (25.80)	6.5 (3.64)	24	72.9 (24.48)	-2.7 (3.94)	9.20 (-1.67,20.08)	0.22 (-0.03, 0.47)	

Cut-off date: 31-Mar-2023

(a) Number of subjects included in the model.

(b) MMRM based on assessments occurring on or before Study Day 171 at the dosing visits up to W25D1, with change from baseline treated as the dependent variable.

The baseline score, treatment, visit, the baseline*visit interaction, and the treatment*visit interaction are included as fixed effects. Visit is treated as a repeated effect using an UN covariance matrix, if possible, and CS otherwise.

The LS means are overall estimates across all post-baseline visits included in the model.

(c) Calculated based on the LS mean difference and an approximate pooled SD derived from the SE of the LS mean difference.

(d) p-value for heterogeneity of the LS mean difference across subgroups calculated using the Cochran's Q test.

Program: ./primary/./pgm_code/./primary/rpt/pgm_code/rf-ef-hrq30mmrchgw24subept200.sas

03APR2024:15:52:03

Protocol: ACE-536-MDS-002

Page 28 of 135

Table 61.2
 EORTC QLQ-C30 Scales: MMRM Analysis of Change from Baseline in Week 1-24 - Subgroup Analysis
 Subjects with sEPO Level at Baseline <200 U/L
 HRQoL Evaluable Population - EORTC QLQ-C30

	Luspatercept (N=132)			Epoetin Alfa (N=127)			Luspatercept vs. Epoetin Alfa		
	N (a)	Baseline mean (SD)	Change LS mean (SE) [b]	N (a)	Baseline mean (SD)	Change LS mean (SE) [b]	LS mean difference (95% CI) p-value (b)	Hedges'g (95% CI) (c)	Inter- -action (d)
EMOTIONAL FUNCTIONING									
AGE CATEGORIES (YEARS)									
<= 64	19	73.7 (14.50)	5.5 (2.78)	15	77.8 (17.16)	4.6 (3.10)	0.92 (-7.60, 9.44) 0.8273	0.03 (-0.22, 0.28)	0.8938
65-74	43	75.2 (20.85)	5.9 (1.97)	34	70.8 (20.44)	6.4 (2.22)	-0.55 (-6.46, 5.36) 0.8528	-0.02 (-0.28, 0.23)	
>= 75	66	79.8 (19.17)	1.0 (1.73)	67	72.8 (21.59)	2.3 (1.75)	-1.36 (-6.27, 3.54) 0.5833	-0.07 (-0.32, 0.18)	
GENDER									
MALE	75	80.4 (19.40)	2.8 (1.48)	57	74.3 (22.12)	2.2 (1.75)	0.59 (-3.97, 5.15) 0.7990	0.03 (-0.22, 0.28)	0.3673
FEMALE	53	73.0 (18.19)	3.5 (2.04)	59	71.5 (19.28)	6.1 (1.90)	-2.67 (-8.19, 2.85) 0.3395	-0.12 (-0.37, 0.13)	

Cut-off date: 31-Mar-2023

(a) Number of subjects included in the model.

(b) MMRM based on assessments occurring on or before Study Day 171 at the dosing visits up to W25D1, with change from baseline treated as the dependent variable.

The baseline score, treatment, visit, the baseline*visit interaction, and the treatment*visit interaction are included as fixed effects. Visit is treated as a repeated effect using an UN covariance matrix, if possible, and CS otherwise.

The LS means are overall estimates across all post-baseline visits included in the model.

(c) Calculated based on the LS mean difference and an approximate pooled SD derived from the SE of the LS mean difference.

(d) p-value for heterogeneity of the LS mean difference across subgroups calculated using the Cochran's Q test.

Program: ./primary/./pgm_code/./primary/rpt/pgm_code/rf-ef-hrq30mmchgw24subept200.sas

03APR2024:15:52:03

Protocol: ACE-536-MDS-002

Page 29 of 135

Table 61.2
 EORTC QLQ-C30 Scales: MMRM Analysis of Change from Baseline in Week 1-24 - Subgroup Analysis
 Subjects with sEPO Level at Baseline <200 U/L
 HRQoL Evaluable Population - EORTC QLQ-C30

	Luspatercept (N=132)			Epoetin Alfa (N=127)			Luspatercept vs. Epoetin Alfa		Inter- -action (d)
	N (a)	Baseline mean (SD)	Change LS mean (SE) [b]	N (a)	Baseline mean (SD)	Change LS mean (SE) [b]	LS mean difference (95% CI) p-value (b)	Hedges'g (95% CI) (c)	
EMOTIONAL FUNCTIONING									
RACE									
WHITE	100	76.8 (19.08)	4.0 (1.40)	90	70.3 (20.41)	5.1 (1.46)	-1.04 (-5.06, 2.97) 0.6086	-0.07 (-0.32, 0.19)	0.1854
NON-WHITE	17	84.3 (17.15)	1.8 (2.79)	18	80.6 (20.21)	-3.0 (2.77)	4.83 (-3.20, 12.85) 0.2293	0.16 (-0.09, 0.41)	
BASELINE TRANSFUSION BURDEN									
< 4 UNITS	85	78.2 (18.86)	2.6 (1.50)	76	71.7 (21.13)	3.5 (1.57)	-0.90 (-5.22, 3.42) 0.6806	-0.05 (-0.30, 0.20)	0.9474
> 4 UNITS	43	75.6 (19.95)	4.1 (2.03)	40	75.0 (19.88)	4.7 (2.16)	-0.66 (-6.57, 5.25) 0.8249	-0.03 (-0.28, 0.22)	

Cut-off date: 31-Mar-2023

(a) Number of subjects included in the model.

(b) MMRM based on assessments occurring on or before Study Day 171 at the dosing visits up to W25D1, with change from baseline treated as the dependent variable.

The baseline score, treatment, visit, the baseline*visit interaction, and the treatment*visit interaction are included as fixed effects. Visit is treated as a repeated effect using an UN covariance matrix, if possible, and CS otherwise. The LS means are overall estimates across all post-baseline visits included in the model.

(c) Calculated based on the LS mean difference and an approximate pooled SD derived from the SE of the LS mean difference.

(d) p-value for heterogeneity of the LS mean difference across subgroups calculated using the Cochran's Q test.

Program: ./primary/./pgm_code/./primary/rpt/pgm_code/rf-ef-hrq30mmchgw24subept200.sas

03APR2024:15:52:03

Protocol: ACE-536-MDS-002

Page 30 of 135

Table 61.2
 EORTC QLQ-C30 Scales: MMRM Analysis of Change from Baseline in Week 1-24 - Subgroup Analysis
 Subjects with sEPO Level at Baseline <200 U/L
 HRQoL Evaluable Population - EORTC QLQ-C30

	Luspatercept (N=132)			Epoetin Alfa (N=127)			Luspatercept vs. Epoetin Alfa		
	N (a)	Baseline mean (SD)	Change LS mean (SE) [b]	N (a)	Baseline mean (SD)	Change LS mean (SE) [b]	LS mean difference (95% CI) p-value (b)	Hedges'g (95% CI) (c)	Inter- -action (d)
EMOTIONAL FUNCTIONING									
RING SIDEROBLAST STATUS									
RS+	96	75.3 (18.67)	2.8 (1.33)	84	74.3 (20.95)	4.9 (1.44)	-2.11 (-5.97, 1.76) 0.2832	-0.14 (-0.39, 0.11)	0.1240
RS-	32	83.6 (19.68)	5.8 (2.90)	31	68.8 (20.07)	0.8 (2.88)	5.06 (-3.40, 13.52) 0.2361	0.15 (-0.10, 0.40)	
BASELINE SERUM EPO									
<= 200 U/L	128	77.3 (19.20)	3.2 (1.20)	116	72.8 (20.68)	4.1 (1.26)	-0.88 (-4.32, 2.57) 0.6162	-0.06 (-0.32, 0.19)	N.D.

Cut-off date: 31-Mar-2023

(a) Number of subjects included in the model.

(b) MMRM based on assessments occurring on or before Study Day 171 at the dosing visits up to W25D1, with change from baseline treated as the dependent variable.

The baseline score, treatment, visit, the baseline*visit interaction, and the treatment*visit interaction are included as fixed effects. Visit is treated as a repeated effect using an UN covariance matrix, if possible, and CS otherwise.

The LS means are overall estimates across all post-baseline visits included in the model.

(c) Calculated based on the LS mean difference and an approximate pooled SD derived from the SE of the LS mean difference.

(d) p-value for heterogeneity of the LS mean difference across subgroups calculated using the Cochran's Q test.

Program: ./primary/./pgm_code/./primary/rpt/pgm_code/ef-hrq30mmchgw24subepl200.sas

03APR2024:15:52:03

Protocol: ACE-536-MDS-002

Page 31 of 135

Table 61.2
 EORTC QLQ-C30 Scales: MMRM Analysis of Change from Baseline in Week 1-24 - Subgroup Analysis
 Subjects with sEPO Level at Baseline <200 U/L
 HRQoL Evaluable Population - EORTC QLQ-C30

	Luspatercept (N=132)			Epoetin Alfa (N=127)			Luspatercept vs. Epoetin Alfa		
	N (a)	Baseline mean (SD)	Change LS mean (SE) [b]	N (a)	Baseline mean (SD)	Change LS mean (SE) [b]	LS mean difference (95% CI) p-value (b)	Hedges'g (95% CI) (c)	Inter- action (d)
EMOTIONAL FUNCTIONING									
MDS WHO CLASSIFICATION									0.1232
AT BASELINE									
MDS-MLD	33	83.8 (19.43)	4.3 (2.81)	29	71.0 (20.12)	-0.8 (2.98)	5.05 (-3.37, 13.48) 0.2346	0.15 (-0.10, 0.41)	
MDS-RS-MLD	93	74.6 (18.63)	2.8 (1.35)	75	75.1 (19.88)	4.9 (1.52)	-2.15 (-6.17, 1.86) 0.2916	-0.14 (-0.39, 0.12)	

Cut-off date: 31-Mar-2023

(a) Number of subjects included in the model.

(b) MMRM based on assessments occurring on or before Study Day 171 at the dosing visits up to W25D1, with change from baseline treated as the dependent variable.

The baseline score, treatment, visit, the baseline*visit interaction, and the treatment*visit interaction are included as fixed effects. Visit is treated as a repeated effect using an UN covariance matrix, if possible, and CS otherwise.

The LS means are overall estimates across all post-baseline visits included in the model.

(c) Calculated based on the LS mean difference and an approximate pooled SD derived from the SE of the LS mean difference.

(d) p-value for heterogeneity of the LS mean difference across subgroups calculated using the Cochran's Q test.

Program: ./primary/./pgm_code/./primary/rpt/pgm_code/rf-ef-hrq30mmchgw24subept200.sas

03APR2024:15:52:03

Protocol: ACE-536-MDS-002

Page 32 of 135

Table 61.2
 EORTC QLQ-C30 Scales: MMRM Analysis of Change from Baseline in Week 1-24 - Subgroup Analysis
 Subjects with sEPO Level at Baseline <200 U/L
 HRQoL Evaluable Population - EORTC QLQ-C30

	Luspatercept (N=132)			Epoetin Alfa (N=127)			Luspatercept vs. Epoetin Alfa		
	N (a)	Baseline mean (SD)	Change LS mean (SE) [b]	N (a)	Baseline mean (SD)	Change LS mean (SE) [b]	LS mean difference (95% CI) p-value (b)	Hedges'g (95% CI) (c)	Inter- action (d)
EMOTIONAL FUNCTIONING TIME SINCE INITIAL DIAGNOSIS AT BASELINE <= 1 YEARS	73	77.6 (19.34)	2.3 (1.69)	78	72.1 (21.44)	4.7 (1.63)	-2.40 (-7.06, 2.26) 0.3102	-0.13 (-0.38, 0.12)	0.8819
> 1 to 2 YEARS	14	75.6 (22.99)	5.3 (4.02)	14	72.0 (25.45)	4.8 (4.11)	0.51 (-11.4, 12.40) 0.9302	0.01 (-0.24, 0.26)	
> 2 to 5 YEARS	24	78.5 (17.36)	5.7 (2.60)	14	72.0 (16.86)	4.5 (3.33)	1.18 (-7.47, 9.84) 0.7828	0.04 (-0.22, 0.29)	
> 5 YEARS	17	76.0 (19.29)	-0.7 (2.48)	10	80.8 (10.43)	0.2 (3.57)	-0.92 (-9.94, 8.09) 0.8343	-0.03 (-0.28, 0.22)	

Cut-off date: 31-Mar-2023

(a) Number of subjects included in the model.

(b) MMRM based on assessments occurring on or before Study Day 171 at the dosing visits up to W25D1, with change from baseline treated as the dependent variable.

The baseline score, treatment, visit, the baseline*visit interaction, and the treatment*visit interaction are included as fixed effects. Visit is treated as a repeated effect using an UN covariance matrix, if possible, and CS otherwise. The LS means are overall estimates across all post-baseline visits included in the model.

(c) Calculated based on the LS mean difference and an approximate pooled SD derived from the SE of the LS mean difference.

(d) p-value for heterogeneity of the LS mean difference across subgroups calculated using the Cochran's Q test.

Program: ./primary/./pgm_code/./primary/rpt/pgm_code/rf-ef-hrq30mmchgw24subept200.sas

03APR2024:15:52:03

Protocol: ACE-536-MDS-002

Page 33 of 135

Table 61.2
 EORTC QLQ-C30 Scales: MMRM Analysis of Change from Baseline in Week 1-24 - Subgroup Analysis
 Subjects with sEPO Level at Baseline <200 U/L
 HRQoL Evaluable Population - EORTC QLQ-C30

	Luspatercept (N=132)			Epoetin Alfa (N=127)			Luspatercept vs. Epoetin Alfa		Inter- -action (d)
	N (a)	Baseline mean (SD)	Change LS mean (SE) [b]	N (a)	Baseline mean (SD)	Change LS mean (SE) [b]	LS mean difference (95% CI) p-value (b)	Hedges'g (95% CI) (c)	
EMOTIONAL FUNCTIONING ECOG PERFORMANCE STATUS AT BASELINE 0 or 1	126	77.4 (19.32)	3.2 (1.21)	103	73.3 (20.29)	3.8 (1.34)	-0.54 (-4.11, 3.04) 0.7667	-0.04 (-0.29, 0.21)	N.D.
2	2	75.0 (11.79)	N.E N.E	13	69.2 (24.15)	N.E N.E	N.E N.E	N.E N.E	
BASELINE IPSS-R RISK VERY LOW	11	80.3 (17.19)	N.E N.E	12	66.7 (18.46)	N.E N.E	N.E N.E	N.E N.E	0.5857
LOW	90	76.9 (20.41)	3.7 (1.38)	86	73.4 (21.46)	4.3 (1.43)	-0.59 (-4.51, 3.34) 0.7683	-0.04 (-0.29, 0.21)	
INTERMEDIATE	25	78.0 (16.47)	1.1 (2.79)	16	75.0 (19.48)	4.4 (3.61)	-3.30 (-12.5, 5.94) 0.4739	-0.09 (-0.34, 0.16)	

Cut-off date: 31-Mar-2023

(a) Number of subjects included in the model.

(b) MMRM based on assessments occurring on or before Study Day 171 at the dosing visits up to W25D1, with change from baseline treated as the dependent variable.

The baseline score, treatment, visit, the baseline*visit interaction, and the treatment*visit interaction are included as fixed effects. Visit is treated as a repeated effect using an UN covariance matrix, if possible, and CS otherwise. The LS means are overall estimates across all post-baseline visits included in the model.

(c) Calculated based on the LS mean difference and an approximate pooled SD derived from the SE of the LS mean difference.

(d) p-value for heterogeneity of the LS mean difference across subgroups calculated using the Cochran's Q test.

Program: ./primary/./pgm_code/./primary/rpt/pgm_code/rf-ef-hrq30mmchgw24subept200.sas

03APR2024:15:52:03

Protocol: ACE-536-MDS-002

Page 34 of 135

Table 61.2
 EORTC QLQ-C30 Scales: MMRM Analysis of Change from Baseline in Week 1-24 - Subgroup Analysis
 Subjects with sEPO Level at Baseline <200 U/L
 HRQoL Evaluable Population - EORTC QLQ-C30

	Luspatercept (N=132)			Epoetin Alfa (N=127)			Luspatercept vs. Epoetin Alfa		
	N (a)	Baseline mean (SD)	Change LS mean (SE) [b]	N (a)	Baseline mean (SD)	Change LS mean (SE) [b]	LS mean difference (95% CI) p-value (b)	Hedges'g (95% CI) (c)	Inter- action (d)
EMOTIONAL FUNCTIONING									
SF3B1									0.5848
MUTATED	85	75.9 (18.68)	3.2 (1.41)	67	73.9 (20.15)	4.2 (1.60)	-1.00 (-5.22, 3.22) 0.6391	-0.06 (-0.31, 0.19)	
NON-MUTATED	42	79.8 (20.09)	4.0 (2.34)	44	72.0 (21.20)	2.8 (2.29)	1.14 (-5.42, 7.71) 0.7296	0.04 (-0.21, 0.30)	

Cut-off date: 31-Mar-2023

(a) Number of subjects included in the model.

(b) MMRM based on assessments occurring on or before Study Day 171 at the dosing visits up to W25D1, with change from baseline treated as the dependent variable.

The baseline score, treatment, visit, the baseline*visit interaction, and the treatment*visit interaction are included as fixed effects. Visit is treated as a repeated effect using an UN covariance matrix, if possible, and CS otherwise.

The LS means are overall estimates across all post-baseline visits included in the model.

(c) Calculated based on the LS mean difference and an approximate pooled SD derived from the SE of the LS mean difference.

(d) p-value for heterogeneity of the LS mean difference across subgroups calculated using the Cochran's Q test.

Program: /./primary/./pgm_code/./primary/rpt/pgm_code/rf-ef-hrq30mmchgw24subept200.sas

03APR2024:15:52:03

Protocol: ACE-536-MDS-002

Page 35 of 135

Table 61.2
 EORTC QLQ-C30 Scales: MMRM Analysis of Change from Baseline in Week 1-24 - Subgroup Analysis
 Subjects with sEPO Level at Baseline <200 U/L
 HRQoL Evaluable Population - EORTC QLQ-C30

	Luspatercept (N=132)			Epoetin Alfa (N=127)			Luspatercept vs. Epoetin Alfa		Inter- -action (d)
	N (a)	Baseline mean (SD)	Change LS mean (SE) [b]	N (a)	Baseline mean (SD)	Change LS mean (SE) [b]	LS mean difference (95% CI) p-value (b)	Hedges'g (95% CI) (c)	
EMOTIONAL FUNCTIONING									
BASELINE PLATELETS									N.D.
< 100 10 ⁹ /L	16	80.7 (23.12)	N.E N.E	13	68.6 (22.86)	N.E N.E	N.E N.E	N.E N.E	
100 to 450 10 ⁹ /L	109	76.8 (18.74)	2.3 (1.29)	95	73.9 (19.95)	4.5 (1.39)	-2.26 (-6.00, 1.48) 0.2354	-0.15 (-0.40, 0.10)	
> 450 10 ⁹ /L	3	80.6 (17.35)	N.E N.E	8	66.7 (26.35)	N.E N.E	N.E N.E	N.E N.E	

Cut-off date: 31-Mar-2023

(a) Number of subjects included in the model.

(b) MMRM based on assessments occurring on or before Study Day 171 at the dosing visits up to W25D1, with change from baseline treated as the dependent variable.

The baseline score, treatment, visit, the baseline*visit interaction, and the treatment*visit interaction are included as fixed effects. Visit is treated as a repeated effect using an UN covariance matrix, if possible, and CS otherwise.

The LS means are overall estimates across all post-baseline visits included in the model.

(c) Calculated based on the LS mean difference and an approximate pooled SD derived from the SE of the LS mean difference.

(d) p-value for heterogeneity of the LS mean difference across subgroups calculated using the Cochran's Q test.

Program: ./primary/./pgm_code/./primary/rpt/pgm_code/rf-ef-hrq30mmrchgw24subeplt200.sas

03APR2024:15:52:03

Protocol: ACE-536-MDS-002

Page 36 of 135

Table 61.2
 EORTC QLQ-C30 Scales: MMRM Analysis of Change from Baseline in Week 1-24 - Subgroup Analysis
 Subjects with sEPO Level at Baseline <200 U/L
 HRQoL Evaluable Population - EORTC QLQ-C30

	Luspatercept (N=132)			Epoetin Alfa (N=127)			Luspatercept vs. Epoetin Alfa		
	N (a)	Baseline mean (SD)	Change LS mean (SE) [b]	N (a)	Baseline mean (SD)	Change LS mean (SE) [b]	LS mean difference (95% CI) p-value (b)	Hedges'g (95% CI) (c)	Inter- action (d)
EMOTIONAL FUNCTIONING REGION									0.1159
NORTH AMERICA	6	81.9 (24.95)	N.E N.E	5	75.0 (15.59)	N.E N.E	N.E N.E	N.E N.E	
EUROPE	80	75.8 (20.27)	2.6 (1.55)	70	69.8 (20.67)	6.4 (1.65)	-3.81 (-8.30, 0.69)	-0.21 (-0.47, 0.04)	
ASIA	14	85.1 (13.55)	2.4 (3.22)	17	81.4 (20.52)	-3.5 (2.97)	5.86 (-3.14, 14.86)	0.17 (-0.08, 0.42)	
REST OF WORLD	28	76.8 (16.87)	5.2 (2.66)	24	75.3 (20.78)	3.9 (2.87)	1.32 (-6.55, 9.19)	0.04 (-0.21, 0.29)	

Cut-off date: 31-Mar-2023

(a) Number of subjects included in the model.

(b) MMRM based on assessments occurring on or before Study Day 171 at the dosing visits up to W25D1, with change from baseline treated as the dependent variable.

The baseline score, treatment, visit, the baseline*visit interaction, and the treatment*visit interaction are included as fixed effects. Visit is treated as a repeated effect using an UN covariance matrix, if possible, and CS otherwise. The LS means are overall estimates across all post-baseline visits included in the model.

(c) Calculated based on the LS mean difference and an approximate pooled SD derived from the SE of the LS mean difference.

(d) p-value for heterogeneity of the LS mean difference across subgroups calculated using the Cochran's Q test.

Program: ./primary/./pgm_code/./primary/rpt/pgm_code/rf-ef-hrq30mmchgw24subeplt200.sas

03APR2024:15:52:03

Protocol: ACE-536-MDS-002

Page 37 of 135

Table 61.2
 EORTC QLQ-C30 Scales: MMRM Analysis of Change from Baseline in Week 1-24 - Subgroup Analysis
 Subjects with sEPO Level at Baseline <200 U/L
 HRQoL Evaluable Population - EORTC QLQ-C30

	Luspatercept (N=132)			Epoetin Alfa (N=127)			Luspatercept vs. Epoetin Alfa		
	N (a)	Baseline mean (SD)	Change LS mean (SE) [b]	N (a)	Baseline mean (SD)	Change LS mean (SE) [b]	LS mean difference (95% CI) p-value (b)	Hedges'g (95% CI) (c)	Inter- -action (d)
COGNITIVE FUNCTIONING									
AGE CATEGORIES (YEARS)									
<= 64	19	75.4 (15.08)	4.8 (2.40)	15	82.2 (19.38)	0.9 (2.68)	3.93 (-3.54, 11.41) 0.2916	0.14 (-0.11, 0.39)	0.8311
65-74	43	82.9 (22.27)	2.0 (2.02)	34	77.5 (21.67)	0.9 (2.26)	1.11 (-4.96, 7.17) 0.7175	0.05 (-0.20, 0.30)	
>= 75	66	78.5 (24.07)	2.3 (1.74)	67	78.4 (23.75)	-0.4 (1.77)	2.71 (-2.20, 7.63) 0.2772	0.14 (-0.11, 0.39)	
GENDER									
MALE	75	83.8 (20.13)	1.1 (1.39)	57	79.2 (23.42)	-1.3 (1.65)	2.43 (-1.86, 6.72) 0.2653	0.14 (-0.11, 0.39)	0.5179
FEMALE	53	73.6 (24.12)	3.5 (1.98)	59	78.0 (21.76)	3.3 (1.83)	0.19 (-5.17, 5.54) 0.9453	0.01 (-0.24, 0.26)	

Cut-off date: 31-Mar-2023

(a) Number of subjects included in the model.

(b) MMRM based on assessments occurring on or before Study Day 171 at the dosing visits up to W25D1, with change from baseline treated as the dependent variable.

The baseline score, treatment, visit, the baseline*visit interaction, and the treatment*visit interaction are included as fixed effects. Visit is treated as a repeated effect using an UN covariance matrix, if possible, and CS otherwise.

The LS means are overall estimates across all post-baseline visits included in the model.

(c) Calculated based on the LS mean difference and an approximate pooled SD derived from the SE of the LS mean difference.

(d) p-value for heterogeneity of the LS mean difference across subgroups calculated using the Cochran's Q test.

Program: ./primary/./pgm_code/./primary/rpt/pgm_code/rf-ef-hrq30mmchgw24subepl200.sas

03APR2024:15:52:03

Protocol: ACE-536-MDS-002

Page 38 of 135

Table 61.2
 EORTC QLQ-C30 Scales: MMRM Analysis of Change from Baseline in Week 1-24 - Subgroup Analysis
 Subjects with sEPO Level at Baseline <200 U/L
 HRQoL Evaluable Population - EORTC QLQ-C30

	Luspatercept (N=132)			Epoetin Alfa (N=127)			Luspatercept vs. Epoetin Alfa		
	N (a)	Baseline mean (SD)	Change LS mean (SE) [b]	N (a)	Baseline mean (SD)	Change LS mean (SE) [b]	LS mean difference (95% CI) p-value (b)	Hedges'g (95% CI) (c)	Inter- -action (d)
COGNITIVE FUNCTIONING									
RACE									
WHITE	100	78.8 (22.95)	2.9 (1.35)	90	77.0 (23.65)	2.0 (1.42)	0.91 (-2.97, 4.78) 0.6444	0.06 (-0.19, 0.31)	0.2818
NON-WHITE	17	81.4 (17.56)	-1.4 (2.91)	18	83.3 (14.00)	-7.2 (2.89)	5.81 (-2.56, 14.18) 0.1670	0.18 (-0.07, 0.43)	
BASELINE TRANSFUSION BURDEN									
< 4 UNITS	85	79.0 (20.27)	2.3 (1.48)	76	75.4 (23.80)	0.9 (1.57)	1.36 (-2.91, 5.63) 0.5293	0.08 (-0.17, 0.33)	0.5195
> 4 UNITS	43	80.6 (26.21)	2.7 (1.89)	40	84.6 (18.64)	-0.9 (2.05)	3.63 (-1.91, 9.18) 0.1959	0.17 (-0.09, 0.42)	

Cut-off date: 31-Mar-2023

(a) Number of subjects included in the model.

(b) MMRM based on assessments occurring on or before Study Day 171 at the dosing visits up to W25D1, with change from baseline treated as the dependent variable.

The baseline score, treatment, visit, the baseline*visit interaction, and the treatment*visit interaction are included as fixed effects. Visit is treated as a repeated effect using an UN covariance matrix, if possible, and CS otherwise. The LS means are overall estimates across all post-baseline visits included in the model.

(c) Calculated based on the LS mean difference and an approximate pooled SD derived from the SE of the LS mean difference.

(d) p-value for heterogeneity of the LS mean difference across subgroups calculated using the Cochran's Q test.

Program: ./primary/./pgm_code/./primary/rpt/pgm_code/rf-ef-hrq30mmchgw24subept200.sas

03APR2024:15:52:03

Protocol: ACE-536-MDS-002

Page 39 of 135

Table 61.2
 EORTC QLQ-C30 Scales: MMRM Analysis of Change from Baseline in Week 1-24 - Subgroup Analysis
 Subjects with sEPO Level at Baseline <200 U/L
 HRQoL Evaluable Population - EORTC QLQ-C30

	Luspatercept (N=132)			Epoetin Alfa (N=127)			Luspatercept vs. Epoetin Alfa		Inter- -action (d)
	N (a)	Baseline mean (SD)	Change LS mean (SE) [b]	N (a)	Baseline mean (SD)	Change LS mean (SE) [b]	LS mean difference (95% CI) p-value (b)	Hedges'g (95% CI) (c)	
COGNITIVE FUNCTIONING									
RING SIDEROBLAST STATUS									
RS+	96	79.5 (21.96)	1.9 (1.36)	84	80.2 (21.09)	0.5 (1.47)	1.40 (-2.55, 5.36) 0.4850	0.09 (-0.16, 0.34)	0.4178
RS-	32	79.7 (23.85)	5.0 (2.07)	31	74.7 (26.13)	0.7 (2.01)	4.25 (-1.53,10.03) 0.1463	0.19 (-0.06, 0.44)	
BASELINE SERUM EPO									
<= 200 U/L	128	79.6 (22.35)	2.5 (1.17)	116	78.6 (22.50)	0.6 (1.24)	1.87 (-1.48, 5.22) 0.2718	0.14 (-0.11, 0.39)	N.D.

Cut-off date: 31-Mar-2023

(a) Number of subjects included in the model.

(b) MMRM based on assessments occurring on or before Study Day 171 at the dosing visits up to W25D1, with change from baseline treated as the dependent variable.

The baseline score, treatment, visit, the baseline*visit interaction, and the treatment*visit interaction are included as fixed effects. Visit is treated as a repeated effect using an UN covariance matrix, if possible, and CS otherwise. The LS means are overall estimates across all post-baseline visits included in the model.

(c) Calculated based on the LS mean difference and an approximate pooled SD derived from the SE of the LS mean difference.

(d) p-value for heterogeneity of the LS mean difference across subgroups calculated using the Cochran's Q test.

Program: ./primary/./pgm_code/./primary/rpt/pgm_code/rf-ef-hrq30mmchgw24subeplt200.sas

03APR2024:15:52:03

Protocol: ACE-536-MDS-002

Page 40 of 135

Table 61.2
 EORTC QLQ-C30 Scales: MMRM Analysis of Change from Baseline in Week 1-24 - Subgroup Analysis
 Subjects with sEPO Level at Baseline <200 U/L
 HRQoL Evaluable Population - EORTC QLQ-C30

	Luspatercept (N=132)			Epoetin Alfa (N=127)			Luspatercept vs. Epoetin Alfa		
	N (a)	Baseline mean (SD)	Change LS mean (SE) [b]	N (a)	Baseline mean (SD)	Change LS mean (SE) [b]	LS mean difference (95% CI) p-value (b)	Hedges'g (95% CI) (c)	Inter- action (d)
COGNITIVE FUNCTIONING MDS WHO CLASSIFICATION AT BASELINE									0.4147
MDS-MLD	33	79.8 (23.48)	5.8 (2.10)	29	75.3 (26.96)	1.0 (2.18)	4.81 (-1.23, 10.85) 0.1162	0.20 (-0.05, 0.46)	
MDS-RS-MLD	93	79.4 (22.17)	1.5 (1.40)	75	80.2 (21.35)	-0.3 (1.58)	1.81 (-2.35, 5.97) 0.3921	0.11 (-0.14, 0.36)	

Cut-off date: 31-Mar-2023

(a) Number of subjects included in the model.

(b) MMRM based on assessments occurring on or before Study Day 171 at the dosing visits up to W25D1, with change from baseline treated as the dependent variable.

The baseline score, treatment, visit, the baseline*visit interaction, and the treatment*visit interaction are included as fixed effects. Visit is treated as a repeated effect using an UN covariance matrix, if possible, and CS otherwise.

The LS means are overall estimates across all post-baseline visits included in the model.

(c) Calculated based on the LS mean difference and an approximate pooled SD derived from the SE of the LS mean difference.

(d) p-value for heterogeneity of the LS mean difference across subgroups calculated using the Cochran's Q test.

Program: ./primary/./pgm_code/./primary/rpt/pgm_code/rf-ef-hrq30mmchgw24subeptl200.sas

03APR2024:15:52:03

Protocol: ACE-536-MDS-002

Page 41 of 135

Table 61.2
 EORTC QLQ-C30 Scales: MMRM Analysis of Change from Baseline in Week 1-24 - Subgroup Analysis
 Subjects with sEPO Level at Baseline <200 U/L
 HRQoL Evaluable Population - EORTC QLQ-C30

	Luspatercept (N=132)			Epoetin Alfa (N=127)			Luspatercept vs. Epoetin Alfa		
	N (a)	Baseline mean (SD)	Change LS mean (SE) [b]	N (a)	Baseline mean (SD)	Change LS mean (SE) [b]	LS mean difference (95% CI) p-value (b)	Hedges'g (95% CI) (c)	Inter- -action (d)
COGNITIVE FUNCTIONING TIME SINCE INITIAL DIAGNOSIS AT BASELINE <= 1 YEARS	73	78.3 (26.16)	4.0 (1.60)	78	78.0 (23.65)	0.8 (1.56)	3.14 (-1.25, 7.54) 0.1597	0.18 (-0.07, 0.43)	0.4652
> 1 to 2 YEARS	14	83.3 (11.32)	5.7 (2.59)	14	79.8 (25.47)	1.4 (2.76)	4.36 (-3.45,12.17) 0.2610	0.15 (-0.10, 0.40)	
> 2 to 5 YEARS	24	84.7 (18.98)	-1.2 (2.65)	14	75.0 (18.20)	2.9 (3.45)	-4.11 (-13.1, 4.86) 0.3586	-0.12 (-0.37, 0.13)	
> 5 YEARS	17	74.5 (13.33)	-0.3 (3.05)	10	86.7 (13.15)	-1.8 (4.42)	1.55 (-9.97,13.07) 0.7831	0.04 (-0.22, 0.29)	

Cut-off date: 31-Mar-2023

(a) Number of subjects included in the model.

(b) MMRM based on assessments occurring on or before Study Day 171 at the dosing visits up to W25D1, with change from baseline treated as the dependent variable.

The baseline score, treatment, visit, the baseline*visit interaction, and the treatment*visit interaction are included as fixed effects. Visit is treated as a repeated effect using an UN covariance matrix, if possible, and CS otherwise. The LS means are overall estimates across all post-baseline visits included in the model.

(c) Calculated based on the LS mean difference and an approximate pooled SD derived from the SE of the LS mean difference.

(d) p-value for heterogeneity of the LS mean difference across subgroups calculated using the Cochran's Q test.

Program: /./primary/./pgm_code/./primary/rpt/pgm_code/rf-ef-hrq30mmchgw24subept200.sas

03APR2024:15:52:03

Protocol: ACE-536-MDS-002

Page 42 of 135

Table 61.2
 EORTC QLQ-C30 Scales: MMRM Analysis of Change from Baseline in Week 1-24 - Subgroup Analysis
 Subjects with sEPO Level at Baseline <200 U/L
 HRQoL Evaluable Population - EORTC QLQ-C30

	Luspatercept (N=132)			Epoetin Alfa (N=127)			Luspatercept vs. Epoetin Alfa		Inter- -action (d)
	N (a)	Baseline mean (SD)	Change LS mean (SE) [b]	N (a)	Baseline mean (SD)	Change LS mean (SE) [b]	LS mean difference (95% CI) p-value (b)	Hedges'g (95% CI) (c)	
COGNITIVE FUNCTIONING ECOG PERFORMANCE STATUS AT BASELINE 0 or 1	126	80.0 (22.11)	2.5 (1.13)	103	78.6 (22.31)	0.7 (1.26)	1.78 (-1.54, 5.11) 0.2921	0.13 (-0.12, 0.39)	N.D.
2	2	50.0 (23.57)	N.E N.E	13	78.2 (24.89)	N.E N.E	N.E N.E	N.E N.E	0.6993
BASELINE IPSS-R RISK VERY LOW	11	83.3 (22.36)	3.5 (4.84)	12	80.6 (23.39)	2.7 (4.56)	0.72 (-13.3,14.74) 0.9153	0.01 (-0.24, 0.27)	
LOW	90	80.9 (22.70)	2.6 (1.38)	86	77.5 (23.12)	0.9 (1.43)	1.69 (-2.24, 5.61) 0.3971	0.11 (-0.14, 0.36)	
INTERMEDIATE	25	74.7 (17.43)	3.0 (2.68)	16	84.4 (15.48)	-2.6 (3.43)	5.64 (-3.34,14.61) 0.2113	0.16 (-0.09, 0.41)	

Cut-off date: 31-Mar-2023

(a) Number of subjects included in the model.

(b) MMRM based on assessments occurring on or before Study Day 171 at the dosing visits up to W25D1, with change from baseline treated as the dependent variable.

The baseline score, treatment, visit, the baseline*visit interaction, and the treatment*visit interaction are included as fixed effects. Visit is treated as a repeated effect using an UN covariance matrix, if possible, and CS otherwise.

The LS means are overall estimates across all post-baseline visits included in the model.

(c) Calculated based on the LS mean difference and an approximate pooled SD derived from the SE of the LS mean difference.

(d) p-value for heterogeneity of the LS mean difference across subgroups calculated using the Cochran's Q test.

Program: ./primary/./pgm_code/./primary/rpt/pgm_code/rf-ef-hrq30mmchgw24subept200.sas

03APR2024:15:52:03

Protocol: ACE-536-MDS-002

Page 43 of 135

Table 61.2
 EORTC QLQ-C30 Scales: MMRM Analysis of Change from Baseline in Week 1-24 - Subgroup Analysis
 Subjects with sEPO Level at Baseline <200 U/L
 HRQoL Evaluable Population - EORTC QLQ-C30

	Luspatercept (N=132)			Epoetin Alfa (N=127)			Luspatercept vs. Epoetin Alfa		
	N (a)	Baseline mean (SD)	Change LS mean (SE) [b]	N (a)	Baseline mean (SD)	Change LS mean (SE) [b]	LS mean difference (95% CI) p-value (b)	Hedges'g (95% CI) (c)	Inter- action (d)
COGNITIVE FUNCTIONING									
SF36I									0.7099
MUTATED	85	79.0 (22.59)	2.5 (1.41)	67	78.4 (21.91)	1.2 (1.60)	1.28 (-2.94, 5.51) 0.5490	0.08 (-0.17, 0.33)	
NON-MUTATED	42	81.0 (22.26)	2.9 (2.01)	44	78.0 (24.32)	0.3 (1.99)	2.60 (-3.00, 8.20) 0.3585	0.12 (-0.13, 0.37)	

Cut-off date: 31-Mar-2023

(a) Number of subjects included in the model.

(b) MMRM based on assessments occurring on or before Study Day 171 at the dosing visits up to W25D1, with change from baseline treated as the dependent variable.

The baseline score, treatment, visit, the baseline*visit interaction, and the treatment*visit interaction are included as fixed effects. Visit is treated as a repeated effect using an UN covariance matrix, if possible, and CS otherwise. The LS means are overall estimates across all post-baseline visits included in the model.

(c) Calculated based on the LS mean difference and an approximate pooled SD derived from the SE of the LS mean difference.

(d) p-value for heterogeneity of the LS mean difference across subgroups calculated using the Cochran's Q test.

Program: ./primary/./pgm_code/./primary/rpt/pgm_code/rf-ef-hrq30mmrchgw24subeptl200.sas

03APR2024:15:52:03

Protocol: ACE-536-MDS-002

Page 44 of 135

Table 61.2
 EORTC QLQ-C30 Scales: MMRM Analysis of Change from Baseline in Week 1-24 - Subgroup Analysis
 Subjects with sEPO Level at Baseline <200 U/L
 HRQoL Evaluable Population - EORTC QLQ-C30

	Luspatercept (N=132)			Epoetin Alfa (N=127)			Luspatercept vs. Epoetin Alfa		
	N (a)	Baseline mean (SD)	Change LS mean (SE) [b]	N (a)	Baseline mean (SD)	Change LS mean (SE) [b]	LS mean difference (95% CI) p-value (b)	Hedges'g (95% CI) (c)	Inter- action (d)
COGNITIVE FUNCTIONING									
BASELINE PLATELETS									N.D.
< 100 10 ⁹ /L	16	72.9 (25.73)	N.E N.E	13	75.6 (28.56)	N.E N.E	N.E N.E	N.E N.E	
100 to 450 10 ⁹ /L	109	80.1 (21.93)	1.9 (1.28)	95	78.8 (21.67)	0.7 (1.39)	1.21 (-2.51, 4.94) 0.5217	0.08 (-0.17, 0.33)	
> 450 10 ⁹ /L	3	94.4 (9.62)	N.E N.E	8	81.3 (24.30)	N.E N.E	N.E N.E	N.E N.E	

Cut-off date: 31-Mar-2023

(a) Number of subjects included in the model.

(b) MMRM based on assessments occurring on or before Study Day 171 at the dosing visits up to W25D1, with change from baseline treated as the dependent variable.

The baseline score, treatment, visit, the baseline*visit interaction, and the treatment*visit interaction are included as fixed effects. Visit is treated as a repeated effect using an UN covariance matrix, if possible, and CS otherwise.

The LS means are overall estimates across all post-baseline visits included in the model.

(c) Calculated based on the LS mean difference and an approximate pooled SD derived from the SE of the LS mean difference.

(d) p-value for heterogeneity of the LS mean difference across subgroups calculated using the Cochran's Q test.

Program: /./primary/./pgm_code/./primary/rpt/pgm_code/rf-ef-hrq30mmrchgw24subeplt200.sas

03APR2024:15:52:03

Protocol: ACE-536-MDS-002

Page 45 of 135

Table 61.2
 EORTC QLQ-C30 Scales: MMRM Analysis of Change from Baseline in Week 1-24 - Subgroup Analysis
 Subjects with sEPO Level at Baseline <200 U/L
 HRQoL Evaluable Population - EORTC QLQ-C30

	Luspatercept (N=132)			Epoetin Alfa (N=127)			Luspatercept vs. Epoetin Alfa		
	N (a)	Baseline mean (SD)	Change LS mean (SE) [b]	N (a)	Baseline mean (SD)	Change LS mean (SE) [b]	LS mean difference (95% CI) p-value (b)	Hedges'g (95% CI) (c)	Inter- action (d)
COGNITIVE FUNCTIONING									
REGION									0.4499
NORTH AMERICA	6	75.0 (39.09)	N.E N.E	5	66.7 (20.41)	N.E N.E	N.E N.E	N.E N.E	
EUROPE	80	81.5 (23.27)	2.1 (1.46)	70	80.5 (23.90)	0.6 (1.56)	1.46 (-2.78, 5.69) 0.4977	0.09 (-0.16, 0.34)	
ASIA	14	81.0 (15.82)	-0.4 (3.26)	17	84.3 (13.78)	-6.7 (3.01)	6.28 (-2.84, 15.40) 0.1693	0.18 (-0.07, 0.43)	
REST OF WORLD	28	74.4 (17.85)	3.9 (3.07)	24	71.5 (22.24)	5.4 (3.30)	-1.57 (-10.6, 7.49) 0.7291	-0.04 (-0.30, 0.21)	

Cut-off date: 31-Mar-2023

(a) Number of subjects included in the model.

(b) MMRM based on assessments occurring on or before Study Day 171 at the dosing visits up to W25D1, with change from baseline treated as the dependent variable.

The baseline score, treatment, visit, the baseline*visit interaction, and the treatment*visit interaction are included as fixed effects. Visit is treated as a repeated effect using an UN covariance matrix, if possible, and CS otherwise. The LS means are overall estimates across all post-baseline visits included in the model.

(c) Calculated based on the LS mean difference and an approximate pooled SD derived from the SE of the LS mean difference.

(d) p-value for heterogeneity of the LS mean difference across subgroups calculated using the Cochran's Q test.

Program: ./primary/./pgm_code/./primary/rpt/pgm_code/rf-ef-hrq30mmchgw24subept200.sas

03APR2024:15:52:03

Protocol: ACE-536-MDS-002

Page 46 of 135

Table 61.2
 EORTC QLQ-C30 Scales: MMRM Analysis of Change from Baseline in Week 1-24 - Subgroup Analysis
 Subjects with sEPO Level at Baseline <200 U/L
 HRQoL Evaluable Population - EORTC QLQ-C30

	Luspatercept (N=132)			Epoetin Alfa (N=127)			Luspatercept vs. Epoetin Alfa		
	N (a)	Baseline mean (SD)	Change LS mean (SE) [b]	N (a)	Baseline mean (SD)	Change LS mean (SE) [b]	LS mean difference (95% CI) p-value (b)	Hedges'g (95% CI) (c)	Inter- action (d)
SOCIAL FUNCTIONING									
AGE CATEGORIES (YEARS)									
<= 64	19	83.3 (18.43)	1.7 (3.14)	15	75.6 (20.77)	6.3 (3.45)	-4.68 (-14.3, 4.98) 0.3307	-0.13 (-0.38, 0.13)	0.5170
65-74	43	81.8 (20.83)	-2.3 (2.41)	34	79.4 (19.70)	-0.4 (2.76)	-1.89 (-9.19, 5.41) 0.6075	-0.07 (-0.32, 0.19)	
>= 75	66	83.1 (20.57)	-0.5 (2.05)	67	79.9 (24.19)	-1.9 (2.10)	1.40 (-4.41, 7.20) 0.6350	0.06 (-0.19, 0.31)	
GENDER									
MALE	75	82.2 (20.93)	0.1 (1.74)	57	77.5 (24.09)	1.5 (2.09)	-1.44 (-6.83, 3.96) 0.5994	-0.07 (-0.32, 0.18)	0.9874
FEMALE	53	83.3 (19.34)	-2.4 (2.30)	59	80.8 (20.72)	-1.0 (2.15)	-1.37 (-7.60, 4.86) 0.6639	-0.06 (-0.31, 0.20)	

Cut-off date: 31-Mar-2023

(a) Number of subjects included in the model.

(b) MMRM based on assessments occurring on or before Study Day 171 at the dosing visits up to W25D1, with change from baseline treated as the dependent variable.

The baseline score, treatment, visit, the baseline*visit interaction, and the treatment*visit interaction are included as fixed effects. Visit is treated as a repeated effect using an UN covariance matrix, if possible, and CS otherwise.

The LS means are overall estimates across all post-baseline visits included in the model.

(c) Calculated based on the LS mean difference and an approximate pooled SD derived from the SE of the LS mean difference.

(d) p-value for heterogeneity of the LS mean difference across subgroups calculated using the Cochran's Q test.

Program: ./primary/./pgm_code/./primary/rpt/pgm_code/rf-ef-hrq30mmchgw24subept200.sas

03APR2024:15:52:03

Protocol: ACE-536-MDS-002

Page 47 of 135

Table 61.2
 EORTC QLQ-C30 Scales: MMRM Analysis of Change from Baseline in Week 1-24 - Subgroup Analysis
 Subjects with sEPO Level at Baseline <200 U/L
 HRQoL Evaluable Population - EORTC QLQ-C30

	Luspatercept (N=132)			Epoetin Alfa (N=127)			Luspatercept vs. Epoetin Alfa		Inter- -action (d)
	N (a)	Baseline mean (SD)	Change LS mean (SE) [b]	N (a)	Baseline mean (SD)	Change LS mean (SE) [b]	LS mean difference (95% CI) p-value (b)	Hedges'g (95% CI) (c)	
SOCIAL FUNCTIONING									
RACE									
WHITE	100	81.5 (20.77)	-0.8 (1.68)	90	78.1 (22.58)	0.8 (1.78)	-1.59 (-6.43, 3.24) 0.5156	-0.08 (-0.33, 0.17)	0.5515
NON-WHITE	17	88.2 (19.33)	-3.0 (2.83)	18	82.4 (23.20)	-4.2 (2.78)	1.19 (-6.94, 9.33) 0.7668	0.04 (-0.21, 0.29)	
BASELINE TRANSFUSION BURDEN									
< 4 UNITS	85	84.9 (17.93)	-2.0 (1.62)	76	80.0 (20.73)	-1.0 (1.71)	-1.08 (-5.75, 3.60) 0.6498	-0.06 (-0.31, 0.19)	0.8452
> 4 UNITS	43	78.3 (23.72)	1.2 (2.70)	40	77.5 (25.47)	1.4 (2.87)	-0.18 (-8.02, 7.66) 0.9638	-0.01 (-0.26, 0.25)	

Cut-off date: 31-Mar-2023

(a) Number of subjects included in the model.

(b) MMRM based on assessments occurring on or before Study Day 171 at the dosing visits up to W25D1, with change from baseline treated as the dependent variable.

The baseline score, treatment, visit, the baseline*visit interaction, and the treatment*visit interaction are included as fixed effects. Visit is treated as a repeated effect using an UN covariance matrix, if possible, and CS otherwise. The LS means are overall estimates across all post-baseline visits included in the model.

(c) Calculated based on the LS mean difference and an approximate pooled SD derived from the SE of the LS mean difference.

(d) p-value for heterogeneity of the LS mean difference across subgroups calculated using the Cochran's Q test.

Program: ./primary/./pgm_code/./primary/rpt/pgm_code/rf-ef-hrq30mmchgw24subept200.sas

03APR2024:15:52:03

Protocol: ACE-536-MDS-002

Page 48 of 135

Table 61.2
 EORTC QLQ-C30 Scales: MMRM Analysis of Change from Baseline in Week 1-24 - Subgroup Analysis
 Subjects with sEPO Level at Baseline <200 U/L
 HRQoL Evaluable Population - EORTC QLQ-C30

	Luspatercept (N=132)			Epoetin Alfa (N=127)			Luspatercept vs. Epoetin Alfa		Inter- -action (d)
	N (a)	Baseline mean (SD)	Change LS mean (SE) [b]	N (a)	Baseline mean (SD)	Change LS mean (SE) [b]	LS mean difference (95% CI) p-value (b)	Hedges'g (95% CI) (c)	
SOCIAL FUNCTIONING									
RING SIDEROBLAST STATUS									
RS+	96	81.6 (20.16)	-1.2 (1.57)	84	81.0 (19.90)	0.7 (1.71)	-1.92 (-6.51, 2.67) 0.4104	-0.11 (-0.36, 0.15)	0.5568
RS-	32	85.9 (20.35)	-0.2 (3.16)	31	74.2 (28.17)	-1.2 (3.16)	1.05 (-7.94, 10.05) 0.8154	0.03 (-0.22, 0.28)	
BASELINE SERUM EPO									
<= 200 U/L	128	82.7 (20.21)	-1.1 (1.41)	116	79.2 (22.40)	-0.1 (1.50)	-1.04 (-5.11, 3.03) 0.6148	-0.06 (-0.32, 0.19)	N.D.

Cut-off date: 31-Mar-2023

(a) Number of subjects included in the model.

(b) MMRM based on assessments occurring on or before Study Day 171 at the dosing visits up to W25D1, with change from baseline treated as the dependent variable.

The baseline score, treatment, visit, the baseline*visit interaction, and the treatment*visit interaction are included as fixed effects. Visit is treated as a repeated effect using an UN covariance matrix, if possible, and CS otherwise. The LS means are overall estimates across all post-baseline visits included in the model.

(c) Calculated based on the LS mean difference and an approximate pooled SD derived from the SE of the LS mean difference.

(d) p-value for heterogeneity of the LS mean difference across subgroups calculated using the Cochran's Q test.

Program: ./primary/./pgm_code/./primary/rpt/pgm_code/ef-hrq30mmchgw24subept200.sas

03APR2024:15:52:03

Protocol: ACE-536-MDS-002

Page 49 of 135

Table 61.2
 EORTC QLQ-C30 Scales: MMRM Analysis of Change from Baseline in Week 1-24 - Subgroup Analysis
 Subjects with sEPO Level at Baseline <200 U/L
 HRQoL Evaluable Population - EORTC QLQ-C30

	Luspatercept (N=132)			Epoetin Alfa (N=127)			Luspatercept vs. Epoetin Alfa		
	N (a)	Baseline mean (SD)	Change LS mean (SE) [b]	N (a)	Baseline mean (SD)	Change LS mean (SE) [b]	LS mean difference (95% CI) p-value (b)	Hedges'g (95% CI) (c)	Inter- action (d)
SOCIAL FUNCTIONING									
MDS WHO CLASSIFICATION									0.4026
AT BASELINE									
MDS-MLD	33	86.9 (20.31)	-0.1 (2.98)	29	76.4 (28.35)	-2.4 (3.16)	2.28 (-6.41, 10.97) 0.6020	0.07 (-0.18, 0.32)	
MDS-RS-MLD	93	81.2 (20.30)	-1.1 (1.64)	75	80.2 (20.26)	0.9 (1.86)	-1.91 (-6.80, 2.99) 0.4426	-0.10 (-0.35, 0.15)	

Cut-off date: 31-Mar-2023

(a) Number of subjects included in the model.

(b) MMRM based on assessments occurring on or before Study Day 171 at the dosing visits up to W25D1, with change from baseline treated as the dependent variable.

The baseline score, treatment, visit, the baseline*visit interaction, and the treatment*visit interaction are included as fixed effects. Visit is treated as a repeated effect using an UN covariance matrix, if possible, and CS otherwise.

The LS means are overall estimates across all post-baseline visits included in the model.

(c) Calculated based on the LS mean difference and an approximate pooled SD derived from the SE of the LS mean difference.

(d) p-value for heterogeneity of the LS mean difference across subgroups calculated using the Cochran's Q test.

Program: /./primary/./pgm_code/./primary/rpt/pgm_code/rf-ef-hrq30mmchgw24subeptl200.sas

03APR2024:15:52:03

Protocol: ACE-536-MDS-002

Page 50 of 135

Table 61.2
 EORTC QLQ-C30 Scales: MMRM Analysis of Change from Baseline in Week 1-24 - Subgroup Analysis
 Subjects with sEPO Level at Baseline <200 U/L
 HRQoL Evaluable Population - EORTC QLQ-C30

	Luspatercept (N=132)			Epoetin Alfa (N=127)			Luspatercept vs. Epoetin Alfa		
	N (a)	Baseline mean (SD)	Change LS mean (SE) [b]	N (a)	Baseline mean (SD)	Change LS mean (SE) [b]	LS mean difference (95% CI) p-value (b)	Hedges'g (95% CI) (c)	Inter- -action (d)
SOCIAL FUNCTIONING TIME SINCE INITIAL DIAGNOSIS AT BASELINE <= 1 YEARS	73	86.1 (18.22)	-0.2 (1.73)	78	79.5 (23.56)	-1.8 (1.69)	1.58 (-3.22, 6.39) 0.5160	0.08 (-0.17, 0.33)	0.1246
> 1 to 2 YEARS	14	75.0 (21.43)	8.2 (5.40)	14	76.2 (22.37)	-1.8 (5.64)	9.96 (-6.12,26.03) 0.2139	0.16 (-0.09, 0.41)	
> 2 to 5 YEARS	24	77.1 (22.95)	-0.1 (3.52)	14	79.8 (18.70)	7.5 (4.54)	-7.65 (-19.3, 4.02) 0.1919	-0.17 (-0.42, 0.08)	
> 5 YEARS	17	82.4 (21.63)	-11.2 (4.31)	10	80.0 (20.49)	-1.1 (5.89)	-10.13 (-25.2, 4.94) 0.1781	-0.18 (-0.43, 0.07)	

Cut-off date: 31-Mar-2023

(a) Number of subjects included in the model.

(b) MMRM based on assessments occurring on or before Study Day 171 at the dosing visits up to W25D1, with change from baseline treated as the dependent variable.

The baseline score, treatment, visit, the baseline*visit interaction, and the treatment*visit interaction are included as fixed effects. Visit is treated as a repeated effect using an UN covariance matrix, if possible, and CS otherwise. The LS means are overall estimates across all post-baseline visits included in the model.

(c) Calculated based on the LS mean difference and an approximate pooled SD derived from the SE of the LS mean difference.

(d) p-value for heterogeneity of the LS mean difference across subgroups calculated using the Cochran's Q test.

Program: ./primary/./pgm_code/./primary/rpt/pgm_code/rf-ef-hrq30mmchgw24subept200.sas

03APR2024:15:52:03

Protocol: ACE-536-MDS-002

Page 51 of 135

Table 61.2
 EORTC QLQ-C30 Scales: MMRM Analysis of Change from Baseline in Week 1-24 - Subgroup Analysis
 Subjects with sEPO Level at Baseline <200 U/L
 HRQoL Evaluable Population - EORTC QLQ-C30

	Luspatercept (N=132)			Epoetin Alfa (N=127)			Luspatercept vs. Epoetin Alfa		Inter- -action (d)
	N (a)	Baseline mean (SD)	Change LS mean (SE) [b]	N (a)	Baseline mean (SD)	Change LS mean (SE) [b]	LS mean difference (95% CI) p-value (b)	Hedges'g (95% CI) (c)	
SOCIAL FUNCTIONING ECOG PERFORMANCE STATUS AT BASELINE 0 or 1	126	82.9 (20.16)	-1.5 (1.43)	103	80.3 (21.23)	0.6 (1.59)	-2.10 (-6.32, 2.12) 0.3273	-0.13 (-0.38, 0.13)	N.D.
2	2	66.7 (23.57)	N.E N.E	13	70.5 (29.78)	N.E N.E	N.E N.E	N.E N.E	
BASELINE IPSS-R RISK VERY LOW	11	77.3 (25.03)	1.9 (3.38)	12	90.3 (13.22)	-1.9 (3.33)	3.76 (-6.30,13.82) 0.4449	0.10 (-0.15, 0.35)	0.5067
LOW	90	83.7 (19.35)	-0.7 (1.68)	86	78.7 (22.53)	1.7 (1.74)	-2.40 (-7.18, 2.39) 0.3246	-0.13 (-0.38, 0.13)	
INTERMEDIATE	25	84.0 (20.12)	-5.2 (3.12)	16	77.1 (24.25)	-5.4 (4.02)	0.20 (-10.2,10.56) 0.9686	0.01 (-0.25, 0.26)	

Cut-off date: 31-Mar-2023

(a) Number of subjects included in the model.

(b) MMRM based on assessments occurring on or before Study Day 171 at the dosing visits up to W25D1, with change from baseline treated as the dependent variable.

The baseline score, treatment, visit, the baseline*visit interaction, and the treatment*visit interaction are included as fixed effects. Visit is treated as a repeated effect using an UN covariance matrix, if possible, and CS otherwise. The LS means are overall estimates across all post-baseline visits included in the model.

(c) Calculated based on the LS mean difference and an approximate pooled SD derived from the SE of the LS mean difference.

(d) p-value for heterogeneity of the LS mean difference across subgroups calculated using the Cochran's Q test.

Program: ./primary/./pgm_code/./primary/rpt/pgm_code/rf-ef-hrq30mmchgw24subept200.sas

03APR2024:15:52:03

Protocol: ACE-536-MDS-002

Page 52 of 135

Table 61.2
 EORTC QLQ-C30 Scales: MMRM Analysis of Change from Baseline in Week 1-24 - Subgroup Analysis
 Subjects with sEPO Level at Baseline <200 U/L
 HRQoL Evaluable Population - EORTC QLQ-C30

	Luspatercept (N=132)			Epoetin Alfa (N=127)			Luspatercept vs. Epoetin Alfa		
	N (a)	Baseline mean (SD)	Change LS mean (SE) [b]	N (a)	Baseline mean (SD)	Change LS mean (SE) [b]	LS mean difference (95% CI) p-value (b)	Hedges'g (95% CI) (c)	Inter- action (d)
SOCIAL FUNCTIONING									
SF3B1									0.9857
MUTATED	85	82.2 (19.38)	-0.7 (1.60)	67	82.3 (19.00)	0.5 (1.83)	-1.21 (-6.02, 3.59) 0.6184	-0.06 (-0.32, 0.19)	
NON-MUTATED	42	83.7 (22.24)	-1.6 (2.93)	44	75.0 (26.04)	-0.3 (2.89)	-1.30 (-9.52, 6.93) 0.7542	-0.04 (-0.29, 0.21)	

Cut-off date: 31-Mar-2023

(a) Number of subjects included in the model.

(b) MMRM based on assessments occurring on or before Study Day 171 at the dosing visits up to W25D1, with change from baseline treated as the dependent variable.

The baseline score, treatment, visit, the baseline*visit interaction, and the treatment*visit interaction are included as fixed effects. Visit is treated as a repeated effect using an UN covariance matrix, if possible, and CS otherwise. The LS means are overall estimates across all post-baseline visits included in the model.

(c) Calculated based on the LS mean difference and an approximate pooled SD derived from the SE of the LS mean difference.

(d) p-value for heterogeneity of the LS mean difference across subgroups calculated using the Cochran's Q test.

Program: ./primary/./pgm_code/./primary/rpt/pgm_code/rf-ef-hrq30mmrchgw24subept200.sas

03APR2024:15:52:03

Protocol: ACE-536-MDS-002

Page 53 of 135

Table 61.2
 EORTC QLQ-C30 Scales: MMRM Analysis of Change from Baseline in Week 1-24 - Subgroup Analysis
 Subjects with sEPO Level at Baseline <200 U/L
 HRQoL Evaluable Population - EORTC QLQ-C30

	Luspatercept (N=132)			Epoetin Alfa (N=127)			Luspatercept vs. Epoetin Alfa		
	N (a)	Baseline mean (SD)	Change LS mean (SE) [b]	N (a)	Baseline mean (SD)	Change LS mean (SE) [b]	LS mean difference (95% CI) p-value (b)	Hedges'g (95% CI) (c)	Inter- -action (d)
SOCIAL FUNCTIONING									
BASELINE PLATELETS									N.D.
< 100 10 ⁹ /L	16	84.4 (20.61)	N.E N.E	13	65.4 (24.02)	N.E N.E	N.E N.E	N.E N.E	
100 to 450 10 ⁹ /L	109	82.3 (20.32)	-1.5 (1.56)	95	80.0 (21.96)	0.1 (1.70)	-1.58 (-6.13, 2.97) 0.4948	-0.09 (-0.34, 0.16)	
> 450 10 ⁹ /L	3	88.9 (19.25)	N.E N.E	8	91.7 (15.43)	N.E N.E	N.E N.E	N.E N.E	

Cut-off date: 31-Mar-2023

(a) Number of subjects included in the model.

(b) MMRM based on assessments occurring on or before Study Day 171 at the dosing visits up to W25D1, with change from baseline treated as the dependent variable.

The baseline score, treatment, visit, the baseline*visit interaction, and the treatment*visit interaction are included as fixed effects. Visit is treated as a repeated effect using an UN covariance matrix, if possible, and CS otherwise.

The LS means are overall estimates across all post-baseline visits included in the model.

(c) Calculated based on the LS mean difference and an approximate pooled SD derived from the SE of the LS mean difference.

(d) p-value for heterogeneity of the LS mean difference across subgroups calculated using the Cochran's Q test.

Program: ./primary/./pgm_code/./primary/rpt/pgm_code/rf-ef-hrq30mmchgw24subeptl200.sas

03APR2024:15:52:03

Protocol: ACE-536-MDS-002

Page 54 of 135

Table 61.2
 EORTC QLQ-C30 Scales: MMRM Analysis of Change from Baseline in Week 1-24 - Subgroup Analysis
 Subjects with sEPO Level at Baseline <200 U/L
 HRQoL Evaluable Population - EORTC QLQ-C30

	Luspatercept (N=132)			Epoetin Alfa (N=127)			Luspatercept vs. Epoetin Alfa		
	N (a)	Baseline mean (SD)	Change LS mean (SE) [b]	N (a)	Baseline mean (SD)	Change LS mean (SE) [b]	LS mean difference (95% CI) p-value (b)	Hedges'g (95% CI) (c)	Inter- action (d)
SOCIAL FUNCTIONING									
REGION									0.4061
NORTH AMERICA	6	83.3 (14.91)	N.E N.E	5	80.0 (21.73)	N.E N.E	N.E N.E	N.E N.E	
EUROPE	80	84.0 (18.46)	-2.1 (1.87)	70	78.6 (22.90)	1.8 (2.00)	-3.85 (-9.27, 1.57)	-0.18 (-0.43, 0.07)	
ASIA	14	90.5 (14.19)	-3.6 (3.28)	17	81.4 (23.48)	-3.6 (2.98)	0.00 (-9.22, 9.22)	0.00 (-0.25, 0.25)	
REST OF WORLD	28	75.0 (26.25)	1.0 (3.30)	24	79.2 (21.56)	-2.3 (3.61)	3.31 (-6.53, 13.16)	0.09 (-0.16, 0.34)	

Cut-off date: 31-Mar-2023

(a) Number of subjects included in the model.

(b) MMRM based on assessments occurring on or before Study Day 171 at the dosing visits up to W25D1, with change from baseline treated as the dependent variable.

The baseline score, treatment, visit, the baseline*visit interaction, and the treatment*visit interaction are included as fixed effects. Visit is treated as a repeated effect using an UN covariance matrix, if possible, and CS otherwise. The LS means are overall estimates across all post-baseline visits included in the model.

(c) Calculated based on the LS mean difference and an approximate pooled SD derived from the SE of the LS mean difference.

(d) p-value for heterogeneity of the LS mean difference across subgroups calculated using the Cochran's Q test.

Program: ./primary/./pgm_code/./primary/rpt/pgm_code/rf-ef-hrq30mmchgw24subeptl200.sas

03APR2024:15:52:03

Protocol: ACE-536-MDS-002

Page 55 of 135

Table 61.2
 EORTC QLQ-C30 Scales: MMRM Analysis of Change from Baseline in Week 1-24 - Subgroup Analysis
 Subjects with sEPO Level at Baseline <200 U/L
 HRQoL Evaluable Population - EORTC QLQ-C30

	Luspatercept (N=132)			Epoetin Alfa (N=127)			Luspatercept vs. Epoetin Alfa		
	N (a)	Baseline mean (SD)	Change LS mean (SE) [b]	N (a)	Baseline mean (SD)	Change LS mean (SE) [b]	LS mean difference (95% CI) p-value (b)	Hedges'g (95% CI) (c)	Inter- -action (d)
FATIGUE									
AGE CATEGORIES (YEARS)									
<= 64	19	39.2 (24.39)	-7.9 (3.09)	15	48.9 (28.11)	-15.0 (3.45)	7.13 (-2.42,16.69) 0.1381	0.19 (-0.06, 0.45)	0.5749
65-74	43	42.1 (21.49)	-2.6 (2.70)	34	45.4 (23.90)	-6.3 (3.05)	3.69 (-4.43,11.80) 0.3683	0.12 (-0.14, 0.37)	
>= 75	66	41.1 (25.56)	-3.6 (2.15)	67	47.1 (25.74)	-4.9 (2.18)	1.29 (-4.78, 7.36) 0.6756	0.05 (-0.20, 0.30)	
GENDER									
MALE									
	75	34.5 (21.27)	-3.2 (1.95)	57	49.9 (27.15)	-5.2 (2.32)	2.01 (-4.13, 8.15) 0.5180	0.08 (-0.17, 0.33)	0.4524
FEMALE									
	53	50.5 (24.51)	-3.6 (2.46)	59	43.9 (23.29)	-9.1 (2.29)	5.45 (-1.23,12.13) 0.1085	0.21 (-0.05, 0.46)	

Cut-off date: 31-Mar-2023

(a) Number of subjects included in the model.

(b) MMRM based on assessments occurring on or before Study Day 171 at the dosing visits up to W25D1, with change from baseline treated as the dependent variable.

The baseline score, treatment, visit, the baseline*visit interaction, and the treatment*visit interaction are included as fixed effects. Visit is treated as a repeated effect using an UN covariance matrix, if possible, and CS otherwise. The LS means are overall estimates across all post-baseline visits included in the model.

(c) Calculated based on the LS mean difference and an approximate pooled SD derived from the SE of the LS mean difference.

(d) p-value for heterogeneity of the LS mean difference across subgroups calculated using the Cochran's Q test.

Program: ./primary/./pgm_code/./primary/rpt/pgm_code/rf-ef-hrq30mmchgw24subeptl200.sas

03APR2024:15:52:03

Protocol: ACE-536-MDS-002

Page 56 of 135

Table 61.2
 EORTC QLQ-C30 Scales: MMRM Analysis of Change from Baseline in Week 1-24 - Subgroup Analysis
 Subjects with sEPO Level at Baseline <200 U/L
 HRQoL Evaluable Population - EORTC QLQ-C30

	Luspatercept (N=132)			Epoetin Alfa (N=127)			Luspatercept vs. Epoetin Alfa		Inter- -action (d)
	N (a)	Baseline mean (SD)	Change LS mean (SE) [b]	N (a)	Baseline mean (SD)	Change LS mean (SE) [b]	LS mean difference (95% CI) p-value (b)	Hedges'g (95% CI) (c)	
FATIGUE									
RACE									0.0023
WHITE	100	41.8 (24.32)	-4.0 (1.76)	90	50.1 (25.71)	-8.9 (1.85)	4.88 (-0.19, 9.94) 0.0590	0.24 (-0.01, 0.49)	
NON-WHITE	17	38.6 (22.61)	-6.6 (3.44)	18	34.6 (17.83)	5.2 (3.39)	-11.80 (-21.6,-1.95) 0.0204	-0.31 (-0.56,-0.06)	
BASELINE TRANSFUSION BURDEN									0.6898
< 4 UNITS	85	39.9 (21.16)	-3.8 (1.85)	76	47.1 (25.84)	-5.8 (1.96)	2.04 (-3.31, 7.38) 0.4524	0.10 (-0.16, 0.35)	
> 4 UNITS	43	43.7 (28.73)	-3.6 (2.62)	40	46.4 (24.64)	-7.5 (2.79)	3.91 (-3.71,11.54) 0.3105	0.13 (-0.12, 0.38)	

Cut-off date: 31-Mar-2023

(a) Number of subjects included in the model.

(b) MMRM based on assessments occurring on or before Study Day 171 at the dosing visits up to W25D1, with change from baseline treated as the dependent variable.

The baseline score, treatment, visit, the baseline*visit interaction, and the treatment*visit interaction are included as fixed effects. Visit is treated as a repeated effect using an UN covariance matrix, if possible, and CS otherwise. The LS means are overall estimates across all post-baseline visits included in the model.

(c) Calculated based on the LS mean difference and an approximate pooled SD derived from the SE of the LS mean difference.

(d) p-value for heterogeneity of the LS mean difference across subgroups calculated using the Cochran's Q test.

Program: ./primary/./pgm_code/./primary/rpt/pgm_code/rf-ef-hrq30mmchgw24subept200.sas

03APR2024:15:52:03

Protocol: ACE-536-MDS-002

Page 57 of 135

Table 61.2
 EORTC QLQ-C30 Scales: MMRM Analysis of Change from Baseline in Week 1-24 - Subgroup Analysis
 Subjects with sEPO Level at Baseline <200 U/L
 HRQoL Evaluable Population - EORTC QLQ-C30

	Luspatercept (N=132)			Epoetin Alfa (N=127)			Luspatercept vs. Epoetin Alfa		Inter- -action (d)
	N (a)	Baseline mean (SD)	Change LS mean (SE) [b]	N (a)	Baseline mean (SD)	Change LS mean (SE) [b]	LS mean difference (95% CI) p-value (b)	Hedges'g (95% CI) (c)	
FATIGUE									
RING SIDEROBLAST STATUS									
RS+	96	41.4 (21.42)	-3.3 (1.64)	84	44.3 (24.36)	-7.3 (1.77)	3.94 (-0.83, 8.71) 0.1051	0.21 (-0.04, 0.46)	0.5313
RS-	32	40.3 (30.62)	-5.5 (3.87)	31	54.1 (27.18)	-5.6 (3.84)	0.13 (-11.1, 11.31) 0.9821	0.00 (-0.25, 0.25)	
BASELINE SERUM EPO <= 200 U/L									
	128	41.1 (23.92)	-3.9 (1.51)	116	46.8 (25.33)	-6.7 (1.60)	2.85 (-1.50, 7.20) 0.1983	0.16 (-0.09, 0.42)	N.D.

Cut-off date: 31-Mar-2023

(a) Number of subjects included in the model.

(b) MMRM based on assessments occurring on or before Study Day 171 at the dosing visits up to W25D1, with change from baseline treated as the dependent variable.

The baseline score, treatment, visit, the baseline*visit interaction, and the treatment*visit interaction are included as fixed effects. Visit is treated as a repeated effect using an UN covariance matrix, if possible, and CS otherwise. The LS means are overall estimates across all post-baseline visits included in the model.

(c) Calculated based on the LS mean difference and an approximate pooled SD derived from the SE of the LS mean difference.

(d) p-value for heterogeneity of the LS mean difference across subgroups calculated using the Cochran's Q test.

Program: ./primary/./pgm_code/./primary/rpt/pgm_code/ef-hrq30mmchgw24subept200.sas

03APR2024:15:52:03

Protocol: ACE-536-MDS-002

Page 58 of 135

Table 61.2
 EORTC QLQ-C30 Scales: MMRM Analysis of Change from Baseline in Week 1-24 - Subgroup Analysis
 Subjects with sEPO Level at Baseline <200 U/L
 HRQoL Evaluable Population - EORTC QLQ-C30

	Luspatercept (N=132)			Epoetin Alfa (N=127)			Luspatercept vs. Epoetin Alfa		
	N (a)	Baseline mean (SD)	Change LS mean (SE) [b]	N (a)	Baseline mean (SD)	Change LS mean (SE) [b]	LS mean difference (95% CI) p-value (b)	Hedges'g (95% CI) (c)	Inter- action (d)
FATIGUE									
MDS WHO CLASSIFICATION									0.4230
AT BASELINE									
MDS-MLD	33	40.1 (30.17)	-7.3 (3.73)	29	53.3 (27.12)	-6.6 (3.95)	-0.68 (-11.8, 10.40) 0.9031	-0.02 (-0.27, 0.24)	
MDS-RS-MLD	93	41.8 (21.63)	-2.9 (1.68)	75	44.3 (24.88)	-7.1 (1.88)	4.20 (-0.78, 9.18) 0.0978	0.21 (-0.04, 0.46)	

Cut-off date: 31-Mar-2023

(a) Number of subjects included in the model.

(b) MMRM based on assessments occurring on or before Study Day 171 at the dosing visits up to W25D1, with change from baseline treated as the dependent variable.

The baseline score, treatment, visit, the baseline*visit interaction, and the treatment*visit interaction are included as fixed effects. Visit is treated as a repeated effect using an UN covariance matrix, if possible, and CS otherwise.

The LS means are overall estimates across all post-baseline visits included in the model.

(c) Calculated based on the LS mean difference and an approximate pooled SD derived from the SE of the LS mean difference.

(d) p-value for heterogeneity of the LS mean difference across subgroups calculated using the Cochran's Q test.

Program: ./primary/./pgm_code/./primary/rpt/pgm_code/rf-ef-hrq30mmchgw24subeptl200.sas

03APR2024:15:52:03

Protocol: ACE-536-MDS-002

Page 59 of 135

Table 61.2
 EORTC QLQ-C30 Scales: MMRM Analysis of Change from Baseline in Week 1-24 - Subgroup Analysis
 Subjects with sEPO Level at Baseline <200 U/L
 HRQoL Evaluable Population - EORTC QLQ-C30

	Luspatercept (N=132)			Epoetin Alfa (N=127)			Luspatercept vs. Epoetin Alfa		
	N (a)	Baseline mean (SD)	Change LS mean (SE) [b]	N (a)	Baseline mean (SD)	Change LS mean (SE) [b]	LS mean difference (95% CI) p-value (b)	Hedges'g (95% CI) (c)	Inter- action (d)
FATIGUE TIME SINCE INITIAL DIAGNOSIS AT BASELINE <= 1 YEARS	73	39.6 (25.59)	-4.6 (2.06)	78	46.6 (26.56)	-6.7 (1.99)	2.07 (-3.60, 7.74) 0.4722	0.09 (-0.16, 0.34)	0.4333
> 1 to 2 YEARS	14	47.6 (18.71)	-14.6 (5.10)	14	53.2 (25.10)	-9.5 (5.28)	-5.16 (-20.4, 10.06) 0.4917	-0.09 (-0.34, 0.16)	
> 2 to 5 YEARS	24	43.1 (25.23)	-3.2 (3.56)	14	47.6 (23.24)	-8.1 (4.63)	4.94 (-6.96, 16.84) 0.4051	0.11 (-0.14, 0.36)	
> 5 YEARS	17	39.9 (18.45)	7.3 (3.41)	10	38.9 (18.33)	-2.3 (4.64)	9.61 (-2.32, 21.54) 0.1094	0.21 (-0.04, 0.46)	

Cut-off date: 31-Mar-2023

(a) Number of subjects included in the model.

(b) MMRM based on assessments occurring on or before Study Day 171 at the dosing visits up to W25D1, with change from baseline treated as the dependent variable.

The baseline score, treatment, visit, the baseline*visit interaction, and the treatment*visit interaction are included as fixed effects. Visit is treated as a repeated effect using an UN covariance matrix, if possible, and CS otherwise. The LS means are overall estimates across all post-baseline visits included in the model.

(c) Calculated based on the LS mean difference and an approximate pooled SD derived from the SE of the LS mean difference.

(d) p-value for heterogeneity of the LS mean difference across subgroups calculated using the Cochran's Q test.

Program: ./primary/./pgm_code/./primary/rpt/pgm_code/rf-ef-hrq30mmchgw24subept200.sas

03APR2024:15:52:03

Protocol: ACE-536-MDS-002

Page 60 of 135

Table 61.2
 EORTC QLQ-C30 Scales: MMRM Analysis of Change from Baseline in Week 1-24 - Subgroup Analysis
 Subjects with sEPO Level at Baseline <200 U/L
 HRQoL Evaluable Population - EORTC QLQ-C30

	Luspatercept (N=132)			Epoetin Alfa (N=127)			Luspatercept vs. Epoetin Alfa		Inter- -action (d)
	N (a)	Baseline mean (SD)	Change LS mean (SE) [b]	N (a)	Baseline mean (SD)	Change LS mean (SE) [b]	LS mean difference (95% CI) p-value (b)	Hedges'g (95% CI) (c)	
FATIGUE ECOG PERFORMANCE STATUS AT BASELINE 0 or 1	126	40.7 (23.78)	-3.5 (1.54)	103	45.2 (24.81)	-6.4 (1.70)	2.89 (-1.64, 7.42) 0.2096	0.16 (-0.09, 0.41)	N.D.
2	2	72.2 (7.86)	N.E N.E	13	59.8 (26.66)	N.E N.E	N.E N.E	N.E N.E	0.2701
BASELINE IPSS-R RISK VERY LOW	11	36.4 (18.65)	-4.7 (5.47)	12	36.1 (16.50)	-1.3 (5.19)	-3.41 (-19.1, 12.32) 0.6561	-0.06 (-0.31, 0.19)	
LOW	90	43.1 (25.14)	-3.7 (1.76)	86	46.9 (24.72)	-8.5 (1.81)	4.78 (-0.20, 9.77) 0.0600	0.24 (-0.01, 0.49)	
INTERMEDIATE	25	36.0 (21.82)	-5.0 (3.71)	16	48.6 (29.22)	-0.7 (4.77)	-4.27 (-16.7, 8.16) 0.4913	-0.09 (-0.34, 0.16)	

Cut-off date: 31-Mar-2023

(a) Number of subjects included in the model.

(b) MMRM based on assessments occurring on or before Study Day 171 at the dosing visits up to W25D1, with change from baseline treated as the dependent variable.

The baseline score, treatment, visit, the baseline*visit interaction, and the treatment*visit interaction are included as fixed effects. Visit is treated as a repeated effect using an UN covariance matrix, if possible, and CS otherwise. The LS means are overall estimates across all post-baseline visits included in the model.

(c) Calculated based on the LS mean difference and an approximate pooled SD derived from the SE of the LS mean difference.

(d) p-value for heterogeneity of the LS mean difference across subgroups calculated using the Cochran's Q test.

Program: ./primary/./pgm_code/./primary/rpt/pgm_code/rf-ef-hrq30mmchgw24subept200.sas

03APR2024:15:52:03

Protocol: ACE-536-MDS-002

Page 61 of 135

Table 61.2
 EORTC QLQ-C30 Scales: MMRM Analysis of Change from Baseline in Week 1-24 - Subgroup Analysis
 Subjects with sEPO Level at Baseline <200 U/L
 HRQoL Evaluable Population - EORTC QLQ-C30

	Luspatercept (N=132)			Epoetin Alfa (N=127)			Luspatercept vs. Epoetin Alfa		
	N (a)	Baseline mean (SD)	Change LS mean (SE) [b]	N (a)	Baseline mean (SD)	Change LS mean (SE) [b]	LS mean difference (95% CI) p-value (b)	Hedges'g (95% CI) (c)	Inter- -action (d)
FATIGUE SF3B1									0.0657
MUTATED	85	41.7 (22.15)	-3.0 (1.69)	67	42.6 (23.18)	-9.4 (1.90)	6.41 (1.38, 11.44) 0.0129	0.32 (0.07, 0.57)	
NON-MUTATED	42	40.2 (27.65)	-6.2 (3.03)	44	52.8 (27.86)	-3.4 (2.94)	-2.79 (-11.3, 5.76) 0.5185	-0.08 (-0.33, 0.17)	

Cut-off date: 31-Mar-2023

(a) Number of subjects included in the model.

(b) MMRM based on assessments occurring on or before Study Day 171 at the dosing visits up to W25D1, with change from baseline treated as the dependent variable.

The baseline score, treatment, visit, the baseline*visit interaction, and the treatment*visit interaction are included as fixed effects. Visit is treated as a repeated effect using an UN covariance matrix, if possible, and CS otherwise.

The LS means are overall estimates across all post-baseline visits included in the model.

(c) Calculated based on the LS mean difference and an approximate pooled SD derived from the SE of the LS mean difference.

(d) p-value for heterogeneity of the LS mean difference across subgroups calculated using the Cochran's Q test.

Program: ./primary/./pgm_code/./primary/rpt/pgm_code/rf-ef-hrq30mmrchgw24subeptl200.sas

03APR2024:15:52:03

Protocol: ACE-536-MDS-002

Page 62 of 135

Table 61.2
 EORTC QLQ-C30 Scales: MMRM Analysis of Change from Baseline in Week 1-24 - Subgroup Analysis
 Subjects with sEPO Level at Baseline <200 U/L
 HRQoL Evaluable Population - EORTC QLQ-C30

	Luspatercept (N=132)			Epoetin Alfa (N=127)			Luspatercept vs. Epoetin Alfa		Inter- -action (d)
	N (a)	Baseline mean (SD)	Change LS mean (SE) [b]	N (a)	Baseline mean (SD)	Change LS mean (SE) [b]	LS mean difference (95% CI) p-value (b)	Hedges'g (95% CI) (c)	
FATIGUE									
BASELINE PLATELETS < 100 10 ⁹ /L	16	34.7 (26.25)	-10.4 (4.63)	13	65.8 (25.44)	-13.0 (5.13)	2.60 (-12.7, 17.88) 0.7289	0.04 (-0.21, 0.30)	0.9970
100 to 450 10 ⁹ /L	109	42.5 (23.66)	-3.1 (1.65)	95	44.4 (24.74)	-5.7 (1.77)	2.63 (-2.14, 7.40) 0.2777	0.14 (-0.11, 0.39)	
> 450 10 ⁹ /L	3	25.9 (12.83)	N.E N.E	8	44.4 (21.41)	N.E N.E	N.E N.E	N.E N.E	

Cut-off date: 31-Mar-2023

(a) Number of subjects included in the model.

(b) MMRM based on assessments occurring on or before Study Day 171 at the dosing visits up to W25D1, with change from baseline treated as the dependent variable.

The baseline score, treatment, visit, the baseline*visit interaction, and the treatment*visit interaction are included as fixed effects. Visit is treated as a repeated effect using an UN covariance matrix, if possible, and CS otherwise.

The LS means are overall estimates across all post-baseline visits included in the model.

(c) Calculated based on the LS mean difference and an approximate pooled SD derived from the SE of the LS mean difference.

(d) p-value for heterogeneity of the LS mean difference across subgroups calculated using the Cochran's Q test.

Program: /./primary/./pgm_code/./primary/rpt/pgm_code/ef-hrq30mmchgw24subeplt200.sas

03APR2024:15:52:03

Protocol: ACE-536-MDS-002

Page 63 of 135

Table 61.2
 EORTC QLQ-C30 Scales: MMRM Analysis of Change from Baseline in Week 1-24 - Subgroup Analysis
 Subjects with sEPO Level at Baseline <200 U/L
 HRQoL Evaluable Population - EORTC QLQ-C30

	Luspatercept (N=132)			Epoetin Alfa (N=127)			Luspatercept vs. Epoetin Alfa		Inter- -action (d)
	N (a)	Baseline mean (SD)	Change LS mean (SE) [b]	N (a)	Baseline mean (SD)	Change LS mean (SE) [b]	LS mean difference (95% CI) p-value (b)	Hedges'g (95% CI) (c)	
FATIGUE REGION									0.0057
NORTH AMERICA	6	44.4 (40.37)	N.E N.E	5	60.0 (27.89)	N.E N.E	N.E N.E	N.E N.E	
EUROPE	80	40.0 (24.09)	-2.8 (1.97)	70	48.3 (27.14)	-9.6 (2.10)	6.78 (1.07,12.50) 0.0204	0.30 (0.05, 0.55)	
ASIA	14	41.3 (19.70)	-7.6 (3.94)	17	34.6 (18.38)	5.2 (3.61)	-12.81 (-23.8,-1.81) 0.0241	-0.30 (-0.56,-0.05)	
REST OF WORLD	28	43.7 (22.21)	-5.3 (3.28)	24	48.6 (21.69)	-8.2 (3.56)	2.97 (-6.81,12.75) 0.5444	0.08 (-0.17, 0.33)	

Cut-off date: 31-Mar-2023

(a) Number of subjects included in the model.

(b) MMRM based on assessments occurring on or before Study Day 171 at the dosing visits up to W25D1, with change from baseline treated as the dependent variable.

The baseline score, treatment, visit, the baseline*visit interaction, and the treatment*visit interaction are included as fixed effects. Visit is treated as a repeated effect using an UN covariance matrix, if possible, and CS otherwise. The LS means are overall estimates across all post-baseline visits included in the model.

(c) Calculated based on the LS mean difference and an approximate pooled SD derived from the SE of the LS mean difference.

(d) p-value for heterogeneity of the LS mean difference across subgroups calculated using the Cochran's Q test.

Program: ./primary/./pgm_code/./primary/rpt/pgm_code/rf-ef-hrq30mmchgw24subeptl200.sas

03APR2024:15:52:03

Protocol: ACE-536-MDS-002

Page 64 of 135

Table 61.2
 EORTC QLQ-C30 Scales: MMRM Analysis of Change from Baseline in Week 1-24 - Subgroup Analysis
 Subjects with sEPO Level at Baseline <200 U/L
 HRQoL Evaluable Population - EORTC QLQ-C30

	Luspatercept (N=132)			Epoetin Alfa (N=127)			Luspatercept vs. Epoetin Alfa		
	N (a)	Baseline mean (SD)	Change LS mean (SE) [b]	N (a)	Baseline mean (SD)	Change LS mean (SE) [b]	LS mean difference (95% CI) p-value (b)	Hedges'g (95% CI) (c)	Inter- -action (d)
NAUSEA AND VOMITING									
AGE CATEGORIES (YEARS)									
<= 64	19	6.1 (9.95)	1.3 (1.82)	15	7.8 (10.67)	-1.2 (1.98)	2.48 (-3.01, 7.98) 0.3638	0.12 (-0.13, 0.37)	0.0651
65-74	43	1.9 (5.41)	5.6 (1.48)	34	4.4 (10.31)	-0.3 (1.70)	5.98 (1.48, 10.48) 0.0099	0.34 (0.09, 0.59)	
>= 75	66	4.5 (10.76)	-0.2 (1.01)	67	4.5 (13.79)	0.0 (1.02)	-0.22 (-3.06, 2.62) 0.8794	-0.02 (-0.27, 0.23)	
GENDER									
MALE	75	2.2 (6.33)	1.8 (0.90)	57	5.8 (14.94)	0.4 (1.07)	1.35 (-1.43, 4.14) 0.3386	0.12 (-0.13, 0.37)	0.3942
FEMALE	53	6.3 (11.89)	2.5 (1.41)	59	4.0 (9.46)	-0.9 (1.32)	3.40 (-0.45, 7.24) 0.0831	0.22 (-0.03, 0.48)	

Cut-off date: 31-Mar-2023

(a) Number of subjects included in the model.

(b) MMRM based on assessments occurring on or before Study Day 171 at the dosing visits up to W25D1, with change from baseline treated as the dependent variable.

The baseline score, treatment, visit, the baseline*visit interaction, and the treatment*visit interaction are included as fixed effects. Visit is treated as a repeated effect using an UN covariance matrix, if possible, and CS otherwise.

The LS means are overall estimates across all post-baseline visits included in the model.

(c) Calculated based on the LS mean difference and an approximate pooled SD derived from the SE of the LS mean difference.

(d) p-value for heterogeneity of the LS mean difference across subgroups calculated using the Cochran's Q test.

Program: ./primary/./pgm_code/./primary/rpt/pgm_code/rf-ef-hrq30mmchgw24subeptl200.sas

03APR2024:15:52:03

Protocol: ACE-536-MDS-002

Page 65 of 135

Table 61.2
 EORTC QLQ-C30 Scales: MMRM Analysis of Change from Baseline in Week 1-24 - Subgroup Analysis
 Subjects with sEPO Level at Baseline <200 U/L
 HRQoL Evaluable Population - EORTC QLQ-C30

	Luspatercept (N=132)			Epoetin Alfa (N=127)			Luspatercept vs. Epoetin Alfa		
	N (a)	Baseline mean (SD)	Change LS mean (SE) [b]	N (a)	Baseline mean (SD)	Change LS mean (SE) [b]	LS mean difference (95% CI) p-value (b)	Hedges'g (95% CI) (c)	Inter- -action (d)
NAUSEA AND VOMITING									
RACE									N.D.
WHITE	100	4.3 (9.94)	1.5 (0.92)	90	5.0 (13.33)	-0.7 (0.97)	2.12 (-0.52, 4.76) 0.1146	0.20 (-0.05, 0.45)	
NON-WHITE	17	2.0 (5.54)	N.E N.E	18	4.6 (7.68)	N.E N.E	N.E N.E	N.E N.E	
BASELINE TRANSFUSION BURDEN									0.7027
< 4 UNITS	85	2.9 (6.89)	2.5 (0.96)	76	5.7 (14.29)	0.1 (1.02)	2.40 (-0.37, 5.18) 0.0894	0.22 (-0.03, 0.47)	
> 4 UNITS	43	5.8 (12.54)	0.6 (1.34)	40	3.3 (7.73)	-0.9 (1.43)	1.48 (-2.45, 5.40) 0.4559	0.10 (-0.16, 0.35)	

Cut-off date: 31-Mar-2023

(a) Number of subjects included in the model.

(b) MMRM based on assessments occurring on or before Study Day 171 at the dosing visits up to W25D1, with change from baseline treated as the dependent variable.

The baseline score, treatment, visit, the baseline*visit interaction, and the treatment*visit interaction are included as fixed effects. Visit is treated as a repeated effect using an UN covariance matrix, if possible, and CS otherwise. The LS means are overall estimates across all post-baseline visits included in the model.

(c) Calculated based on the LS mean difference and an approximate pooled SD derived from the SE of the LS mean difference.

(d) p-value for heterogeneity of the LS mean difference across subgroups calculated using the Cochran's Q test.

Program: ./primary/./pgm_code/./primary/rpt/pgm_code/rf-ef-hrq30mmchgw24subept200.sas

03APR2024:15:52:03

Protocol: ACE-536-MDS-002

Page 66 of 135

Table 61.2
 EORTC QLQ-C30 Scales: MMRM Analysis of Change from Baseline in Week 1-24 - Subgroup Analysis
 Subjects with sEPO Level at Baseline <200 U/L
 HRQoL Evaluable Population - EORTC QLQ-C30

	Luspatercept (N=132)			Epoetin Alfa (N=127)			Luspatercept vs. Epoetin Alfa		Inter- -action (d)
	N (a)	Baseline mean (SD)	Change LS mean (SE) [b]	N (a)	Baseline mean (SD)	Change LS mean (SE) [b]	LS mean difference (95% CI) p-value (b)	Hedges'g (95% CI) (c)	
NAUSEA AND VOMITING									
RING SIDEROBLAST STATUS									
RS+	96	3.6 (9.43)	2.5 (0.92)	84	3.6 (8.21)	0.1 (1.00)	2.39 (-0.29, 5.07) 0.0799	0.23 (-0.03, 0.48)	0.5998
RS-	32	4.7 (8.71)	0.4 (1.55)	31	8.6 (19.66)	-0.6 (1.56)	1.05 (-3.28, 5.38) 0.6302	0.06 (-0.19, 0.31)	
BASELINE SERUM EPO									
<= 200 U/L	128	3.9 (9.23)	1.8 (0.79)	116	4.9 (12.44)	-0.2 (0.84)	2.03 (-0.24, 4.30) 0.0787	0.23 (-0.03, 0.48)	N.D.

Cut-off date: 31-Mar-2023

(a) Number of subjects included in the model.

(b) MMRM based on assessments occurring on or before Study Day 171 at the dosing visits up to W25D1, with change from baseline treated as the dependent variable.

The baseline score, treatment, visit, the baseline*visit interaction, and the treatment*visit interaction are included as fixed effects. Visit is treated as a repeated effect using an UN covariance matrix, if possible, and CS otherwise.

The LS means are overall estimates across all post-baseline visits included in the model.

(c) Calculated based on the LS mean difference and an approximate pooled SD derived from the SE of the LS mean difference.

(d) p-value for heterogeneity of the LS mean difference across subgroups calculated using the Cochran's Q test.

Program: ./primary/./pgm_code/./primary/rpt/pgm_code/ef-hrq30mmchgw24subept200.sas

03APR2024:15:52:03

Protocol: ACE-536-MDS-002

Page 67 of 135

Table 61.2
 EORTC QLQ-C30 Scales: MMRM Analysis of Change from Baseline in Week 1-24 - Subgroup Analysis
 Subjects with sEPO Level at Baseline <200 U/L
 HRQoL Evaluable Population - EORTC QLQ-C30

	Luspatercept (N=132)			Epoetin Alfa (N=127)			Luspatercept vs. Epoetin Alfa		
	N (a)	Baseline mean (SD)	Change LS mean (SE) [b]	N (a)	Baseline mean (SD)	Change LS mean (SE) [b]	LS mean difference (95% CI) p-value (b)	Hedges'g (95% CI) (c)	Inter- action (d)
NAUSEA AND VOMITING									
MDS WHO CLASSIFICATION									0.3857
AT BASELINE									
MDS-MLD	33	4.0 (8.36)	-1.3 (1.35)	29	8.6 (20.23)	-1.7 (1.38)	0.39 (-3.36, 4.14) 0.8358	0.03 (-0.22, 0.28)	
MDS-RS-MLD	93	3.8 (9.56)	2.5 (0.97)	75	4.0 (8.59)	0.0 (1.09)	2.45 (-0.43, 5.33) 0.0951	0.21 (-0.04, 0.47)	

Cut-off date: 31-Mar-2023

(a) Number of subjects included in the model.

(b) MMRM based on assessments occurring on or before Study Day 171 at the dosing visits up to W25D1, with change from baseline treated as the dependent variable.

The baseline score, treatment, visit, the baseline*visit interaction, and the treatment*visit interaction are included as fixed effects. Visit is treated as a repeated effect using an UN covariance matrix, if possible, and CS otherwise. The LS means are overall estimates across all post-baseline visits included in the model.

(c) Calculated based on the LS mean difference and an approximate pooled SD derived from the SE of the LS mean difference.

(d) p-value for heterogeneity of the LS mean difference across subgroups calculated using the Cochran's Q test.

Program: /./primary/./pgm_code/./primary/rpt/pgm_code/rf-ef-hrq30mmchgw24subept200.sas

03APR2024:15:52:03

Protocol: ACE-536-MDS-002

Page 68 of 135

Table 61.2
 EORTC QLQ-C30 Scales: MMRM Analysis of Change from Baseline in Week 1-24 - Subgroup Analysis
 Subjects with sEPO Level at Baseline <200 U/L
 HRQoL Evaluable Population - EORTC QLQ-C30

	Luspatercept (N=132)			Epoetin Alfa (N=127)			Luspatercept vs. Epoetin Alfa		Inter- -action (d)
	N (a)	Baseline mean (SD)	Change LS mean (SE) [b]	N (a)	Baseline mean (SD)	Change LS mean (SE) [b]	LS mean difference (95% CI) p-value (b)	Hedges'g (95% CI) (c)	
NAUSEA AND VOMITING TIME SINCE INITIAL DIAGNOSIS AT BASELINE <= 1 YEARS	73	4.3 (10.40)	-0.0 (0.98)	78	6.0 (14.46)	-0.6 (0.95)	0.60 (-2.10, 3.29) 0.6629	0.06 (-0.20, 0.31)	0.4915
> 1 to 2 YEARS	14	2.4 (6.05)	N.E (N.E)	14	2.4 (6.05)	N.E (N.E)	N.E (N.E)	N.E (N.E)	
> 2 to 5 YEARS	24	3.5 (8.48)	2.6 (1.63)	14	4.8 (7.81)	0.6 (2.10)	1.92 (-3.49, 7.32) 0.4762	0.09 (-0.16, 0.34)	
> 5 YEARS	17	3.9 (7.29)	5.8 (1.80)	10	0.0 (0.00)	1.2 (2.51)	4.61 (-1.89,11.10) 0.1566	0.19 (-0.06, 0.44)	

Cut-off date: 31-Mar-2023

(a) Number of subjects included in the model.

(b) MMRM based on assessments occurring on or before Study Day 171 at the dosing visits up to W25D1, with change from baseline treated as the dependent variable.

The baseline score, treatment, visit, the baseline*visit interaction, and the treatment*visit interaction are included as fixed effects. Visit is treated as a repeated effect using an UN covariance matrix, if possible, and CS otherwise. The LS means are overall estimates across all post-baseline visits included in the model.

(c) Calculated based on the LS mean difference and an approximate pooled SD derived from the SE of the LS mean difference.

(d) p-value for heterogeneity of the LS mean difference across subgroups calculated using the Cochran's Q test.

Program: /./primary/./pgm_code/./primary/rpt/pgm_code/rf-ef-hrq30mmchgw24subept200.sas

03APR2024:15:52:03

Protocol: ACE-536-MDS-002

Page 69 of 135

Table 61.2
 EORTC QLQ-C30 Scales: MMRM Analysis of Change from Baseline in Week 1-24 - Subgroup Analysis
 Subjects with sEPO Level at Baseline <200 U/L
 HRQoL Evaluable Population - EORTC QLQ-C30

	Luspatercept (N=132)			Epoetin Alfa (N=127)			Luspatercept vs. Epoetin Alfa		Inter- -action (d)
	N (a)	Baseline mean (SD)	Change LS mean (SE) [b]	N (a)	Baseline mean (SD)	Change LS mean (SE) [b]	LS mean difference (95% CI) p-value (b)	Hedges'g (95% CI) (c)	
NAUSEA AND VOMITING ECOG PERFORMANCE STATUS AT BASELINE 0 or 1	126	3.7 (9.16)	2.1 (0.81)	103	4.4 (12.34)	0.1 (0.90)	2.03 (-0.35, 4.41) 0.0942	0.21 (-0.04, 0.47)	N.D.
2	2	16.7 (0.00)	N.E N.E	13	9.0 (12.94)	N.E N.E	N.E N.E	N.E N.E	0.6493
BASELINE IPSS-R RISK VERY LOW	11	1.5 (5.03)	N.E N.E	12	1.4 (4.81)	N.E N.E	N.E N.E	N.E N.E	
LOW	90	4.1 (9.45)	2.2 (0.96)	86	4.8 (13.25)	-1.0 (1.00)	3.19 (0.46, 5.92) 0.0225	0.29 (0.04, 0.55)	
INTERMEDIATE	25	4.7 (10.23)	1.7 (1.60)	16	7.3 (12.12)	-0.2 (2.04)	1.85 (-3.40, 7.10) 0.4804	0.09 (-0.16, 0.34)	

Cut-off date: 31-Mar-2023

(a) Number of subjects included in the model.

(b) MMRM based on assessments occurring on or before Study Day 171 at the dosing visits up to W25D1, with change from baseline treated as the dependent variable.

The baseline score, treatment, visit, the baseline*visit interaction, and the treatment*visit interaction are included as fixed effects. Visit is treated as a repeated effect using an UN covariance matrix, if possible, and CS otherwise. The LS means are overall estimates across all post-baseline visits included in the model.

(c) Calculated based on the LS mean difference and an approximate pooled SD derived from the SE of the LS mean difference.

(d) p-value for heterogeneity of the LS mean difference across subgroups calculated using the Cochran's Q test.

Program: ./primary/./pgm_code/./primary/rpt/pgm_code/rf-ef-hrq30mmrchgw24subepl200.sas

03APR2024:15:52:03

Protocol: ACE-536-MDS-002

Page 70 of 135

Table 61.2
 EORTC QLQ-C30 Scales: MMRM Analysis of Change from Baseline in Week 1-24 - Subgroup Analysis
 Subjects with sEPO Level at Baseline <200 U/L
 HRQoL Evaluable Population - EORTC QLQ-C30

	Luspatercept (N=132)			Epoetin Alfa (N=127)			Luspatercept vs. Epoetin Alfa		
	N (a)	Baseline mean (SD)	Change LS mean (SE) [b]	N (a)	Baseline mean (SD)	Change LS mean (SE) [b]	LS mean difference (95% CI) p-value (b)	Hedges'g (95% CI) (c)	Inter- action (d)
NAUSEA AND VOMITING SF3B1									
MUTATED	85	3.7 (9.75)	2.3 (0.90)	67	3.0 (7.64)	-1.1 (1.02)	3.40 (0.71, 6.09) 0.0135	0.32 (0.07, 0.57)	0.4095
NON-MUTATED	42	4.4 (8.28)	2.0 (1.52)	44	8.0 (17.42)	0.7 (1.50)	1.32 (-2.89, 5.53) 0.5336	0.08 (-0.17, 0.33)	

Cut-off date: 31-Mar-2023

(a) Number of subjects included in the model.

(b) MMRM based on assessments occurring on or before Study Day 171 at the dosing visits up to W25D1, with change from baseline treated as the dependent variable.

The baseline score, treatment, visit, the baseline*visit interaction, and the treatment*visit interaction are included as fixed effects. Visit is treated as a repeated effect using an UN covariance matrix, if possible, and CS otherwise.

The LS means are overall estimates across all post-baseline visits included in the model.

(c) Calculated based on the LS mean difference and an approximate pooled SD derived from the SE of the LS mean difference.

(d) p-value for heterogeneity of the LS mean difference across subgroups calculated using the Cochran's Q test.

Program: ./primary/./pgm_code/./primary/rpt/pgm_code/rf-ef-hrq30mmrchgw24subept200.sas

03APR2024:15:52:03

Protocol: ACE-536-MDS-002

Page 71 of 135

Table 61.2
 EORTC QLQ-C30 Scales: MMRM Analysis of Change from Baseline in Week 1-24 - Subgroup Analysis
 Subjects with sEPO Level at Baseline <200 U/L
 HRQoL Evaluable Population - EORTC QLQ-C30

	Luspatercept (N=132)			Epoetin Alfa (N=127)			Luspatercept vs. Epoetin Alfa		
	N (a)	Baseline mean (SD)	Change LS mean (SE) [b]	N (a)	Baseline mean (SD)	Change LS mean (SE) [b]	LS mean difference (95% CI) p-value (b)	Hedges'g (95% CI) (c)	Inter- action (d)
NAUSEA AND VOMITING									
BASELINE PLATELETS									N.D.
< 100 10 ⁹ /L	16	4.2 (7.45)	N.E N.E	13	11.5 (27.54)	N.E N.E	N.E N.E	N.E N.E	
100 to 450 10 ⁹ /L	109	4.0 (9.60)	2.3 (0.87)	95	3.9 (8.58)	-0.1 (0.94)	2.39 (-0.13, 4.92) 0.0628	0.24 (-0.01, 0.49)	
> 450 10 ⁹ /L	3	0.0 (0.00)	N.E N.E	8	6.3 (12.40)	N.E N.E	N.E N.E	N.E N.E	

Cut-off date: 31-Mar-2023

(a) Number of subjects included in the model.

(b) MMRM based on assessments occurring on or before Study Day 171 at the dosing visits up to W25D1, with change from baseline treated as the dependent variable.

The baseline score, treatment, visit, the baseline*visit interaction, and the treatment*visit interaction are included as fixed effects. Visit is treated as a repeated effect using an UN covariance matrix, if possible, and CS otherwise.

The LS means are overall estimates across all post-baseline visits included in the model.

(c) Calculated based on the LS mean difference and an approximate pooled SD derived from the SE of the LS mean difference.

(d) p-value for heterogeneity of the LS mean difference across subgroups calculated using the Cochran's Q test.

Program: /./primary/./pgm_code/./primary/rpt/pgm_code/rf-ef-hrq30mmchgw24subeplt200.sas

03APR2024:15:52:03

Protocol: ACE-536-MDS-002

Page 72 of 135

Table 61.2
 EORTC QLQ-C30 Scales: MMRM Analysis of Change from Baseline in Week 1-24 - Subgroup Analysis
 Subjects with sEPO Level at Baseline <200 U/L
 HRQoL Evaluable Population - EORTC QLQ-C30

	Luspatercept (N=132)			Epoetin Alfa (N=127)			Luspatercept vs. Epoetin Alfa		Inter- -action (d)
	N (a)	Baseline mean (SD)	Change LS mean (SE) [b]	N (a)	Baseline mean (SD)	Change LS mean (SE) [b]	LS mean difference (95% CI) p-value (b)	Hedges'g (95% CI) (c)	
NAUSEA AND VOMITING REGION									0.2218
NORTH AMERICA	6	2.8 (6.80)	N.E N.E	5	10.0 (14.91)	N.E N.E	N.E N.E	N.E N.E	
EUROPE	80	3.5 (9.81)	1.7 (0.98)	70	3.3 (7.82)	0.2 (1.05)	1.51 (-1.33, 4.36) 0.2949	0.13 (-0.12, 0.39)	
ASIA	14	1.2 (4.45)	N.E N.E	17	4.9 (7.83)	N.E N.E	N.E N.E	N.E N.E	
REST OF WORLD	28	6.5 (9.45)	2.1 (1.52)	24	8.3 (21.98)	-2.8 (1.74)	4.82 (0.21, 9.43) 0.0406	0.27 (0.02, 0.52)	

Cut-off date: 31-Mar-2023

(a) Number of subjects included in the model.

(b) MMRM based on assessments occurring on or before Study Day 171 at the dosing visits up to W25D1, with change from baseline treated as the dependent variable.

The baseline score, treatment, visit, the baseline*visit interaction, and the treatment*visit interaction are included as fixed effects. Visit is treated as a repeated effect using an UN covariance matrix, if possible, and CS otherwise.

The LS means are overall estimates across all post-baseline visits included in the model.

(c) Calculated based on the LS mean difference and an approximate pooled SD derived from the SE of the LS mean difference.

(d) p-value for heterogeneity of the LS mean difference across subgroups calculated using the Cochran's Q test.

Program: ./primary/./pgm_code/./primary/rpt/pgm_code/rf-ef-hrq30mmchgw24subeplt200.sas

03APR2024:15:52:03

Protocol: ACE-536-MDS-002

Page 73 of 135

Table 61.2
 EORTC QLQ-C30 Scales: MMRM Analysis of Change from Baseline in Week 1-24 - Subgroup Analysis
 Subjects with sEPO Level at Baseline <200 U/L
 HRQoL Evaluable Population - EORTC QLQ-C30

	Luspatercept (N=132)			Epoetin Alfa (N=127)			Luspatercept vs. Epoetin Alfa		
	N (a)	Baseline mean (SD)	Change LS mean (SE) [b]	N (a)	Baseline mean (SD)	Change LS mean (SE) [b]	LS mean difference (95% CI) p-value (b)	Hedges'g (95% CI) (c)	Inter- -action (d)
PAIN									
AGE CATEGORIES (YEARS)									
<= 64	19	17.5 (21.14)	1.1 (3.34)	15	13.3 (14.36)	-2.6 (3.73)	3.66 (-6.58, 13.90) 0.4716	0.09 (-0.16, 0.34)	0.7535
65-74	43	21.7 (26.11)	1.0 (2.21)	34	14.2 (18.86)	-2.3 (2.51)	3.25 (-3.43, 9.92) 0.3353	0.12 (-0.13, 0.38)	
>= 75	66	22.2 (24.34)	-3.8 (2.13)	67	25.4 (26.65)	-4.1 (2.15)	0.29 (-5.70, 6.28) 0.9237	0.01 (-0.24, 0.26)	
GENDER									
MALE									
	75	16.2 (21.22)	-1.2 (1.65)	57	17.3 (23.56)	-3.8 (1.98)	2.58 (-2.52, 7.69) 0.3190	0.13 (-0.12, 0.38)	0.9930
FEMALE									
	53	28.6 (26.83)	-1.5 (2.39)	59	23.7 (23.81)	-4.0 (2.21)	2.55 (-3.91, 9.00) 0.4360	0.10 (-0.15, 0.35)	

Cut-off date: 31-Mar-2023

(a) Number of subjects included in the model.

(b) MMRM based on assessments occurring on or before Study Day 171 at the dosing visits up to W25D1, with change from baseline treated as the dependent variable.

The baseline score, treatment, visit, the baseline*visit interaction, and the treatment*visit interaction are included as fixed effects. Visit is treated as a repeated effect using an UN covariance matrix, if possible, and CS otherwise.

The LS means are overall estimates across all post-baseline visits included in the model.

(c) Calculated based on the LS mean difference and an approximate pooled SD derived from the SE of the LS mean difference.

(d) p-value for heterogeneity of the LS mean difference across subgroups calculated using the Cochran's Q test.

Program: ./primary/./pgm_code/./primary/rpt/pgm_code/rf-ef-hrq30mmchgw24subeptl200.sas

03APR2024:15:52:03

Protocol: ACE-536-MDS-002

Page 74 of 135

Table 61.2
 EORTC QLQ-C30 Scales: MMRM Analysis of Change from Baseline in Week 1-24 - Subgroup Analysis
 Subjects with sEPO Level at Baseline <200 U/L
 HRQoL Evaluable Population - EORTC QLQ-C30

	Luspatercept (N=132)			Epoetin Alfa (N=127)			Luspatercept vs. Epoetin Alfa		Inter- -action (d)
	N (a)	Baseline mean (SD)	Change LS mean (SE) [b]	N (a)	Baseline mean (SD)	Change LS mean (SE) [b]	LS mean difference (95% CI) p-value (b)	Hedges'g (95% CI) (c)	
PAIN									
RACE									0.3536
WHITE	100	23.0 (25.05)	-1.3 (1.68)	90	22.0 (24.58)	-4.2 (1.77)	2.92 (-1.89, 7.73) 0.2332	0.15 (-0.10, 0.40)	
NON-WHITE	17	19.6 (23.74)	-3.4 (3.19)	18	19.4 (23.04)	-1.6 (3.22)	-1.86 (-11.1, 7.37) 0.6848	-0.05 (-0.30, 0.20)	
BASELINE TRANSFUSION BURDEN									0.4531
< 4 UNITS	85	20.0 (22.68)	0.3 (1.78)	76	20.0 (23.57)	-2.9 (1.89)	3.26 (-1.87, 8.39) 0.2109	0.16 (-0.09, 0.41)	
> 4 UNITS	43	24.0 (27.53)	-3.7 (2.09)	40	21.7 (24.52)	-3.9 (2.32)	0.22 (-5.98, 6.42) 0.9440	0.01 (-0.24, 0.26)	

Cut-off date: 31-Mar-2023

(a) Number of subjects included in the model.

(b) MMRM based on assessments occurring on or before Study Day 171 at the dosing visits up to W25D1, with change from baseline treated as the dependent variable.

The baseline score, treatment, visit, the baseline*visit interaction, and the treatment*visit interaction are included as fixed effects. Visit is treated as a repeated effect using an UN covariance matrix, if possible, and CS otherwise. The LS means are overall estimates across all post-baseline visits included in the model.

(c) Calculated based on the LS mean difference and an approximate pooled SD derived from the SE of the LS mean difference.

(d) p-value for heterogeneity of the LS mean difference across subgroups calculated using the Cochran's Q test.

Program: ./primary/./pgm_code/./primary/rpt/pgm_code/rf-ef-hrq30mmchgw24subeplt200.sas

03APR2024:15:52:03

Protocol: ACE-536-MDS-002

Page 75 of 135

Table 61.2
 EORTC QLQ-C30 Scales: MMRM Analysis of Change from Baseline in Week 1-24 - Subgroup Analysis
 Subjects with sEPO Level at Baseline <200 U/L
 HRQoL Evaluable Population - EORTC QLQ-C30

	Luspatercept (N=132)			Epoetin Alfa (N=127)			Luspatercept vs. Epoetin Alfa		
	N (a)	Baseline mean (SD)	Change LS mean (SE) [b]	N (a)	Baseline mean (SD)	Change LS mean (SE) [b]	LS mean difference (95% CI) p-value (b)	Hedges'g (95% CI) (c)	Inter- -action (d)
PAIN									
RING SIDEROBLAST STATUS									
RS+	96	21.7 (24.44)	-0.4 (1.55)	84	17.9 (22.07)	-3.5 (1.68)	3.13 (-1.38, 7.63) 0.1732	0.17 (-0.08, 0.43)	0.3718
RS-	32	20.3 (24.59)	-5.7 (3.43)	31	28.5 (26.94)	-4.0 (3.37)	-1.68 (-11.4, 8.07) 0.7309	-0.04 (-0.30, 0.21)	
BASELINE SERUM EPO <= 200 U/L	128	21.4 (24.39)	-1.4 (1.40)	116	20.5 (23.81)	-3.4 (1.48)	2.05 (-1.97, 6.07) 0.3161	0.13 (-0.12, 0.38)	N.D.

Cut-off date: 31-Mar-2023

(a) Number of subjects included in the model.

(b) MMRM based on assessments occurring on or before Study Day 171 at the dosing visits up to W25D1, with change from baseline treated as the dependent variable.

The baseline score, treatment, visit, the baseline*visit interaction, and the treatment*visit interaction are included as fixed effects. Visit is treated as a repeated effect using an UN covariance matrix, if possible, and CS otherwise.

The LS means are overall estimates across all post-baseline visits included in the model.

(c) Calculated based on the LS mean difference and an approximate pooled SD derived from the SE of the LS mean difference.

(d) p-value for heterogeneity of the LS mean difference across subgroups calculated using the Cochran's Q test.

Program: ./primary/./pgm_code/./primary/rpt/pgm_code/ef-hrq30mmchgw24subept200.sas

03APR2024:15:52:03

Protocol: ACE-536-MDS-002

Page 76 of 135

Table 61.2
 EORTC QLQ-C30 Scales: MMRM Analysis of Change from Baseline in Week 1-24 - Subgroup Analysis
 Subjects with sEPO Level at Baseline <200 U/L
 HRQoL Evaluable Population - EORTC QLQ-C30

	Luspatercept (N=132)			Epoetin Alfa (N=127)			Luspatercept vs. Epoetin Alfa		
	N (a)	Baseline mean (SD)	Change LS mean (SE) [b]	N (a)	Baseline mean (SD)	Change LS mean (SE) [b]	LS mean difference (95% CI) p-value (b)	Hedges'g (95% CI) (c)	Inter- action (d)
PAIN									
MDS WHO CLASSIFICATION AT BASELINE									0.5695
MDS-MLD	33	20.7 (23.95)	-4.4 (3.34)	29	24.7 (25.05)	-4.0 (3.45)	-0.40 (-10.0, 9.21) 0.9344	-0.01 (-0.26, 0.24)	
MDS-RS-MLD	93	21.9 (24.82)	-0.3 (1.62)	75	17.1 (21.22)	-3.0 (1.83)	2.67 (-2.16, 7.49) 0.2771	0.14 (-0.11, 0.39)	

Cut-off date: 31-Mar-2023

(a) Number of subjects included in the model.

(b) MMRM based on assessments occurring on or before Study Day 171 at the dosing visits up to W25D1, with change from baseline treated as the dependent variable.

The baseline score, treatment, visit, the baseline*visit interaction, and the treatment*visit interaction are included as fixed effects. Visit is treated as a repeated effect using an UN covariance matrix, if possible, and CS otherwise.

The LS means are overall estimates across all post-baseline visits included in the model.

(c) Calculated based on the LS mean difference and an approximate pooled SD derived from the SE of the LS mean difference.

(d) p-value for heterogeneity of the LS mean difference across subgroups calculated using the Cochran's Q test.

Program: ./primary/./pgm_code/./primary/rpt/pgm_code/rf-ef-hrq30mmchgw24subeptl200.sas

03APR2024:15:52:03

Protocol: ACE-536-MDS-002

Page 77 of 135

Table 61.2
 EORTC QLQ-C30 Scales: MMRM Analysis of Change from Baseline in Week 1-24 - Subgroup Analysis
 Subjects with sEPO Level at Baseline <200 U/L
 HRQoL Evaluable Population - EORTC QLQ-C30

	Luspatercept (N=132)			Epoetin Alfa (N=127)			Luspatercept vs. Epoetin Alfa		
	N (a)	Baseline mean (SD)	Change LS mean (SE) [b]	N (a)	Baseline mean (SD)	Change LS mean (SE) [b]	LS mean difference (95% CI) p-value (b)	Hedges'g (95% CI) (c)	Inter- action (d)
PAIN									0.2891
TIME SINCE INITIAL DIAGNOSIS AT BASELINE <= 1 YEARS	73	17.6 (23.22)	-0.8 (1.85)	78	20.3 (23.52)	-4.0 (1.80)	3.24 (-1.86, 8.35) 0.2112	0.16 (-0.09, 0.41)	
> 1 to 2 YEARS	14	34.5 (26.53)	-9.8 (5.76)	14	20.2 (29.37)	-3.6 (5.91)	-6.24 (-23.5, 11.07) 0.4651	-0.09 (-0.35, 0.16)	
> 2 to 5 YEARS	24	25.0 (26.47)	-4.6 (2.12)	14	21.4 (17.82)	-0.9 (2.67)	-3.66 (-10.6, 3.29) 0.2925	-0.14 (-0.39, 0.11)	
> 5 YEARS	17	21.6 (21.86)	7.2 (4.35)	10	21.7 (28.38)	1.3 (6.09)	5.91 (-9.54, 21.35) 0.4376	0.10 (-0.15, 0.35)	

Cut-off date: 31-Mar-2023

(a) Number of subjects included in the model.

(b) MMRM based on assessments occurring on or before Study Day 171 at the dosing visits up to W25D1, with change from baseline treated as the dependent variable.

The baseline score, treatment, visit, the baseline*visit interaction, and the treatment*visit interaction are included as fixed effects. Visit is treated as a repeated effect using an UN covariance matrix, if possible, and CS otherwise. The LS means are overall estimates across all post-baseline visits included in the model.

(c) Calculated based on the LS mean difference and an approximate pooled SD derived from the SE of the LS mean difference.

(d) p-value for heterogeneity of the LS mean difference across subgroups calculated using the Cochran's Q test.

Program: ./primary/./pgm_code/./primary/rpt/pgm_code/rf-ef-hrq30mmchgw24subept200.sas

03APR2024:15:52:03

Protocol: ACE-536-MDS-002

Page 78 of 135

Table 61.2
 EORTC QLQ-C30 Scales: MMRM Analysis of Change from Baseline in Week 1-24 - Subgroup Analysis
 Subjects with sEPO Level at Baseline <200 U/L
 HRQoL Evaluable Population - EORTC QLQ-C30

	Luspatercept (N=132)			Epoetin Alfa (N=127)			Luspatercept vs. Epoetin Alfa		Inter- -action (d)
	N (a)	Baseline mean (SD)	Change LS mean (SE) [b]	N (a)	Baseline mean (SD)	Change LS mean (SE) [b]	LS mean difference (95% CI) p-value (b)	Hedges'g (95% CI) (c)	
PAIN									
ECOG PERFORMANCE									N.D.
STATUS AT BASELINE									
0 or 1	126	20.9 (24.31)	-1.2 (1.38)	103	19.7 (23.54)	-3.0 (1.54)	1.84 (-2.24, 5.92) 0.3743	0.11 (-0.14, 0.37)	
2	2	50.0 (0.00)	N.E N.E	13	26.9 (25.94)	N.E N.E	N.E N.E	N.E N.E	
BASELINE IPSS-R RISK									0.0901
VERY LOW	11	21.2 (24.82)	-6.6 (3.53)	12	13.9 (19.89)	-2.3 (3.35)	-4.24 (-14.4, 5.95) 0.3957	-0.11 (-0.36, 0.14)	
LOW	90	21.9 (24.94)	-1.5 (1.56)	86	21.3 (24.48)	-6.0 (1.62)	4.52 (0.07, 8.96) 0.0463	0.26 (0.00, 0.51)	
INTERMEDIATE	25	20.0 (23.57)	-0.0 (3.66)	16	17.7 (18.73)	6.2 (4.65)	-6.21 (-18.2, 5.75) 0.2999	-0.13 (-0.39, 0.12)	

Cut-off date: 31-Mar-2023

(a) Number of subjects included in the model.

(b) MMRM based on assessments occurring on or before Study Day 171 at the dosing visits up to W25D1, with change from baseline treated as the dependent variable.

The baseline score, treatment, visit, the baseline*visit interaction, and the treatment*visit interaction are included as fixed effects. Visit is treated as a repeated effect using an UN covariance matrix, if possible, and CS otherwise.

The LS means are overall estimates across all post-baseline visits included in the model.

(c) Calculated based on the LS mean difference and an approximate pooled SD derived from the SE of the LS mean difference.

(d) p-value for heterogeneity of the LS mean difference across subgroups calculated using the Cochran's Q test.

Program: ./primary/./pgm_code/./primary/rpt/pgm_code/rf-ef-hrq30mmrchgw24subept200.sas

03APR2024:15:52:03

Protocol: ACE-536-MDS-002

Page 79 of 135

Table 61.2
 EORTC QLQ-C30 Scales: MMRM Analysis of Change from Baseline in Week 1-24 - Subgroup Analysis
 Subjects with sEPO Level at Baseline <200 U/L
 HRQoL Evaluable Population - EORTC QLQ-C30

	Luspatercept (N=132)			Epoetin Alfa (N=127)			Luspatercept vs. Epoetin Alfa		
	N (a)	Baseline mean (SD)	Change LS mean (SE) [b]	N (a)	Baseline mean (SD)	Change LS mean (SE) [b]	LS mean difference (95% CI) p-value (b)	Hedges'g (95% CI) (c)	Inter- action (d)
PAIN									
SF3B1									
MUTATED	85	21.2 (24.58)	-0.5 (1.66)	67	19.2 (23.44)	-5.0 (1.88)	4.43 (-0.52, 9.38) 0.0791	0.23 (-0.03, 0.48)	0.0837
NON-MUTATED	42	22.2 (24.32)	-4.4 (2.59)	44	22.0 (23.51)	-1.1 (2.59)	-3.23 (-10.5, 4.04) 0.3790	-0.11 (-0.36, 0.14)	

Cut-off date: 31-Mar-2023

(a) Number of subjects included in the model.

(b) MMRM based on assessments occurring on or before Study Day 171 at the dosing visits up to W25D1, with change from baseline treated as the dependent variable.

The baseline score, treatment, visit, the baseline*visit interaction, and the treatment*visit interaction are included as fixed effects. Visit is treated as a repeated effect using an UN covariance matrix, if possible, and CS otherwise. The LS means are overall estimates across all post-baseline visits included in the model.

(c) Calculated based on the LS mean difference and an approximate pooled SD derived from the SE of the LS mean difference.

(d) p-value for heterogeneity of the LS mean difference across subgroups calculated using the Cochran's Q test.

Program: ./primary/./pgm_code/./primary/rpt/pgm_code/rf-ef-hrq30mmchgw24subeptl200.sas

03APR2024:15:52:03

Protocol: ACE-536-MDS-002

Page 80 of 135

Table 61.2
 EORTC QLQ-C30 Scales: MMRM Analysis of Change from Baseline in Week 1-24 - Subgroup Analysis
 Subjects with sEPO Level at Baseline <200 U/L
 HRQoL Evaluable Population - EORTC QLQ-C30

	Luspatercept (N=132)			Epoetin Alfa (N=127)			Luspatercept vs. Epoetin Alfa		Inter- -action (d)
	N (a)	Baseline mean (SD)	Change LS mean (SE) [b]	N (a)	Baseline mean (SD)	Change LS mean (SE) [b]	LS mean difference (95% CI) p-value (b)	Hedges'g (95% CI) (c)	
PAIN									
BASELINE PLATELETS < 100 10 ⁹ /L	16	19.8 (19.45)	-10.6 (3.49)	13	33.3 (26.35)	-3.2 (4.05)	-7.41 (-18.5, 3.70) 0.1823	-0.18 (-0.43, 0.08)	0.0716
100 to 450 10 ⁹ /L	109	22.2 (25.16)	-0.2 (1.57)	95	19.6 (23.06)	-3.4 (1.70)	3.19 (-1.38, 7.76) 0.1704	0.18 (-0.08, 0.43)	
> 450 10 ⁹ /L	3	0.0 (0.00)	N.E N.E	8	10.4 (23.46)	N.E N.E	N.E N.E	N.E N.E	

Cut-off date: 31-Mar-2023

(a) Number of subjects included in the model.

(b) MMRM based on assessments occurring on or before Study Day 171 at the dosing visits up to W25D1, with change from baseline treated as the dependent variable.

The baseline score, treatment, visit, the baseline*visit interaction, and the treatment*visit interaction are included as fixed effects. Visit is treated as a repeated effect using an UN covariance matrix, if possible, and CS otherwise.

The LS means are overall estimates across all post-baseline visits included in the model.

(c) Calculated based on the LS mean difference and an approximate pooled SD derived from the SE of the LS mean difference.

(d) p-value for heterogeneity of the LS mean difference across subgroups calculated using the Cochran's Q test.

Program: ./primary/./pgm_code/./primary/rpt/pgm_code/ef-hrq30mmchgw24subeplt200.sas

03APR2024:15:52:03

Protocol: ACE-536-MDS-002

Page 81 of 135

Table 61.2
 EORTC QLQ-C30 Scales: MMRM Analysis of Change from Baseline in Week 1-24 - Subgroup Analysis
 Subjects with sEPO Level at Baseline <200 U/L
 HRQoL Evaluable Population - EORTC QLQ-C30

	Luspatercept (N=132)			Epoetin Alfa (N=127)			Luspatercept vs. Epoetin Alfa		
	N (a)	Baseline mean (SD)	Change LS mean (SE) [b]	N (a)	Baseline mean (SD)	Change LS mean (SE) [b]	LS mean difference (95% CI) p-value (b)	Hedges'g (95% CI) (c)	Inter- action (d)
PAIN									
REGION									0.0377
NORTH AMERICA	6	22.2 (38.97)	N.E N.E	5	10.0 (14.91)	N.E N.E	N.E N.E	N.E N.E	
EUROPE	80	19.4 (21.94)	0.7 (1.75)	70	19.5 (22.16)	-5.1 (1.87)	5.83 (0.78,10.88) 0.0240	0.29 (0.04, 0.54)	
ASIA	14	19.0 (24.33)	-3.8 (3.44)	17	20.6 (23.22)	-1.3 (3.25)	-2.47 (-12.2, 7.23) 0.6064	-0.07 (-0.32, 0.18)	
REST OF WORLD	28	28.0 (27.61)	-7.9 (3.30)	24	25.7 (29.89)	-0.9 (3.57)	-7.00 (-16.8, 2.77) 0.1565	-0.18 (-0.44, 0.07)	

Cut-off date: 31-Mar-2023

(a) Number of subjects included in the model.

(b) MMRM based on assessments occurring on or before Study Day 171 at the dosing visits up to W25D1, with change from baseline treated as the dependent variable.

The baseline score, treatment, visit, the baseline*visit interaction, and the treatment*visit interaction are included as fixed effects. Visit is treated as a repeated effect using an UN covariance matrix, if possible, and CS otherwise. The LS means are overall estimates across all post-baseline visits included in the model.

(c) Calculated based on the LS mean difference and an approximate pooled SD derived from the SE of the LS mean difference.

(d) p-value for heterogeneity of the LS mean difference across subgroups calculated using the Cochran's Q test.

Program: /./primary/./pgm_code/./primary/rpt/pgm_code/rf-ef-hrq30mmchgw24subeplt200.sas

03APR2024:15:52:03

Protocol: ACE-536-MDS-002

Page 82 of 135

Table 61.2
 EORTC QLQ-C30 Scales: MMRM Analysis of Change from Baseline in Week 1-24 - Subgroup Analysis
 Subjects with sEPO Level at Baseline <200 U/L
 HRQoL Evaluable Population - EORTC QLQ-C30

	Luspatercept (N=132)			Epoetin Alfa (N=127)			Luspatercept vs. Epoetin Alfa		
	N (a)	Baseline mean (SD)	Change LS mean (SE) [b]	N (a)	Baseline mean (SD)	Change LS mean (SE) [b]	LS mean difference (95% CI) p-value (b)	Hedges'g (95% CI) (c)	Inter- -action (d)
DYSPNEA									
AGE CATEGORIES (YEARS)									
<= 64	19	26.3 (21.02)	-6.9 (3.79)	15	40.0 (31.37)	-6.5 (4.17)	-0.43 (-12.2, 11.31) 0.9415	-0.01 (-0.26, 0.24)	0.4724
65-74	43	29.5 (29.29)	-5.4 (2.94)	34	32.4 (20.90)	-5.3 (3.31)	-0.14 (-8.95, 8.67) 0.9753	-0.00 (-0.26, 0.25)	
>= 75	66	25.8 (29.70)	0.3 (2.40)	67	28.9 (30.09)	-5.4 (2.43)	5.75 (-1.01, 12.51) 0.0948	0.22 (-0.04, 0.47)	
GENDER									
MALE									
	75	23.6 (25.57)	-4.8 (1.96)	57	30.4 (31.04)	-5.4 (2.33)	0.55 (-5.49, 6.59) 0.8567	0.02 (-0.23, 0.27)	0.2705
FEMALE									
	53	32.1 (31.33)	0.2 (2.93)	59	32.2 (24.73)	-5.9 (2.74)	6.11 (-1.84, 14.06) 0.1309	0.19 (-0.06, 0.45)	

Cut-off date: 31-Mar-2023

(a) Number of subjects included in the model.

(b) MMRM based on assessments occurring on or before Study Day 171 at the dosing visits up to W25D1, with change from baseline treated as the dependent variable.

The baseline score, treatment, visit, the baseline*visit interaction, and the treatment*visit interaction are included as fixed effects. Visit is treated as a repeated effect using an UN covariance matrix, if possible, and CS otherwise.

The LS means are overall estimates across all post-baseline visits included in the model.

(c) Calculated based on the LS mean difference and an approximate pooled SD derived from the SE of the LS mean difference.

(d) p-value for heterogeneity of the LS mean difference across subgroups calculated using the Cochran's Q test.

Program: /./primary/./pgm_code/./primary/rpt/pgm_code/rf-ef-hrq30mmchgw24subept200.sas

03APR2024:15:52:03

Protocol: ACE-536-MDS-002

Page 83 of 135

Table 61.2
 EORTC QLQ-C30 Scales: MMRM Analysis of Change from Baseline in Week 1-24 - Subgroup Analysis
 Subjects with sEPO Level at Baseline <200 U/L
 HRQoL Evaluable Population - EORTC QLQ-C30

	Luspatercept (N=132)			Epoetin Alfa (N=127)			Luspatercept vs. Epoetin Alfa		Inter- -action (d)
	N (a)	Baseline mean (SD)	Change LS mean (SE) [b]	N (a)	Baseline mean (SD)	Change LS mean (SE) [b]	LS mean difference (95% CI) p-value (b)	Hedges'g (95% CI) (c)	
DYSPNEA									
RACE									0.0099
WHITE	100	26.3 (27.34)	-2.6 (1.89)	90	31.1 (27.28)	-7.6 (1.99)	4.96 (-0.46, 10.38) 0.0727	0.23 (-0.02, 0.48)	
NON-WHITE	17	25.5 (22.14)	-5.7 (4.10)	18	31.5 (26.75)	5.9 (4.03)	-11.53 (-23.3, 0.24) 0.0545	-0.26 (-0.51, -0.00)	
BASELINE TRANSFUSION BURDEN									0.5441
< 4 UNITS	85	26.3 (28.68)	-3.4 (1.97)	76	30.7 (28.16)	-5.2 (2.08)	1.81 (-3.85, 7.46) 0.5293	0.08 (-0.17, 0.33)	
> 4 UNITS	43	28.7 (27.78)	-1.3 (3.23)	40	32.5 (27.72)	-6.4 (3.42)	5.14 (-4.21, 14.50) 0.2771	0.14 (-0.11, 0.39)	

Cut-off date: 31-Mar-2023

(a) Number of subjects included in the model.

(b) MMRM based on assessments occurring on or before Study Day 171 at the dosing visits up to W25D1, with change from baseline treated as the dependent variable.

The baseline score, treatment, visit, the baseline*visit interaction, and the treatment*visit interaction are included as fixed effects. Visit is treated as a repeated effect using an UN covariance matrix, if possible, and CS otherwise. The LS means are overall estimates across all post-baseline visits included in the model.

(c) Calculated based on the LS mean difference and an approximate pooled SD derived from the SE of the LS mean difference.

(d) p-value for heterogeneity of the LS mean difference across subgroups calculated using the Cochran's Q test.

Program: ./primary/./pgm_code/./primary/rpt/pgm_code/rf-ef-hrq30mmchgw24subeptl200.sas

03APR2024:15:52:03

Protocol: ACE-536-MDS-002

Page 84 of 135

Table 61.2
 EORTC QLQ-C30 Scales: MMRM Analysis of Change from Baseline in Week 1-24 - Subgroup Analysis
 Subjects with sEPO Level at Baseline <200 U/L
 HRQoL Evaluable Population - EORTC QLQ-C30

	Luspatercept (N=132)			Epoetin Alfa (N=127)			Luspatercept vs. Epoetin Alfa		Inter- -action (d)
	N (a)	Baseline mean (SD)	Change LS mean (SE) [b]	N (a)	Baseline mean (SD)	Change LS mean (SE) [b]	LS mean difference (95% CI) p-value (b)	Hedges'g (95% CI) (c)	
DYSPNEA									
RING SIDEROBLAST STATUS									0.6343
RS+	96	27.4 (27.78)	-2.6 (1.84)	84	31.0 (27.76)	-4.9 (2.00)	2.24 (-3.13, 7.61) 0.4122	0.11 (-0.15, 0.36)	
RS-	32	26.0 (30.21)	-3.2 (4.12)	31	33.3 (28.54)	-8.5 (4.07)	5.29 (-6.35, 16.94) 0.3668	0.12 (-0.14, 0.37)	
BASELINE SERUM EPO <= 200 U/L	128	27.1 (28.29)	-2.7 (1.69)	116	31.3 (27.90)	-5.7 (1.79)	2.97 (-1.87, 7.82) 0.2282	0.15 (-0.10, 0.41)	N.D.

Cut-off date: 31-Mar-2023

(a) Number of subjects included in the model.

(b) MMRM based on assessments occurring on or before Study Day 171 at the dosing visits up to W25D1, with change from baseline treated as the dependent variable.

The baseline score, treatment, visit, the baseline*visit interaction, and the treatment*visit interaction are included as fixed effects. Visit is treated as a repeated effect using an UN covariance matrix, if possible, and CS otherwise. The LS means are overall estimates across all post-baseline visits included in the model.

(c) Calculated based on the LS mean difference and an approximate pooled SD derived from the SE of the LS mean difference.

(d) p-value for heterogeneity of the LS mean difference across subgroups calculated using the Cochran's Q test.

Program: ./primary/./pgm_code/./primary/rpt/pgm_code/ef-hrq30mmchgw24subeptl200.sas

03APR2024:15:52:03

Protocol: ACE-536-MDS-002

Page 85 of 135

Table 61.2
 EORTC QLQ-C30 Scales: MMRM Analysis of Change from Baseline in Week 1-24 - Subgroup Analysis
 Subjects with sEPO Level at Baseline <200 U/L
 HRQoL Evaluable Population - EORTC QLQ-C30

	Luspatercept (N=132)			Epoetin Alfa (N=127)			Luspatercept vs. Epoetin Alfa		
	N (a)	Baseline mean (SD)	Change LS mean (SE) [b]	N (a)	Baseline mean (SD)	Change LS mean (SE) [b]	LS mean difference (95% CI) p-value (b)	Hedges'g (95% CI) (c)	Inter- -action (d)
DYSPNEA									
MDS WHO CLASSIFICATION									0.9003
AT BASELINE									
MDS-MLD	33	26.3 (29.76)	-2.8 (4.01)	29	34.5 (28.84)	-7.3 (4.21)	4.56 (-7.16, 16.28) 0.4392	0.10 (-0.15, 0.35)	
		33.3	21.1 (39.62)		25.0 (16.67)	6.5 (20.82)	14.60 (-180, 209.0) 0.7772	0.04 (-0.21, 0.29)	
MDS-RS-MLD	93	27.6 (28.07)	-2.8 (1.89)	75	30.7 (28.35)	-4.9 (2.13)	2.13 (-3.50, 7.76) 0.4570	0.10 (-0.16, 0.35)	

Cut-off date: 31-Mar-2023

(a) Number of subjects included in the model.

(b) MMRM based on assessments occurring on or before Study Day 171 at the dosing visits up to W25D1, with change from baseline treated as the dependent variable.

The baseline score, treatment, visit, the baseline*visit interaction, and the treatment*visit interaction are included as fixed effects. Visit is treated as a repeated effect using an UN covariance matrix, if possible, and CS otherwise. The LS means are overall estimates across all post-baseline visits included in the model.

(c) Calculated based on the LS mean difference and an approximate pooled SD derived from the SE of the LS mean difference.

(d) p-value for heterogeneity of the LS mean difference across subgroups calculated using the Cochran's Q test.

Program: ./primary/./pgm_code/./primary/rpt/pgm_code/ef-hrq30mmchgw24subept200.sas

03APR2024:15:52:03

Protocol: ACE-536-MDS-002

Page 86 of 135

Table 61.2
 EORTC QLQ-C30 Scales: MMRM Analysis of Change from Baseline in Week 1-24 - Subgroup Analysis
 Subjects with sEPO Level at Baseline <200 U/L
 HRQoL Evaluable Population - EORTC QLQ-C30

	Luspatercept (N=132)			Epoetin Alfa (N=127)			Luspatercept vs. Epoetin Alfa		
	N (a)	Baseline mean (SD)	Change LS mean (SE) [b]	N (a)	Baseline mean (SD)	Change LS mean (SE) [b]	LS mean difference (95% CI) p-value (b)	Hedges'g (95% CI) (c)	Inter- action (d)
DYSPNEA TIME SINCE INITIAL DIAGNOSIS AT BASELINE <= 1 YEARS	73	24.2 (27.92)	-3.4 (2.19)	78	32.1 (27.62)	-7.0 (2.11)	3.61 (-2.43, 9.64) 0.2392	0.15 (-0.10, 0.40)	0.8248
> 1 to 2 YEARS	14	31.0 (20.52)	-6.2 (5.24)	14	35.7 (35.72)	-11.1 (5.44)	4.93 (-10.5,20.34) 0.5165	0.08 (-0.17, 0.34)	
> 2 to 5 YEARS	24	36.1 (36.67)	-1.2 (5.20)	14	31.0 (27.62)	3.3 (6.73)	-4.59 (-21.9,12.68) 0.5929	-0.07 (-0.32, 0.18)	
> 5 YEARS	17	23.5 (19.60)	3.4 (2.99)	10	20.0 (17.21)	0.6 (4.27)	2.78 (-7.98,13.54) 0.5986	0.07 (-0.18, 0.32)	

Cut-off date: 31-Mar-2023

(a) Number of subjects included in the model.

(b) MMRM based on assessments occurring on or before Study Day 171 at the dosing visits up to W25D1, with change from baseline treated as the dependent variable.

The baseline score, treatment, visit, the baseline*visit interaction, and the treatment*visit interaction are included as fixed effects. Visit is treated as a repeated effect using an UN covariance matrix, if possible, and CS otherwise. The LS means are overall estimates across all post-baseline visits included in the model.

(c) Calculated based on the LS mean difference and an approximate pooled SD derived from the SE of the LS mean difference.

(d) p-value for heterogeneity of the LS mean difference across subgroups calculated using the Cochran's Q test.

Program: ./primary/./pgm_code/./primary/rpt/pgm_code/rf-ef-hrq30mmchgw24subept200.sas

03APR2024:15:52:03

Protocol: ACE-536-MDS-002

Page 87 of 135

Table 61.2
 EORTC QLQ-C30 Scales: MMRM Analysis of Change from Baseline in Week 1-24 - Subgroup Analysis
 Subjects with sEPO Level at Baseline <200 U/L
 HRQoL Evaluable Population - EORTC QLQ-C30

	Luspatercept (N=132)			Epoetin Alfa (N=127)			Luspatercept vs. Epoetin Alfa		
	N (a)	Baseline mean (SD)	Change LS mean (SE) [b]	N (a)	Baseline mean (SD)	Change LS mean (SE) [b]	LS mean difference (95% CI) p-value (b)	Hedges'g (95% CI) (c)	Inter- action (d)
DYSPNEA									
ECOG PERFORMANCE									N.D.
STATUS AT BASELINE									
0 or 1	126	27.2 (28.41)	-2.7 (1.70)	103	31.4 (27.94)	-5.4 (1.89)	2.70 (-2.31, 7.70) 0.2902	0.14 (-0.12, 0.39)	
2	2	16.7 (23.57)	N.E N.E	13	30.8 (28.74)	N.E N.E	N.E N.E	N.E N.E	
BASELINE IPSS-R RISK									0.3375
VERY LOW	11	18.2 (22.92)	1.4 (6.23)	12	16.7 (22.47)	10.0 (5.99)	-8.55 (-26.6, 9.48) 0.3344	-0.13 (-0.38, 0.13)	
LOW	90	27.4 (29.80)	-1.8 (1.96)	86	31.4 (29.08)	-6.6 (2.02)	4.76 (-0.80,10.31) 0.0928	0.22 (-0.04, 0.47)	
INTERMEDIATE	25	29.3 (26.03)	-7.8 (3.68)	16	41.7 (22.77)	-12.4 (4.70)	4.63 (-7.71,16.97) 0.4523	0.10 (-0.15, 0.35)	

Cut-off date: 31-Mar-2023

(a) Number of subjects included in the model.

(b) MMRM based on assessments occurring on or before Study Day 171 at the dosing visits up to W25D1, with change from baseline treated as the dependent variable.

The baseline score, treatment, visit, the baseline*visit interaction, and the treatment*visit interaction are included as fixed effects. Visit is treated as a repeated effect using an UN covariance matrix, if possible, and CS otherwise. The LS means are overall estimates across all post-baseline visits included in the model.

(c) Calculated based on the LS mean difference and an approximate pooled SD derived from the SE of the LS mean difference.

(d) p-value for heterogeneity of the LS mean difference across subgroups calculated using the Cochran's Q test.

Program: ./primary/./pgm_code/./primary/rpt/pgm_code/rf-ef-hrq30mmchgw24subept200.sas

03APR2024:15:52:03

Protocol: ACE-536-MDS-002

Page 88 of 135

Table 61.2
 EORTC QLQ-C30 Scales: MMRM Analysis of Change from Baseline in Week 1-24 - Subgroup Analysis
 Subjects with sEPO Level at Baseline <200 U/L
 HRQoL Evaluable Population - EORTC QLQ-C30

	Luspatercept (N=132)			Epoetin Alfa (N=127)			Luspatercept vs. Epoetin Alfa		
	N (a)	Baseline mean (SD)	Change LS mean (SE) [b]	N (a)	Baseline mean (SD)	Change LS mean (SE) [b]	LS mean difference (95% CI) p-value (b)	Hedges'g (95% CI) (c)	Inter- -action (d)
DYSPNEA									
SF3B1									0.9738
MUTATED	85	25.9 (26.42)	-2.7 (1.93)	67	30.8 (28.02)	-5.7 (2.18)	2.93 (-2.83, 8.68) 0.3166	0.13 (-0.12, 0.38)	
NON-MUTATED	42	30.2 (31.93)	-3.1 (3.47)	44	34.8 (27.80)	-6.2 (3.35)	3.11 (-6.50, 12.73) 0.5214	0.08 (-0.17, 0.33)	

Cut-off date: 31-Mar-2023

(a) Number of subjects included in the model.

(b) MMRM based on assessments occurring on or before Study Day 171 at the dosing visits up to W25D1, with change from baseline treated as the dependent variable.

The baseline score, treatment, visit, the baseline*visit interaction, and the treatment*visit interaction are included as fixed effects. Visit is treated as a repeated effect using an UN covariance matrix, if possible, and CS otherwise.

The LS means are overall estimates across all post-baseline visits included in the model.

(c) Calculated based on the LS mean difference and an approximate pooled SD derived from the SE of the LS mean difference.

(d) p-value for heterogeneity of the LS mean difference across subgroups calculated using the Cochran's Q test.

Program: ./primary/./pgm_code/./primary/rpt/pgm_code/rf-ef-hrq30mmrchgw24subepl200.sas

03APR2024:15:52:03

Protocol: ACE-536-MDS-002

Page 89 of 135

Table 61.2
 EORTC QLQ-C30 Scales: MMRM Analysis of Change from Baseline in Week 1-24 - Subgroup Analysis
 Subjects with sEPO Level at Baseline <200 U/L
 HRQoL Evaluable Population - EORTC QLQ-C30

	Luspatercept (N=132)			Epoetin Alfa (N=127)			Luspatercept vs. Epoetin Alfa		
	N (a)	Baseline mean (SD)	Change LS mean (SE) [b]	N (a)	Baseline mean (SD)	Change LS mean (SE) [b]	LS mean difference (95% CI) p-value (b)	Hedges'g (95% CI) (c)	Inter- action (d)
DYSPNEA									
BASELINE PLATELETS									N.D.
< 100 10 ⁹ /L	16	25.0 (19.25)	N.E N.E	13	35.9 (28.74)	N.E N.E	N.E N.E	N.E N.E	
100 to 450 10 ⁹ /L	109	28.1 (29.46)	-2.2 (1.79)	95	30.2 (27.96)	-6.2 (1.94)	4.01 (-1.19, 9.21) 0.1302	0.19 (-0.06, 0.45)	
> 450 10 ⁹ /L	3	0.0 (0.00)	N.E N.E	8	37.5 (27.82)	N.E N.E	N.E N.E	N.E N.E	

Cut-off date: 31-Mar-2023

(a) Number of subjects included in the model.

(b) MMRM based on assessments occurring on or before Study Day 171 at the dosing visits up to W25D1, with change from baseline treated as the dependent variable.

The baseline score, treatment, visit, the baseline*visit interaction, and the treatment*visit interaction are included as fixed effects. Visit is treated as a repeated effect using an UN covariance matrix, if possible, and CS otherwise.

The LS means are overall estimates across all post-baseline visits included in the model.

(c) Calculated based on the LS mean difference and an approximate pooled SD derived from the SE of the LS mean difference.

(d) p-value for heterogeneity of the LS mean difference across subgroups calculated using the Cochran's Q test.

Program: ./primary/./pgm_code/./primary/rpt/pgm_code/rf-ef-hrq30mmchgw24subeplt200.sas

03APR2024:15:52:03

Protocol: ACE-536-MDS-002

Page 90 of 135

Table 61.2
 EORTC QLQ-C30 Scales: MMRM Analysis of Change from Baseline in Week 1-24 - Subgroup Analysis
 Subjects with sEPO Level at Baseline <200 U/L
 HRQoL Evaluable Population - EORTC QLQ-C30

	Luspatercept (N=132)			Epoetin Alfa (N=127)			Luspatercept vs. Epoetin Alfa		
	N (a)	Baseline mean (SD)	Change LS mean (SE) [b]	N (a)	Baseline mean (SD)	Change LS mean (SE) [b]	LS mean difference (95% CI) p-value (b)	Hedges'g (95% CI) (c)	Inter- -action (d)
DYSPNEA									0.0369
REGION									
NORTH AMERICA	6	44.4 (34.43)	N.E N.E	5	33.3 (33.33)	N.E N.E	N.E N.E	N.E N.E	
EUROPE	80	24.2 (28.05)	-3.2 (2.20)	70	31.9 (27.47)	-7.9 (2.35)	4.67 (-1.70, 11.05) 0.1494	0.19 (-0.07, 0.44)	
ASIA	14	26.2 (23.31)	-6.6 (4.84)	17	31.4 (27.56)	5.6 (4.42)	-12.24 (-25.7, 1.23) 0.0732	-0.24 (-0.49, 0.01)	
REST OF WORLD	28	32.1 (29.37)	-0.7 (3.24)	24	29.2 (30.00)	-8.3 (3.50)	7.65 (-1.91, 17.21) 0.1142	0.21 (-0.05, 0.46)	

Cut-off date: 31-Mar-2023

(a) Number of subjects included in the model.

(b) MMRM based on assessments occurring on or before Study Day 171 at the dosing visits up to W25D1, with change from baseline treated as the dependent variable.

The baseline score, treatment, visit, the baseline*visit interaction, and the treatment*visit interaction are included as fixed effects. Visit is treated as a repeated effect using an UN covariance matrix, if possible, and CS otherwise. The LS means are overall estimates across all post-baseline visits included in the model.

(c) Calculated based on the LS mean difference and an approximate pooled SD derived from the SE of the LS mean difference.

(d) p-value for heterogeneity of the LS mean difference across subgroups calculated using the Cochran's Q test.

Program: ./primary/./pgm_code/./primary/rpt/pgm_code/rf-ef-hrq30mmchgw24subept200.sas

03APR2024:15:52:03

Protocol: ACE-536-MDS-002

Page 91 of 135

Table 61.2
 EORTC QLQ-C30 Scales: MMRM Analysis of Change from Baseline in Week 1-24 - Subgroup Analysis
 Subjects with sEPO Level at Baseline <200 U/L
 HRQoL Evaluable Population - EORTC QLQ-C30

	Luspatercept (N=132)			Epoetin Alfa (N=127)			Luspatercept vs. Epoetin Alfa		
	N (a)	Baseline mean (SD)	Change LS mean (SE) [b]	N (a)	Baseline mean (SD)	Change LS mean (SE) [b]	LS mean difference (95% CI) p-value (b)	Hedges'g (95% CI) (c)	Inter- -action (d)
INSOMNIA									
AGE CATEGORIES (YEARS)									
<= 64	19	31.6 (28.27)	-1.9 (3.74)	15	17.8 (21.33)	-7.8 (4.15)	5.82 (-5.73,17.37) 0.3122	0.13 (-0.12, 0.38)	0.0562
65-74	43	39.5 (30.22)	-4.4 (3.15)	34	36.3 (31.10)	-14.0 (3.57)	9.55 (0.06,19.04) 0.0487	0.26 (0.00, 0.51)	
>= 75	66	24.7 (26.99)	-2.5 (2.60)	67	28.9 (30.65)	1.7 (2.64)	-4.20 (-11.5, 3.14) 0.2599	-0.14 (-0.40, 0.11)	
GENDER									
MALE	75	28.9 (29.68)	-5.8 (2.29)	57	34.5 (33.31)	-3.3 (2.71)	-2.51 (-9.54, 4.53) 0.4821	-0.09 (-0.34, 0.16)	0.0721
FEMALE	53	33.3 (27.74)	1.6 (2.94)	59	24.9 (25.96)	-5.6 (2.75)	7.18 (-0.84,15.20) 0.0788	0.23 (-0.03, 0.48)	

Cut-off date: 31-Mar-2023

(a) Number of subjects included in the model.

(b) MMRM based on assessments occurring on or before Study Day 171 at the dosing visits up to W25D1, with change from baseline treated as the dependent variable.

The baseline score, treatment, visit, the baseline*visit interaction, and the treatment*visit interaction are included as fixed effects. Visit is treated as a repeated effect using an UN covariance matrix, if possible, and CS otherwise.

The LS means are overall estimates across all post-baseline visits included in the model.

(c) Calculated based on the LS mean difference and an approximate pooled SD derived from the SE of the LS mean difference.

(d) p-value for heterogeneity of the LS mean difference across subgroups calculated using the Cochran's Q test.

Program: ./primary/./pgm_code/./primary/rpt/pgm_code/rf-ef-hrq30mmchgw24subept200.sas

03APR2024:15:52:03

Protocol: ACE-536-MDS-002

Page 92 of 135

Table 61.2
 EORTC QLQ-C30 Scales: MMRM Analysis of Change from Baseline in Week 1-24 - Subgroup Analysis
 Subjects with sEPO Level at Baseline <200 U/L
 HRQoL Evaluable Population - EORTC QLQ-C30

	Luspatercept (N=132)			Epoetin Alfa (N=127)			Luspatercept vs. Epoetin Alfa		Inter- -action (d)
	N (a)	Baseline mean (SD)	Change LS mean (SE) [b]	N (a)	Baseline mean (SD)	Change LS mean (SE) [b]	LS mean difference (95% CI) p-value (b)	Hedges'g (95% CI) (c)	
INSOMNIA									
RACE									0.8001
WHITE	100	30.3 (29.24)	-3.9 (2.06)	90	29.6 (30.17)	-3.1 (2.17)	-0.81 (-6.71, 5.09) 0.7869	-0.03 (-0.29, 0.22)	
NON-WHITE	17	37.3 (28.58)	-1.8 (4.56)	18	25.9 (29.27)	-2.8 (4.58)	1.01 (-12.3, 14.33) 0.8781	0.02 (-0.23, 0.27)	
BASELINE TRANSFUSION BURDEN									0.5660
< 4 UNITS	85	31.0 (30.77)	-4.9 (2.19)	76	32.5 (31.26)	-4.6 (2.32)	-0.33 (-6.63, 5.98) 0.9178	-0.01 (-0.26, 0.24)	
> 4 UNITS	43	30.2 (25.00)	-0.2 (3.25)	40	24.2 (27.20)	-3.1 (3.48)	2.97 (-6.53, 12.47) 0.5361	0.08 (-0.17, 0.33)	

Cut-off date: 31-Mar-2023

(a) Number of subjects included in the model.

(b) MMRM based on assessments occurring on or before Study Day 171 at the dosing visits up to W25D1, with change from baseline treated as the dependent variable.

The baseline score, treatment, visit, the baseline*visit interaction, and the treatment*visit interaction are included as fixed effects. Visit is treated as a repeated effect using an UN covariance matrix, if possible, and CS otherwise. The LS means are overall estimates across all post-baseline visits included in the model.

(c) Calculated based on the LS mean difference and an approximate pooled SD derived from the SE of the LS mean difference.

(d) p-value for heterogeneity of the LS mean difference across subgroups calculated using the Cochran's Q test.

Program: ./primary/./pgm_code/./primary/rpt/pgm_code/rf-ef-hrq30mmchgw24subepl200.sas

03APR2024:15:52:03

Protocol: ACE-536-MDS-002

Page 93 of 135

Table 61.2
 EORTC QLQ-C30 Scales: MMRM Analysis of Change from Baseline in Week 1-24 - Subgroup Analysis
 Subjects with sEPO Level at Baseline <200 U/L
 HRQoL Evaluable Population - EORTC QLQ-C30

	Luspatercept (N=132)			Epoetin Alfa (N=127)			Luspatercept vs. Epoetin Alfa		Inter- -action (d)
	N (a)	Baseline mean (SD)	Change LS mean (SE) [b]	N (a)	Baseline mean (SD)	Change LS mean (SE) [b]	LS mean difference (95% CI) p-value (b)	Hedges'g (95% CI) (c)	
INSOMNIA									
RING SIDEROBLAST STATUS									
RS+	96	31.3 (27.28)	-2.4 (2.05)	84	27.4 (29.34)	-5.4 (2.22)	3.05 (-2.92, 9.02) 0.3148	0.13 (-0.12, 0.38)	0.1069
RS-	32	29.2 (33.60)	-7.2 (4.09)	31	36.6 (31.45)	0.2 (4.05)	-7.43 (-18.9, 4.08) 0.2015	-0.17 (-0.42, 0.09)	
BASELINE SERUM EPO <= 200 U/L									
	128	30.7 (28.86)	-3.2 (1.81)	116	29.6 (30.06)	-4.2 (1.92)	0.99 (-4.21, 6.20) 0.7074	0.05 (-0.20, 0.30)	N.D.

Cut-off date: 31-Mar-2023

(a) Number of subjects included in the model.

(b) MMRM based on assessments occurring on or before Study Day 171 at the dosing visits up to W25D1, with change from baseline treated as the dependent variable.

The baseline score, treatment, visit, the baseline*visit interaction, and the treatment*visit interaction are included as fixed effects. Visit is treated as a repeated effect using an UN covariance matrix, if possible, and CS otherwise. The LS means are overall estimates across all post-baseline visits included in the model.

(c) Calculated based on the LS mean difference and an approximate pooled SD derived from the SE of the LS mean difference.

(d) p-value for heterogeneity of the LS mean difference across subgroups calculated using the Cochran's Q test.

Program: ./primary/./pgm_code/./primary/rpt/pgm_code/ef-hrq30mmchgw24subeptl200.sas

03APR2024:15:52:03

Protocol: ACE-536-MDS-002

Page 94 of 135

Table 61.2
 EORTC QLQ-C30 Scales: MMRM Analysis of Change from Baseline in Week 1-24 - Subgroup Analysis
 Subjects with sEPO Level at Baseline <200 U/L
 HRQoL Evaluable Population - EORTC QLQ-C30

	Luspatercept (N=132)			Epoetin Alfa (N=127)			Luspatercept vs. Epoetin Alfa		
	N (a)	Baseline mean (SD)	Change LS mean (SE) [b]	N (a)	Baseline mean (SD)	Change LS mean (SE) [b]	LS mean difference (95% CI) p-value (b)	Hedges'g (95% CI) (c)	Inter- action (d)
INSOMNIA									
MDS WHO CLASSIFICATION AT BASELINE									0.0950
MDS-MLD	33	29.3 (33.08)	-7.2 (4.03)	29	36.8 (32.54)	0.2 (4.29)	-7.34 (-19.1, 4.43) 0.2168	-0.16 (-0.41, 0.09)	
MDS-RS-MLD	93	31.5 (27.52)	-1.9 (2.13)	75	26.7 (30.02)	-5.7 (2.41)	3.86 (-2.51,10.22) 0.2335	0.15 (-0.10, 0.40)	

Cut-off date: 31-Mar-2023

(a) Number of subjects included in the model.

(b) MMRM based on assessments occurring on or before Study Day 171 at the dosing visits up to W25D1, with change from baseline treated as the dependent variable.

The baseline score, treatment, visit, the baseline*visit interaction, and the treatment*visit interaction are included as fixed effects. Visit is treated as a repeated effect using an UN covariance matrix, if possible, and CS otherwise. The LS means are overall estimates across all post-baseline visits included in the model.

(c) Calculated based on the LS mean difference and an approximate pooled SD derived from the SE of the LS mean difference.

(d) p-value for heterogeneity of the LS mean difference across subgroups calculated using the Cochran's Q test.

Program: /./primary/./pgm_code/./primary/rpt/pgm_code/rf-ef-hrq30mmchgw24subeptl200.sas

03APR2024:15:52:03

Protocol: ACE-536-MDS-002

Page 95 of 135

Table 61.2
 EORTC QLQ-C30 Scales: MMRM Analysis of Change from Baseline in Week 1-24 - Subgroup Analysis
 Subjects with sEPO Level at Baseline <200 U/L
 HRQoL Evaluable Population - EORTC QLQ-C30

	Luspatercept (N=132)			Epoetin Alfa (N=127)			Luspatercept vs. Epoetin Alfa		
	N (a)	Baseline mean (SD)	Change LS mean (SE) [b]	N (a)	Baseline mean (SD)	Change LS mean (SE) [b]	LS mean difference (95% CI) p-value (b)	Hedges'g (95% CI) (c)	Inter- action (d)
INSOMNIA TIME SINCE INITIAL DIAGNOSIS AT BASELINE <= 1 YEARS	73	25.6 (29.14)	-3.7 (2.45)	78	28.6 (31.20)	-4.0 (2.37)	0.25 (-6.50, 7.00) 0.9414	0.01 (-0.24, 0.26)	0.0788
> 1 to 2 YEARS	14	42.9 (33.15)	-9.7 (7.43)	14	28.6 (34.24)	-9.9 (7.61)	0.23 (-22.0, 22.45) 0.9828	0.00 (-0.25, 0.25)	
> 2 to 5 YEARS	24	30.6 (23.91)	4.0 (3.10)	14	33.3 (18.49)	-6.8 (3.91)	10.77 (0.60, 20.93) 0.0386	0.27 (0.02, 0.53)	
> 5 YEARS	17	43.1 (25.72)	-5.9 (3.57)	10	33.3 (31.43)	3.8 (5.11)	-9.77 (-22.7, 3.17) 0.1322	-0.20 (-0.45, 0.05)	

Cut-off date: 31-Mar-2023

(a) Number of subjects included in the model.

(b) MMRM based on assessments occurring on or before Study Day 171 at the dosing visits up to W25D1, with change from baseline treated as the dependent variable.

The baseline score, treatment, visit, the baseline*visit interaction, and the treatment*visit interaction are included as fixed effects. Visit is treated as a repeated effect using an UN covariance matrix, if possible, and CS otherwise. The LS means are overall estimates across all post-baseline visits included in the model.

(c) Calculated based on the LS mean difference and an approximate pooled SD derived from the SE of the LS mean difference.

(d) p-value for heterogeneity of the LS mean difference across subgroups calculated using the Cochran's Q test.

Program: ./primary/./pgm_code/./primary/rpt/pgm_code/rf-ef-hrq30mmrchgw24subeplt200.sas

03APR2024:15:52:03

Protocol: ACE-536-MDS-002

Page 96 of 135

Table 61.2
 EORTC QLQ-C30 Scales: MMRM Analysis of Change from Baseline in Week 1-24 - Subgroup Analysis
 Subjects with sEPO Level at Baseline <200 U/L
 HRQoL Evaluable Population - EORTC QLQ-C30

	Luspatercept (N=132)			Epoetin Alfa (N=127)			Luspatercept vs. Epoetin Alfa		
	N (a)	Baseline mean (SD)	Change LS mean (SE) [b]	N (a)	Baseline mean (SD)	Change LS mean (SE) [b]	LS mean difference (95% CI) p-value (b)	Hedges'g (95% CI) (c)	Inter- -action (d)
INSOMNIA ECOG PERFORMANCE STATUS AT BASELINE 0 or 1	126	29.9 (28.23)	-3.2 (1.83)	103	30.1 (30.79)	-4.5 (2.04)	1.36 (-4.05, 6.77) 0.6203	0.06 (-0.19, 0.31)	N.D.
2	2	83.3 (23.57)	N.E N.E	13	25.6 (24.17)	N.E N.E	N.E N.E	N.E N.E	0.2921
BASELINE IPSS-R RISK VERY LOW	11	21.2 (16.82)	-4.6 (7.25)	12	33.3 (28.43)	-2.9 (6.92)	-1.73 (-23.1, 19.61) 0.8673	-0.02 (-0.27, 0.23)	
LOW	90	29.6 (28.90)	-2.0 (2.09)	86	30.2 (32.19)	-5.2 (2.16)	3.20 (-2.72, 9.13) 0.2878	0.14 (-0.12, 0.39)	
INTERMEDIATE	25	38.7 (32.89)	-9.9 (4.17)	16	25.0 (19.25)	-1.6 (5.28)	-8.24 (-22.0, 5.50) 0.2321	-0.16 (-0.41, 0.10)	

Cut-off date: 31-Mar-2023

(a) Number of subjects included in the model.

(b) MMRM based on assessments occurring on or before Study Day 171 at the dosing visits up to W25D1, with change from baseline treated as the dependent variable.

The baseline score, treatment, visit, the baseline*visit interaction, and the treatment*visit interaction are included as fixed effects. Visit is treated as a repeated effect using an UN covariance matrix, if possible, and CS otherwise. The LS means are overall estimates across all post-baseline visits included in the model.

(c) Calculated based on the LS mean difference and an approximate pooled SD derived from the SE of the LS mean difference.

(d) p-value for heterogeneity of the LS mean difference across subgroups calculated using the Cochran's Q test.

Program: ./primary/./pgm_code/./primary/rpt/pgm_code/rf-ef-hrq30mmrchgw24subept200.sas

03APR2024:15:52:03

Protocol: ACE-536-MDS-002

Page 97 of 135

Table 61.2
 EORTC QLQ-C30 Scales: MMRM Analysis of Change from Baseline in Week 1-24 - Subgroup Analysis
 Subjects with sEPO Level at Baseline <200 U/L
 HRQoL Evaluable Population - EORTC QLQ-C30

	Luspatercept (N=132)			Epoetin Alfa (N=127)			Luspatercept vs. Epoetin Alfa		
	N (a)	Baseline mean (SD)	Change LS mean (SE) [b]	N (a)	Baseline mean (SD)	Change LS mean (SE) [b]	LS mean difference (95% CI) p-value (b)	Hedges'g (95% CI) (c)	Inter- action (d)
INSOMNIA									
SF3B1									0.4235
MUTATED	85	31.4 (26.40)	-3.3 (2.13)	67	27.9 (30.48)	-7.0 (2.42)	3.62 (-2.75, 9.99) 0.2628	0.14 (-0.11, 0.40)	
NON-MUTATED	42	29.4 (33.90)	-2.2 (3.43)	44	32.6 (30.91)	-1.2 (3.38)	-1.01 (-10.6, 8.55) 0.8339	-0.03 (-0.28, 0.22)	

Cut-off date: 31-Mar-2023

(a) Number of subjects included in the model.

(b) MMRM based on assessments occurring on or before Study Day 171 at the dosing visits up to W25D1, with change from baseline treated as the dependent variable.

The baseline score, treatment, visit, the baseline*visit interaction, and the treatment*visit interaction are included as fixed effects. Visit is treated as a repeated effect using an UN covariance matrix, if possible, and CS otherwise.

The LS means are overall estimates across all post-baseline visits included in the model.

(c) Calculated based on the LS mean difference and an approximate pooled SD derived from the SE of the LS mean difference.

(d) p-value for heterogeneity of the LS mean difference across subgroups calculated using the Cochran's Q test.

Program: ./primary/./pgm_code/./primary/rpt/pgm_code/rf-ef-hrq30mmchgw24subept200.sas

03APR2024:15:52:03

Protocol: ACE-536-MDS-002

Page 98 of 135

Table 61.2
 EORTC QLQ-C30 Scales: MMRM Analysis of Change from Baseline in Week 1-24 - Subgroup Analysis
 Subjects with sEPO Level at Baseline <200 U/L
 HRQoL Evaluable Population - EORTC QLQ-C30

	Luspatercept (N=132)			Epoetin Alfa (N=127)			Luspatercept vs. Epoetin Alfa		
	N (a)	Baseline mean (SD)	Change LS mean (SE) [b]	N (a)	Baseline mean (SD)	Change LS mean (SE) [b]	LS mean difference (95% CI) p-value (b)	Hedges'g (95% CI) (c)	Inter- -action (d)
INSOMNIA									
BASELINE PLATELETS < 100 10 ⁹ /L	16	35.4 (28.46)	-12.9 (5.73)	13	43.6 (34.39)	0.9 (6.35)	-13.78 (-31.0, 3.41) 0.1114	-0.21 (-0.46, 0.04)	0.0659
100 to 450 10 ⁹ /L	109	30.3 (28.88)	-2.1 (1.95)	95	28.4 (29.56)	-4.5 (2.12)	2.48 (-3.19, 8.16) 0.3894	0.11 (-0.14, 0.36)	
> 450 10 ⁹ /L	3	22.2 (38.49)	N.E N.E	8	20.8 (24.80)	N.E N.E	N.E N.E	N.E N.E	

Cut-off date: 31-Mar-2023

(a) Number of subjects included in the model.

(b) MMRM based on assessments occurring on or before Study Day 171 at the dosing visits up to W25D1, with change from baseline treated as the dependent variable.

The baseline score, treatment, visit, the baseline*visit interaction, and the treatment*visit interaction are included as fixed effects. Visit is treated as a repeated effect using an UN covariance matrix, if possible, and CS otherwise.

The LS means are overall estimates across all post-baseline visits included in the model.

(c) Calculated based on the LS mean difference and an approximate pooled SD derived from the SE of the LS mean difference.

(d) p-value for heterogeneity of the LS mean difference across subgroups calculated using the Cochran's Q test.

Program: ./primary/./pgm_code/./primary/rpt/pgm_code/ef-hrq30mmchgw24subeplt200.sas

03APR2024:15:52:03

Protocol: ACE-536-MDS-002

Page 99 of 135

Table 61.2
 EORTC QLQ-C30 Scales: MMRM Analysis of Change from Baseline in Week 1-24 - Subgroup Analysis
 Subjects with sEPO Level at Baseline <200 U/L
 HRQoL Evaluable Population - EORTC QLQ-C30

	Luspatercept (N=132)			Epoetin Alfa (N=127)			Luspatercept vs. Epoetin Alfa		
	N (a)	Baseline mean (SD)	Change LS mean (SE) [b]	N (a)	Baseline mean (SD)	Change LS mean (SE) [b]	LS mean difference (95% CI) p-value (b)	Hedges'g (95% CI) (c)	Inter- -action (d)
INSOMNIA									
REGION									0.9873
NORTH AMERICA	6	22.2 (17.21)	N.E N.E	5	20.0 (18.26)	N.E N.E	N.E N.E	N.E N.E	
EUROPE	80	30.4 (31.01)	-3.7 (2.44)	70	28.6 (29.10)	-4.4 (2.61)	0.72 (-6.34, 7.78) 0.8404	0.03 (-0.23, 0.28)	
ASIA	14	40.5 (26.73)	-3.5 (5.01)	17	23.5 (28.30)	-4.1 (4.74)	0.64 (-14.0, 15.24) 0.9295	0.01 (-0.24, 0.26)	
REST OF WORLD	28	28.6 (25.20)	-4.0 (3.73)	24	38.9 (34.98)	-5.8 (4.01)	1.72 (-9.37, 12.82) 0.7565	0.04 (-0.21, 0.29)	

Cut-off date: 31-Mar-2023

(a) Number of subjects included in the model.

(b) MMRM based on assessments occurring on or before Study Day 171 at the dosing visits up to W25D1, with change from baseline treated as the dependent variable.

The baseline score, treatment, visit, the baseline*visit interaction, and the treatment*visit interaction are included as fixed effects. Visit is treated as a repeated effect using an UN covariance matrix, if possible, and CS otherwise. The LS means are overall estimates across all post-baseline visits included in the model.

(c) Calculated based on the LS mean difference and an approximate pooled SD derived from the SE of the LS mean difference.

(d) p-value for heterogeneity of the LS mean difference across subgroups calculated using the Cochran's Q test.

Program: ./primary/./pgm_code/./primary/rpt/pgm_code/rf-ef-hrq30mmchgw24subept200.sas

03APR2024:15:52:03

Protocol: ACE-536-MDS-002

Page 100 of 135

Table 61.2
 EORTC QLQ-C30 Scales: MMRM Analysis of Change from Baseline in Week 1-24 - Subgroup Analysis
 Subjects with sEPO Level at Baseline <200 U/L
 HRQoL Evaluable Population - EORTC QLQ-C30

	Luspatercept (N=132)			Epoetin Alfa (N=127)			Luspatercept vs. Epoetin Alfa		
	N (a)	Baseline mean (SD)	Change LS mean (SE) [b]	N (a)	Baseline mean (SD)	Change LS mean (SE) [b]	LS mean difference (95% CI) p-value (b)	Hedges'g (95% CI) (c)	Inter- -action (d)
APPETITE LOSS									
AGE CATEGORIES (YEARS)									
<= 64	19	19.3 (16.91)	2.6 (2.76)	15	22.2 (20.57)	-4.2 (3.06)	6.74 (-1.68, 15.15) 0.1125	0.21 (-0.04, 0.46)	0.0669
65-74	43	19.4 (27.44)	-1.6 (2.80)	34	14.7 (20.42)	1.4 (3.19)	-3.05 (-11.5, 5.42) 0.4753	-0.09 (-0.34, 0.16)	
>= 75	66	16.2 (27.58)	-3.2 (2.03)	67	19.4 (26.69)	1.5 (2.05)	-4.77 (-10.5, 0.93) 0.1003	-0.21 (-0.46, 0.04)	
GENDER									
MALE	75	13.3 (23.25)	-2.8 (1.66)	57	19.9 (25.87)	3.3 (1.99)	-6.13 (-11.3, -0.98) 0.0200	-0.30 (-0.55, -0.05)	0.0496
FEMALE	53	23.9 (28.78)	0.3 (2.60)	59	16.9 (22.64)	-2.3 (2.43)	2.55 (-4.54, 9.63) 0.4774	0.09 (-0.16, 0.34)	

Cut-off date: 31-Mar-2023

(a) Number of subjects included in the model.

(b) MMRM based on assessments occurring on or before Study Day 171 at the dosing visits up to W25D1, with change from baseline treated as the dependent variable.

The baseline score, treatment, visit, the baseline*visit interaction, and the treatment*visit interaction are included as fixed effects. Visit is treated as a repeated effect using an UN covariance matrix, if possible, and CS otherwise.

The LS means are overall estimates across all post-baseline visits included in the model.

(c) Calculated based on the LS mean difference and an approximate pooled SD derived from the SE of the LS mean difference.

(d) p-value for heterogeneity of the LS mean difference across subgroups calculated using the Cochran's Q test.

Program: ./primary/./pgm_code/./primary/rpt/pgm_code/rf-ef-hrq30mmchgw24subept200.sas

03APR2024:15:52:03

Protocol: ACE-536-MDS-002

Page 101 of 135

Table 61.2
 EORTC QLQ-C30 Scales: MMRM Analysis of Change from Baseline in Week 1-24 - Subgroup Analysis
 Subjects with sEPO Level at Baseline <200 U/L
 HRQoL Evaluable Population - EORTC QLQ-C30

	Luspatercept (N=132)			Epoetin Alfa (N=127)			Luspatercept vs. Epoetin Alfa		Inter- -action (d)
	N (a)	Baseline mean (SD)	Change LS mean (SE) [b]	N (a)	Baseline mean (SD)	Change LS mean (SE) [b]	LS mean difference (95% CI) p-value (b)	Hedges'g (95% CI) (c)	
APPETITE LOSS									
RACE									0.0477
WHITE	100	16.7 (26.59)	-1.2 (1.65)	90	17.4 (24.08)	-0.0 (1.74)	-1.19 (-5.93, 3.55) 0.6208	-0.06 (-0.31, 0.19)	
NON-WHITE	17	21.6 (26.20)	-6.2 (3.36)	18	24.1 (25.06)	5.5 (3.33)	-11.70 (-21.3,-2.06) 0.0189	-0.32 (-0.57,-0.06)	
BASELINE TRANSFUSION BURDEN									0.7214
< 4 UNITS	85	15.7 (21.57)	0.5 (1.88)	76	19.3 (25.10)	2.9 (1.99)	-2.47 (-7.87, 2.94) 0.3688	-0.12 (-0.37, 0.14)	
> 4 UNITS	43	21.7 (33.24)	-6.0 (2.29)	40	16.7 (22.65)	-5.0 (2.44)	-0.92 (-7.59, 5.74) 0.7832	-0.04 (-0.29, 0.22)	

Cut-off date: 31-Mar-2023

(a) Number of subjects included in the model.

(b) MMRM based on assessments occurring on or before Study Day 171 at the dosing visits up to W25D1, with change from baseline treated as the dependent variable.

The baseline score, treatment, visit, the baseline*visit interaction, and the treatment*visit interaction are included as fixed effects. Visit is treated as a repeated effect using an UN covariance matrix, if possible, and CS otherwise. The LS means are overall estimates across all post-baseline visits included in the model.

(c) Calculated based on the LS mean difference and an approximate pooled SD derived from the SE of the LS mean difference.

(d) p-value for heterogeneity of the LS mean difference across subgroups calculated using the Cochran's Q test.

Program: ./primary/./pgm_code/./primary/rpt/pgm_code/rf-ef-hrq30mmchgw24subeptl200.sas

03APR2024:15:52:03

Protocol: ACE-536-MDS-002

Page 102 of 135

Table 61.2
 EORTC QLQ-C30 Scales: MMRM Analysis of Change from Baseline in Week 1-24 - Subgroup Analysis
 Subjects with sEPO Level at Baseline <200 U/L
 HRQoL Evaluable Population - EORTC QLQ-C30

	Luspatercept (N=132)			Epoetin Alfa (N=127)			Luspatercept vs. Epoetin Alfa		
	N (a)	Baseline mean (SD)	Change LS mean (SE) [b]	N (a)	Baseline mean (SD)	Change LS mean (SE) [b]	LS mean difference (95% CI) p-value (b)	Hedges'g (95% CI) (c)	Inter- action (d)
APPETITE LOSS									
RING SIDEROBLAST STATUS									
RS+	96	14.9 (23.63)	-0.1 (1.54)	84	15.1 (20.31)	1.3 (1.67)	-1.39 (-5.89, 3.10) 0.5423	-0.08 (-0.33, 0.17)	0.6394
RS-	32	26.0 (31.38)	-7.1 (3.71)	31	28.0 (31.15)	-3.0 (3.74)	-4.08 (-14.6, 6.44) 0.4413	-0.10 (-0.35, 0.15)	
BASELINE SERUM EPO <= 200 U/L	128	17.7 (26.10)	-1.7 (1.47)	116	18.4 (24.22)	0.5 (1.56)	-2.16 (-6.39, 2.07) 0.3161	-0.13 (-0.38, 0.12)	N.D.

Cut-off date: 31-Mar-2023

(a) Number of subjects included in the model.

(b) MMRM based on assessments occurring on or before Study Day 171 at the dosing visits up to W25D1, with change from baseline treated as the dependent variable.

The baseline score, treatment, visit, the baseline*visit interaction, and the treatment*visit interaction are included as fixed effects. Visit is treated as a repeated effect using an UN covariance matrix, if possible, and CS otherwise. The LS means are overall estimates across all post-baseline visits included in the model.

(c) Calculated based on the LS mean difference and an approximate pooled SD derived from the SE of the LS mean difference.

(d) p-value for heterogeneity of the LS mean difference across subgroups calculated using the Cochran's Q test.

Program: ./primary/./pgm_code/./primary/rpt/pgm_code/rf-ef-hrq30mmchgw24subeptl200.sas

03APR2024:15:52:03

Protocol: ACE-536-MDS-002

Page 103 of 135

Table 61.2
 EORTC QLQ-C30 Scales: MMRM Analysis of Change from Baseline in Week 1-24 - Subgroup Analysis
 Subjects with sEPO Level at Baseline <200 U/L
 HRQoL Evaluable Population - EORTC QLQ-C30

	Luspatercept (N=132)			Epoetin Alfa (N=127)			Luspatercept vs. Epoetin Alfa		
	N (a)	Baseline mean (SD)	Change LS mean (SE) [b]	N (a)	Baseline mean (SD)	Change LS mean (SE) [b]	LS mean difference (95% CI) p-value (b)	Hedges'g (95% CI) (c)	Inter- action (d)
APPETITE LOSS									
MDS WHO CLASSIFICATION									0.3176
AT BASELINE									
MDS-MLD	33	26.3 (32.01)	-8.6 (3.68)	29	27.6 (32.21)	-2.0 (3.90)	-6.56 (-17.2, 4.12) 0.2240	-0.16 (-0.41, 0.09)	
MDS-RS-MLD	93	14.7 (23.29)	0.2 (1.58)	75	15.6 (20.75)	0.9 (1.79)	-0.72 (-5.43, 3.99) 0.7647	-0.04 (-0.29, 0.21)	

Cut-off date: 31-Mar-2023

(a) Number of subjects included in the model.

(b) MMRM based on assessments occurring on or before Study Day 171 at the dosing visits up to W25D1, with change from baseline treated as the dependent variable.

The baseline score, treatment, visit, the baseline*visit interaction, and the treatment*visit interaction are included as fixed effects. Visit is treated as a repeated effect using an UN covariance matrix, if possible, and CS otherwise.

The LS means are overall estimates across all post-baseline visits included in the model.

(c) Calculated based on the LS mean difference and an approximate pooled SD derived from the SE of the LS mean difference.

(d) p-value for heterogeneity of the LS mean difference across subgroups calculated using the Cochran's Q test.

Program: /./primary/./pgm_code/./primary/rpt/pgm_code/rf-ef-hrq30mmrchgw24subept200.sas

03APR2024:15:52:03

Protocol: ACE-536-MDS-002

Page 104 of 135

Table 61.2
 EORTC QLQ-C30 Scales: MMRM Analysis of Change from Baseline in Week 1-24 - Subgroup Analysis
 Subjects with sEPO Level at Baseline <200 U/L
 HRQoL Evaluable Population - EORTC QLQ-C30

	Luspatercept (N=132)			Epoetin Alfa (N=127)			Luspatercept vs. Epoetin Alfa		
	N (a)	Baseline mean (SD)	Change LS mean (SE) [b]	N (a)	Baseline mean (SD)	Change LS mean (SE) [b]	LS mean difference (95% CI) p-value (b)	Hedges'g (95% CI) (c)	Inter- -action (d)
APPETITE LOSS TIME SINCE INITIAL DIAGNOSIS AT BASELINE <= 1 YEARS	73	17.8 (26.69)	-3.4 (1.89)	78	21.4 (26.30)	1.1 (1.83)	-4.55 (-9.75, 0.65) 0.0859	-0.22 (-0.47, 0.03)	0.1372
> 1 to 2 YEARS	14	21.4 (28.06)	-2.0 (3.02)	14	9.5 (15.63)	-1.7 (3.10)	-0.27 (-9.32, 8.78) 0.9510	-0.01 (-0.26, 0.24)	
> 2 to 5 YEARS	24	19.4 (29.35)	-6.9 (4.61)	14	16.7 (21.68)	-2.2 (5.98)	-4.74 (-20.1,10.60) 0.5344	-0.08 (-0.33, 0.17)	
> 5 YEARS	17	11.8 (16.42)	9.1 (1.99)	10	10.0 (16.10)	3.6 (2.84)	5.49 (-1.74,12.72) 0.1302	0.20 (-0.05, 0.45)	

Cut-off date: 31-Mar-2023

(a) Number of subjects included in the model.

(b) MMRM based on assessments occurring on or before Study Day 171 at the dosing visits up to W25D1, with change from baseline treated as the dependent variable.

The baseline score, treatment, visit, the baseline*visit interaction, and the treatment*visit interaction are included as fixed effects. Visit is treated as a repeated effect using an UN covariance matrix, if possible, and CS otherwise. The LS means are overall estimates across all post-baseline visits included in the model.

(c) Calculated based on the LS mean difference and an approximate pooled SD derived from the SE of the LS mean difference.

(d) p-value for heterogeneity of the LS mean difference across subgroups calculated using the Cochran's Q test.

Program: ./primary/./pgm_code/./primary/rpt/pgm_code/rf-ef-hrq30mmchgw24subeptl200.sas

03APR2024:15:52:03

Protocol: ACE-536-MDS-002

Page 105 of 135

Table 61.2
 EORTC QLQ-C30 Scales: MMRM Analysis of Change from Baseline in Week 1-24 - Subgroup Analysis
 Subjects with sEPO Level at Baseline <200 U/L
 HRQoL Evaluable Population - EORTC QLQ-C30

	Luspatercept (N=132)			Epoetin Alfa (N=127)			Luspatercept vs. Epoetin Alfa		Inter- -action (d)
	N (a)	Baseline mean (SD)	Change LS mean (SE) [b]	N (a)	Baseline mean (SD)	Change LS mean (SE) [b]	LS mean difference (95% CI) p-value (b)	Hedges'g (95% CI) (c)	
APPETITE LOSS ECOG PERFORMANCE STATUS AT BASELINE 0 or 1	126	17.2 (25.90)	-1.6 (1.51)	103	18.8 (24.99)	0.5 (1.68)	-2.05 (-6.51, 2.40) 0.3647	-0.12 (-0.37, 0.14)	N.D.
2	2	50.0 (23.57)	N.E N.E	13	15.4 (17.30)	N.E N.E	N.E N.E	N.E N.E	0.5277
BASELINE IPSS-R RISK VERY LOW	11	18.2 (27.34)	N.E N.E	12	2.8 (9.62)	N.E N.E	N.E N.E	N.E N.E	
LOW	90	17.8 (26.54)	-2.8 (1.76)	86	20.5 (25.65)	-1.1 (1.83)	-1.62 (-6.63, 3.39) 0.5239	-0.08 (-0.33, 0.17)	
INTERMEDIATE	25	18.7 (25.60)	0.3 (2.81)	16	20.8 (20.64)	-1.4 (3.56)	1.67 (-7.54, 10.87) 0.7160	0.05 (-0.20, 0.30)	

Cut-off date: 31-Mar-2023

(a) Number of subjects included in the model.

(b) MMRM based on assessments occurring on or before Study Day 171 at the dosing visits up to W25D1, with change from baseline treated as the dependent variable.

The baseline score, treatment, visit, the baseline*visit interaction, and the treatment*visit interaction are included as fixed effects. Visit is treated as a repeated effect using an UN covariance matrix, if possible, and CS otherwise. The LS means are overall estimates across all post-baseline visits included in the model.

(c) Calculated based on the LS mean difference and an approximate pooled SD derived from the SE of the LS mean difference.

(d) p-value for heterogeneity of the LS mean difference across subgroups calculated using the Cochran's Q test.

Program: ./primary/./pgm_code/./primary/rpt/pgm_code/rf-ef-hrq30mmchgw24subept200.sas

03APR2024:15:52:03

Protocol: ACE-536-MDS-002

Page 106 of 135

Table 61.2
 EORTC QLQ-C30 Scales: MMRM Analysis of Change from Baseline in Week 1-24 - Subgroup Analysis
 Subjects with sEPO Level at Baseline <200 U/L
 HRQoL Evaluable Population - EORTC QLQ-C30

	Luspatercept (N=132)			Epoetin Alfa (N=127)			Luspatercept vs. Epoetin Alfa		
	N (a)	Baseline mean (SD)	Change LS mean (SE) [b]	N (a)	Baseline mean (SD)	Change LS mean (SE) [b]	LS mean difference (95% CI) p-value (b)	Hedges'g (95% CI) (c)	Inter- -action (d)
APPETITE LOSS									
SF3B1									0.7269
MUTATED	85	16.1 (24.46)	-0.7 (1.68)	67	13.4 (20.15)	1.0 (1.91)	-1.69 (-6.72, 3.34) 0.5074	-0.08 (-0.34, 0.17)	
NON-MUTATED	42	20.6 (29.40)	-4.3 (3.12)	44	25.8 (28.63)	-0.8 (3.07)	-3.46 (-12.2, 5.27) 0.4322	-0.10 (-0.35, 0.15)	

Cut-off date: 31-Mar-2023

(a) Number of subjects included in the model.

(b) MMRM based on assessments occurring on or before Study Day 171 at the dosing visits up to W25D1, with change from baseline treated as the dependent variable.

The baseline score, treatment, visit, the baseline*visit interaction, and the treatment*visit interaction are included as fixed effects. Visit is treated as a repeated effect using an UN covariance matrix, if possible, and CS otherwise.

The LS means are overall estimates across all post-baseline visits included in the model.

(c) Calculated based on the LS mean difference and an approximate pooled SD derived from the SE of the LS mean difference.

(d) p-value for heterogeneity of the LS mean difference across subgroups calculated using the Cochran's Q test.

Program: ./primary/./pgm_code/./primary/rpt/pgm_code/rf-ef-hrq30mmchgw24subeptl200.sas

03APR2024:15:52:03

Protocol: ACE-536-MDS-002

Page 107 of 135

Table 61.2
 EORTC QLQ-C30 Scales: MMRM Analysis of Change from Baseline in Week 1-24 - Subgroup Analysis
 Subjects with sEPO Level at Baseline <200 U/L
 HRQoL Evaluable Population - EORTC QLQ-C30

	Luspatercept (N=132)			Epoetin Alfa (N=127)			Luspatercept vs. Epoetin Alfa		
	N (a)	Baseline mean (SD)	Change LS mean (SE) [b]	N (a)	Baseline mean (SD)	Change LS mean (SE) [b]	LS mean difference (95% CI) p-value (b)	Hedges'g (95% CI) (c)	Inter- -action (d)
APPETITE LOSS									
BASELINE PLATELETS									N.D.
< 100 10 ⁹ /L	16	25.0 (31.03)	N.E N.E	13	43.6 (28.50)	N.E N.E	N.E N.E	N.E N.E	
100 to 450 10 ⁹ /L	109	17.1 (25.51)	-0.3 (1.59)	95	14.4 (21.00)	1.3 (1.72)	-1.62 (-6.24, 3.01) 0.4910	-0.09 (-0.34, 0.16)	
> 450 10 ⁹ /L	3	0.0 (0.00)	N.E N.E	8	25.0 (29.55)	N.E N.E	N.E N.E	N.E N.E	

Cut-off date: 31-Mar-2023

(a) Number of subjects included in the model.

(b) MMRM based on assessments occurring on or before Study Day 171 at the dosing visits up to W25D1, with change from baseline treated as the dependent variable.

The baseline score, treatment, visit, the baseline*visit interaction, and the treatment*visit interaction are included as fixed effects. Visit is treated as a repeated effect using an UN covariance matrix, if possible, and CS otherwise.

The LS means are overall estimates across all post-baseline visits included in the model.

(c) Calculated based on the LS mean difference and an approximate pooled SD derived from the SE of the LS mean difference.

(d) p-value for heterogeneity of the LS mean difference across subgroups calculated using the Cochran's Q test.

Program: ./primary/./pgm_code/./primary/rpt/pgm_code/rf-ef-hrq30mmchgw24subeplt200.sas

03APR2024:15:52:03

Protocol: ACE-536-MDS-002

Page 108 of 135

Table 61.2
 EORTC QLQ-C30 Scales: MMRM Analysis of Change from Baseline in Week 1-24 - Subgroup Analysis
 Subjects with sEPO Level at Baseline <200 U/L
 HRQoL Evaluable Population - EORTC QLQ-C30

	Luspatercept (N=132)			Epoetin Alfa (N=127)			Luspatercept vs. Epoetin Alfa		
	N (a)	Baseline mean (SD)	Change LS mean (SE) [b]	N (a)	Baseline mean (SD)	Change LS mean (SE) [b]	LS mean difference (95% CI) p-value (b)	Hedges'g (95% CI) (c)	Inter- -action (d)
APPETITE LOSS									
REGION									0.2263
NORTH AMERICA	6	11.1 (17.21)	N.E N.E	5	26.7 (27.89)	N.E N.E	N.E N.E	N.E N.E	
EUROPE	80	15.4 (26.49)	-0.6 (1.88)	70	15.2 (23.87)	0.7 (2.01)	-1.26 (-6.70, 4.17)	-0.06 (-0.31, 0.19)	
ASIA	14	23.8 (27.51)	-6.6 (3.84)	17	25.5 (25.08)	3.4 (3.55)	-9.98 (-20.7, 0.73)	-0.24 (-0.50, 0.01)	
REST OF WORLD	28	22.6 (25.75)	-2.5 (3.14)	24	20.8 (23.70)	-4.0 (3.41)	1.52 (-7.80, 10.84)	0.04 (-0.21, 0.29)	

Cut-off date: 31-Mar-2023

(a) Number of subjects included in the model.

(b) MMRM based on assessments occurring on or before Study Day 171 at the dosing visits up to W25D1, with change from baseline treated as the dependent variable.

The baseline score, treatment, visit, the baseline*visit interaction, and the treatment*visit interaction are included as fixed effects. Visit is treated as a repeated effect using an UN covariance matrix, if possible, and CS otherwise. The LS means are overall estimates across all post-baseline visits included in the model.

(c) Calculated based on the LS mean difference and an approximate pooled SD derived from the SE of the LS mean difference.

(d) p-value for heterogeneity of the LS mean difference across subgroups calculated using the Cochran's Q test.

Program: ./primary/./pgm_code/./primary/rpt/pgm_code/rf-ef-hrq30mmchgw24subeptl200.sas

03APR2024:15:52:03

Protocol: ACE-536-MDS-002

Page 109 of 135

Table 61.2
 EORTC QLQ-C30 Scales: MMRM Analysis of Change from Baseline in Week 1-24 - Subgroup Analysis
 Subjects with sEPO Level at Baseline <200 U/L
 HRQoL Evaluable Population - EORTC QLQ-C30

	Luspatercept (N=132)			Epoetin Alfa (N=127)			Luspatercept vs. Epoetin Alfa		
	N (a)	Baseline mean (SD)	Change LS mean (SE) [b]	N (a)	Baseline mean (SD)	Change LS mean (SE) [b]	LS mean difference (95% CI) p-value (b)	Hedges'g (95% CI) (c)	Inter- -action (d)
CONSTIPATION									
AGE CATEGORIES (YEARS)									
<= 64	19	5.3 (12.49)	1.9 (3.00)	15	13.3 (21.08)	-0.4 (3.37)	2.24 (-7.05, 11.54) 0.6262	0.06 (-0.19, 0.31)	0.7043
65-74	43	12.4 (21.85)	-2.8 (2.46)	34	14.7 (23.49)	-1.0 (2.78)	-1.83 (-9.22, 5.57) 0.6236	-0.06 (-0.31, 0.19)	
>= 75	66	16.7 (26.31)	-4.9 (1.67)	67	17.9 (27.42)	-2.9 (1.71)	-1.96 (-6.69, 2.76) 0.4123	-0.11 (-0.36, 0.15)	
GENDER									
MALE	75	13.3 (21.22)	-3.3 (1.78)	57	19.9 (25.09)	0.1 (2.12)	-3.44 (-8.94, 2.07) 0.2190	-0.16 (-0.41, 0.09)	0.3316
FEMALE	53	13.8 (26.50)	-3.0 (1.85)	59	13.0 (25.53)	-3.2 (1.73)	0.22 (-4.80, 5.24) 0.9322	0.01 (-0.24, 0.26)	

Cut-off date: 31-Mar-2023

(a) Number of subjects included in the model.

(b) MMRM based on assessments occurring on or before Study Day 171 at the dosing visits up to W25D1, with change from baseline treated as the dependent variable.

The baseline score, treatment, visit, the baseline*visit interaction, and the treatment*visit interaction are included as fixed effects. Visit is treated as a repeated effect using an UN covariance matrix, if possible, and CS otherwise.

The LS means are overall estimates across all post-baseline visits included in the model.

(c) Calculated based on the LS mean difference and an approximate pooled SD derived from the SE of the LS mean difference.

(d) p-value for heterogeneity of the LS mean difference across subgroups calculated using the Cochran's Q test.

Program: ./primary/./pgm_code/./primary/rpt/pgm_code/rf-ef-hrq30mmchgw24subept200.sas

03APR2024:15:52:03

Protocol: ACE-536-MDS-002

Page 110 of 135

Table 61.2
 EORTC QLQ-C30 Scales: MMRM Analysis of Change from Baseline in Week 1-24 - Subgroup Analysis
 Subjects with sEPO Level at Baseline <200 U/L
 HRQoL Evaluable Population - EORTC QLQ-C30

	Luspatercept (N=132)			Epoetin Alfa (N=127)			Luspatercept vs. Epoetin Alfa		Inter- -action (d)
	N (a)	Baseline mean (SD)	Change LS mean (SE) [b]	N (a)	Baseline mean (SD)	Change LS mean (SE) [b]	LS mean difference (95% CI) p-value (b)	Hedges'g (95% CI) (c)	
CONSTIPATION									
RACE									0.7611
WHITE	100	11.7 (20.85)	-2.7 (1.45)	90	15.6 (26.54)	-1.9 (1.53)	-0.79 (-4.96, 3.37) 0.7077	-0.05 (-0.30, 0.20)	
NON-WHITE	17	25.5 (36.38)	-2.6 (3.06)	18	20.4 (20.26)	-0.3 (3.16)	-2.28 (-11.3, 6.70) 0.6087	-0.07 (-0.32, 0.19)	
BASELINE TRANSFUSION BURDEN									0.4547
< 4 UNITS	85	13.3 (22.54)	-2.7 (1.58)	76	16.2 (25.82)	-2.0 (1.67)	-0.73 (-5.28, 3.81) 0.7501	-0.04 (-0.29, 0.21)	
> 4 UNITS	43	14.0 (25.44)	-4.6 (2.12)	40	16.7 (25.04)	-1.0 (2.30)	-3.64 (-9.86, 2.58) 0.2480	-0.15 (-0.40, 0.10)	

Cut-off date: 31-Mar-2023

(a) Number of subjects included in the model.

(b) MMRM based on assessments occurring on or before Study Day 171 at the dosing visits up to W25D1, with change from baseline treated as the dependent variable.

The baseline score, treatment, visit, the baseline*visit interaction, and the treatment*visit interaction are included as fixed effects. Visit is treated as a repeated effect using an UN covariance matrix, if possible, and CS otherwise. The LS means are overall estimates across all post-baseline visits included in the model.

(c) Calculated based on the LS mean difference and an approximate pooled SD derived from the SE of the LS mean difference.

(d) p-value for heterogeneity of the LS mean difference across subgroups calculated using the Cochran's Q test.

Program: ./primary/./pgm_code/./primary/rpt/pgm_code/rf-ef-hrq30mmchgw24subept200.sas

03APR2024:15:52:03

Protocol: ACE-536-MDS-002

Page 111 of 135

Table 61.2
 EORTC QLQ-C30 Scales: MMRM Analysis of Change from Baseline in Week 1-24 - Subgroup Analysis
 Subjects with sEPO Level at Baseline <200 U/L
 HRQoL Evaluable Population - EORTC QLQ-C30

	Luspatercept (N=132)			Epoetin Alfa (N=127)			Luspatercept vs. Epoetin Alfa		
	N (a)	Baseline mean (SD)	Change LS mean (SE) [b]	N (a)	Baseline mean (SD)	Change LS mean (SE) [b]	LS mean difference (95% CI) p-value (b)	Hedges'g (95% CI) (c)	Inter- -action (d)
CONSTIPATION									
RING SIDEROBLAST STATUS									
RS+	96	12.8 (21.83)	-0.6 (1.42)	84	12.7 (22.50)	-2.0 (1.54)	1.32 (-2.81, 5.46) 0.5279	0.08 (-0.17, 0.33)	0.0012
RS-	32	15.6 (28.06)	-13.7 (2.63)	31	24.7 (29.77)	-1.2 (2.56)	-12.46 (-19.9,-5.01) 0.0014	-0.43 (-0.68,-0.17)	
BASELINE SERUM EPO									
<= 200 U/L	128	13.5 (23.45)	-3.2 (1.28)	116	16.4 (25.44)	-1.8 (1.36)	-1.43 (-5.10, 2.25) 0.4448	-0.10 (-0.35, 0.15)	N.D.

Cut-off date: 31-Mar-2023

(a) Number of subjects included in the model.

(b) MMRM based on assessments occurring on or before Study Day 171 at the dosing visits up to W25D1, with change from baseline treated as the dependent variable.

The baseline score, treatment, visit, the baseline*visit interaction, and the treatment*visit interaction are included as fixed effects. Visit is treated as a repeated effect using an UN covariance matrix, if possible, and CS otherwise. The LS means are overall estimates across all post-baseline visits included in the model.

(c) Calculated based on the LS mean difference and an approximate pooled SD derived from the SE of the LS mean difference.

(d) p-value for heterogeneity of the LS mean difference across subgroups calculated using the Cochran's Q test.

Program: ./primary/./pgm_code/./primary/rpt/pgm_code/ef-hrq30mmchgw24subept200.sas

03APR2024:15:52:03

Protocol: ACE-536-MDS-002

Page 112 of 135

Table 61.2
 EORTC QLQ-C30 Scales: MMRM Analysis of Change from Baseline in Week 1-24 - Subgroup Analysis
 Subjects with sEPO Level at Baseline <200 U/L
 HRQoL Evaluable Population - EORTC QLQ-C30

	Luspatercept (N=132)			Epoetin Alfa (N=127)			Luspatercept vs. Epoetin Alfa		
	N (a)	Baseline mean (SD)	Change LS mean (SE) [b]	N (a)	Baseline mean (SD)	Change LS mean (SE) [b]	LS mean difference (95% CI) p-value (b)	Hedges'g (95% CI) (c)	Inter- action (d)
CONSTIPATION									
MDS WHO CLASSIFICATION									0.0029
AT BASELINE									
MDS-MLD	33	15.2 (27.75)	-13.2 (2.26)	29	24.1 (30.73)	-3.3 (2.36)	-9.92 (-16.5, -3.31) 0.0039	-0.38 (-0.64, -0.13)	
MDS-RS-MLD	93	13.3 (22.06)	-0.9 (1.45)	75	13.8 (23.31)	-2.8 (1.63)	1.89 (-2.42, 6.20) 0.3885	0.11 (-0.14, 0.36)	

Cut-off date: 31-Mar-2023

(a) Number of subjects included in the model.

(b) MMRM based on assessments occurring on or before Study Day 171 at the dosing visits up to W25D1, with change from baseline treated as the dependent variable.

The baseline score, treatment, visit, the baseline*visit interaction, and the treatment*visit interaction are included as fixed effects. Visit is treated as a repeated effect using an UN covariance matrix, if possible, and CS otherwise.

The LS means are overall estimates across all post-baseline visits included in the model.

(c) Calculated based on the LS mean difference and an approximate pooled SD derived from the SE of the LS mean difference.

(d) p-value for heterogeneity of the LS mean difference across subgroups calculated using the Cochran's Q test.

Program: ./primary/./pgm_code/./primary/rpt/pgm_code/rf-ef-hrq30mmchgw24subept200.sas

03APR2024:15:52:03

Protocol: ACE-536-MDS-002

Page 113 of 135

Table 61.2
 EORTC QLQ-C30 Scales: MMRM Analysis of Change from Baseline in Week 1-24 - Subgroup Analysis
 Subjects with sEPO Level at Baseline <200 U/L
 HRQoL Evaluable Population - EORTC QLQ-C30

	Luspatercept (N=132)			Epoetin Alfa (N=127)			Luspatercept vs. Epoetin Alfa		
	N (a)	Baseline mean (SD)	Change LS mean (SE) [b]	N (a)	Baseline mean (SD)	Change LS mean (SE) [b]	LS mean difference (95% CI) p-value (b)	Hedges'g (95% CI) (c)	Inter- -action (d)
CONSTIPATION TIME SINCE INITIAL DIAGNOSIS AT BASELINE <= 1 YEARS	73	15.5 (25.51)	-4.5 (1.69)	78	17.5 (25.04)	-3.8 (1.63)	-0.62 (-5.26, 4.02) 0.7917	-0.03 (-0.29, 0.22)	0.5094
> 1 to 2 YEARS	14	9.5 (15.63)	N.E N.E	14	23.8 (37.96)	N.E N.E	N.E N.E	N.E N.E	
> 2 to 5 YEARS	24	6.9 (16.97)	-2.0 (2.56)	14	7.1 (14.19)	3.9 (3.31)	-5.90 (-14.4, 2.59) 0.1671	-0.18 (-0.43, 0.07)	
> 5 YEARS	17	17.6 (26.66)	1.9 (3.05)	10	10.0 (16.10)	5.9 (4.21)	-3.97 (-14.8, 6.89) 0.4575	-0.10 (-0.35, 0.15)	

Cut-off date: 31-Mar-2023

(a) Number of subjects included in the model.

(b) MMRM based on assessments occurring on or before Study Day 171 at the dosing visits up to W25D1, with change from baseline treated as the dependent variable.

The baseline score, treatment, visit, the baseline*visit interaction, and the treatment*visit interaction are included as fixed effects. Visit is treated as a repeated effect using an UN covariance matrix, if possible, and CS otherwise. The LS means are overall estimates across all post-baseline visits included in the model.

(c) Calculated based on the LS mean difference and an approximate pooled SD derived from the SE of the LS mean difference.

(d) p-value for heterogeneity of the LS mean difference across subgroups calculated using the Cochran's Q test.

Program: ./primary/./pgm_code/./primary/rpt/pgm_code/rf-ef-hrq30mmchgw24subept200.sas

03APR2024:15:52:03

Protocol: ACE-536-MDS-002

Page 114 of 135

Table 61.2
 EORTC QLQ-C30 Scales: MMRM Analysis of Change from Baseline in Week 1-24 - Subgroup Analysis
 Subjects with sEPO Level at Baseline <200 U/L
 HRQoL Evaluable Population - EORTC QLQ-C30

	Luspatercept (N=132)			Epoetin Alfa (N=127)			Luspatercept vs. Epoetin Alfa		Inter- -action (d)
	N (a)	Baseline mean (SD)	Change LS mean (SE) [b]	N (a)	Baseline mean (SD)	Change LS mean (SE) [b]	LS mean difference (95% CI) p-value (b)	Hedges'g (95% CI) (c)	
CONSTIPATION ECOG PERFORMANCE STATUS AT BASELINE 0 or 1	126	13.5 (23.54)	-3.7 (1.29)	103	16.8 (26.35)	-1.3 (1.43)	-2.35 (-6.14, 1.45) 0.2238	-0.16 (-0.41, 0.10)	N.D.
2	2	16.7 (23.57)	N.E N.E	13	12.8 (16.88)	N.E N.E	N.E N.E	N.E N.E	0.1148
BASELINE IPSS-R RISK VERY LOW	11	18.2 (27.34)	N.E N.E	12	16.7 (30.15)	N.E N.E	N.E N.E	N.E N.E	
LOW	90	14.4 (24.51)	-3.3 (1.41)	86	16.3 (24.92)	-3.6 (1.47)	0.27 (-3.76, 4.29) 0.8964	0.02 (-0.23, 0.27)	
INTERMEDIATE	25	9.3 (18.05)	0.0 (3.26)	16	12.5 (16.67)	8.7 (4.16)	-8.68 (-19.4, 2.04) 0.1094	-0.21 (-0.46, 0.04)	

Cut-off date: 31-Mar-2023

(a) Number of subjects included in the model.

(b) MMRM based on assessments occurring on or before Study Day 171 at the dosing visits up to W25D1, with change from baseline treated as the dependent variable.

The baseline score, treatment, visit, the baseline*visit interaction, and the treatment*visit interaction are included as fixed effects. Visit is treated as a repeated effect using an UN covariance matrix, if possible, and CS otherwise. The LS means are overall estimates across all post-baseline visits included in the model.

(c) Calculated based on the LS mean difference and an approximate pooled SD derived from the SE of the LS mean difference.

(d) p-value for heterogeneity of the LS mean difference across subgroups calculated using the Cochran's Q test.

Program: ./primary/./pgm_code/./primary/rpt/pgm_code/rf-ef-hrq30mmchgw24subept200.sas

03APR2024:15:52:03

Protocol: ACE-536-MDS-002

Page 115 of 135

Table 61.2
 EORTC QLQ-C30 Scales: MMRM Analysis of Change from Baseline in Week 1-24 - Subgroup Analysis
 Subjects with sEPO Level at Baseline <200 U/L
 HRQoL Evaluable Population - EORTC QLQ-C30

	Luspatercept (N=132)			Epoetin Alfa (N=127)			Luspatercept vs. Epoetin Alfa		
	N (a)	Baseline mean (SD)	Change LS mean (SE) [b]	N (a)	Baseline mean (SD)	Change LS mean (SE) [b]	LS mean difference (95% CI) p-value (b)	Hedges'g (95% CI) (c)	Inter- -action (d)
CONSTIPATION									
SF3B1									0.0014
MUTATED	85	12.2 (20.48)	-0.6 (1.44)	67	11.4 (21.36)	-3.4 (1.64)	2.79 (-1.53, 7.11) 0.2035	0.16 (-0.09, 0.41)	
NON-MUTATED	42	15.9 (28.74)	-8.9 (2.44)	44	23.5 (30.14)	1.2 (2.39)	-10.18 (-17.0,-3.37) 0.0039	-0.38 (-0.63,-0.13)	

Cut-off date: 31-Mar-2023

(a) Number of subjects included in the model.

(b) MMRM based on assessments occurring on or before Study Day 171 at the dosing visits up to W25D1, with change from baseline treated as the dependent variable.

The baseline score, treatment, visit, the baseline*visit interaction, and the treatment*visit interaction are included as fixed effects. Visit is treated as a repeated effect using an UN covariance matrix, if possible, and CS otherwise.

The LS means are overall estimates across all post-baseline visits included in the model.

(c) Calculated based on the LS mean difference and an approximate pooled SD derived from the SE of the LS mean difference.

(d) p-value for heterogeneity of the LS mean difference across subgroups calculated using the Cochran's Q test.

Program: ./primary/./pgm_code/./primary/rpt/pgm_code/rf-ef-hrq30mmchgw24subeptl200.sas

03APR2024:15:52:03

Protocol: ACE-536-MDS-002

Page 116 of 135

Table 61.2
 EORTC QLQ-C30 Scales: MMRM Analysis of Change from Baseline in Week 1-24 - Subgroup Analysis
 Subjects with sEPO Level at Baseline <200 U/L
 HRQoL Evaluable Population - EORTC QLQ-C30

	Luspatercept (N=132)			Epoetin Alfa (N=127)			Luspatercept vs. Epoetin Alfa		Inter- -action (d)
	N (a)	Baseline mean (SD)	Change LS mean (SE) [b]	N (a)	Baseline mean (SD)	Change LS mean (SE) [b]	LS mean difference (95% CI) p-value (b)	Hedges'g (95% CI) (c)	
CONSTIPATION									
BASELINE PLATELETS < 100 10 ⁹ /L	16	14.6 (24.25)	-6.5 (3.59)	13	23.1 (25.04)	11.6 (4.14)	-18.09 (-29.4, -6.79)	-0.42 (-0.67, -0.17)	0.0012
100 to 450 10 ⁹ /L	109	13.8 (23.66)	-2.3 (1.40)	95	14.4 (24.14)	-3.2 (1.51)	0.94 (-3.12, 4.99)	0.06 (-0.19, 0.31)	
> 450 10 ⁹ /L	3	0.0 (0.00)	N.E N.E	8	29.2 (37.53)	N.E N.E	N.E N.E	N.E N.E	

Cut-off date: 31-Mar-2023

(a) Number of subjects included in the model.

(b) MMRM based on assessments occurring on or before Study Day 171 at the dosing visits up to W25D1, with change from baseline treated as the dependent variable.

The baseline score, treatment, visit, the baseline*visit interaction, and the treatment*visit interaction are included as fixed effects. Visit is treated as a repeated effect using an UN covariance matrix, if possible, and CS otherwise. The LS means are overall estimates across all post-baseline visits included in the model.

(c) Calculated based on the LS mean difference and an approximate pooled SD derived from the SE of the LS mean difference.

(d) p-value for heterogeneity of the LS mean difference across subgroups calculated using the Cochran's Q test.

Program: /./primary/./pgm_code/./primary/rpt/pgm_code/rf-ef-hrq30mmchgw24subeptl200.sas

03APR2024:15:52:03

Protocol: ACE-536-MDS-002

Page 117 of 135

Table 61.2
 EORTC QLQ-C30 Scales: MMRM Analysis of Change from Baseline in Week 1-24 - Subgroup Analysis
 Subjects with sEPO Level at Baseline <200 U/L
 HRQoL Evaluable Population - EORTC QLQ-C30

	Luspatercept (N=132)			Epoetin Alfa (N=127)			Luspatercept vs. Epoetin Alfa		Inter- action (d)
	N (a)	Baseline mean (SD)	Change LS mean (SE) [b]	N (a)	Baseline mean (SD)	Change LS mean (SE) [b]	LS mean difference (95% CI) p-value (b)	Hedges'g (95% CI) (c)	
CONSTIPATION									0.6905
REGION									
NORTH AMERICA	6	5.6 (13.61)	N.E N.E	5	33.3 (33.33)	N.E N.E	N.E N.E	N.E N.E	
EUROPE	80	13.8 (22.31)	-4.5 (1.45)	70	15.2 (24.53)	-5.0 (1.55)	0.53 (-3.67, 4.73) 0.8027	0.03 (-0.22, 0.28)	
ASIA	14	23.8 (33.15)	-3.0 (3.46)	17	19.6 (20.61)	-0.2 (3.34)	-2.86 (-12.7, 6.99) 0.5565	-0.08 (-0.33, 0.18)	
REST OF WORLD	28	9.5 (21.96)	0.4 (3.18)	24	13.9 (29.35)	3.4 (3.49)	-2.93 (-12.4, 6.57) 0.5381	-0.08 (-0.33, 0.17)	

Cut-off date: 31-Mar-2023

(a) Number of subjects included in the model.

(b) MMRM based on assessments occurring on or before Study Day 171 at the dosing visits up to W25D1, with change from baseline treated as the dependent variable.

The baseline score, treatment, visit, the baseline*visit interaction, and the treatment*visit interaction are included as fixed effects. Visit is treated as a repeated effect using an UN covariance matrix, if possible, and CS otherwise. The LS means are overall estimates across all post-baseline visits included in the model.

(c) Calculated based on the LS mean difference and an approximate pooled SD derived from the SE of the LS mean difference.

(d) p-value for heterogeneity of the LS mean difference across subgroups calculated using the Cochran's Q test.

Program: ./primary/./pgm_code/./primary/rpt/pgm_code/ef-hrq30mmchgw24subept200.sas

03APR2024:15:52:03

Protocol: ACE-536-MDS-002

Page 118 of 135

Table 61.2
 EORTC QLQ-C30 Scales: MMRM Analysis of Change from Baseline in Week 1-24 - Subgroup Analysis
 Subjects with sEPO Level at Baseline <200 U/L
 HRQoL Evaluable Population - EORTC QLQ-C30

	Luspatercept (N=132)			Epoetin Alfa (N=127)			Luspatercept vs. Epoetin Alfa		
	N (a)	Baseline mean (SD)	Change LS mean (SE) [b]	N (a)	Baseline mean (SD)	Change LS mean (SE) [b]	LS mean difference (95% CI) p-value (b)	Hedges'g (95% CI) (c)	Inter- action (d)
DIARRHEA									
AGE CATEGORIES (YEARS)									
<= 64	19	3.5 (10.51)	6.3 (2.69)	15	4.4 (11.73)	1.5 (2.93)	4.80 (-3.31, 12.92) 0.2367	0.15 (-0.10, 0.41)	0.1302
65-74	43	9.3 (19.69)	4.0 (2.10)	34	3.9 (10.90)	-2.6 (2.40)	6.54 (0.12, 12.95) 0.0459	0.26 (0.01, 0.51)	
>= 75	66	3.5 (11.88)	1.0 (1.43)	67	6.0 (15.27)	1.6 (1.45)	-0.57 (-4.60, 3.45) 0.7789	-0.04 (-0.29, 0.22)	
GENDER									
MALE	75	6.2 (16.16)	0.9 (1.11)	57	4.7 (13.27)	1.1 (1.34)	-0.19 (-3.64, 3.25) 0.9110	-0.01 (-0.27, 0.24)	0.0672
FEMALE	53	4.4 (13.14)	5.4 (1.94)	59	5.6 (14.05)	-0.3 (1.81)	5.62 (0.35, 10.88) 0.0367	0.27 (0.02, 0.52)	

Cut-off date: 31-Mar-2023

(a) Number of subjects included in the model.

(b) MMRM based on assessments occurring on or before Study Day 171 at the dosing visits up to W25D1, with change from baseline treated as the dependent variable.

The baseline score, treatment, visit, the baseline*visit interaction, and the treatment*visit interaction are included as fixed effects. Visit is treated as a repeated effect using an UN covariance matrix, if possible, and CS otherwise.

The LS means are overall estimates across all post-baseline visits included in the model.

(c) Calculated based on the LS mean difference and an approximate pooled SD derived from the SE of the LS mean difference.

(d) p-value for heterogeneity of the LS mean difference across subgroups calculated using the Cochran's Q test.

Program: ./primary/./pgm_code/./primary/rpt/pgm_code/rf-ef-hrq30mmchgw24subept200.sas

03APR2024:15:52:03

Protocol: ACE-536-MDS-002

Page 119 of 135

Table 61.2
 EORTC QLQ-C30 Scales: MMRM Analysis of Change from Baseline in Week 1-24 - Subgroup Analysis
 Subjects with sEPO Level at Baseline <200 U/L
 HRQoL Evaluable Population - EORTC QLQ-C30

	Luspatercept (N=132)			Epoetin Alfa (N=127)			Luspatercept vs. Epoetin Alfa		
	N (a)	Baseline mean (SD)	Change LS mean (SE) [b]	N (a)	Baseline mean (SD)	Change LS mean (SE) [b]	LS mean difference (95% CI) p-value (b)	Hedges'g (95% CI) (c)	Inter- -action (d)
DIARRHEA									
RACE									0.2221
WHITE	100	4.0 (11.87)	1.9 (1.16)	90	5.6 (14.35)	-0.2 (1.23)	2.09 (-1.25, 5.43) 0.2181	0.16 (-0.09, 0.41)	
NON-WHITE	17	7.8 (14.57)	2.0 (2.40)	18	5.6 (12.78)	4.6 (2.47)	-2.60 (-9.63, 4.43) 0.4564	-0.10 (-0.35, 0.16)	
BASELINE TRANSFUSION BURDEN									0.9725
< 4 UNITS	85	6.3 (14.08)	2.1 (1.40)	76	6.6 (15.41)	-0.2 (1.48)	2.32 (-1.71, 6.35) 0.2566	0.15 (-0.11, 0.40)	
> 4 UNITS	43	3.9 (16.60)	3.8 (1.66)	40	2.5 (8.89)	1.4 (1.77)	2.43 (-2.40, 7.26) 0.3191	0.13 (-0.12, 0.38)	

Cut-off date: 31-Mar-2023

(a) Number of subjects included in the model.

(b) MMRM based on assessments occurring on or before Study Day 171 at the dosing visits up to W25D1, with change from baseline treated as the dependent variable.

The baseline score, treatment, visit, the baseline*visit interaction, and the treatment*visit interaction are included as fixed effects. Visit is treated as a repeated effect using an UN covariance matrix, if possible, and CS otherwise. The LS means are overall estimates across all post-baseline visits included in the model.

(c) Calculated based on the LS mean difference and an approximate pooled SD derived from the SE of the LS mean difference.

(d) p-value for heterogeneity of the LS mean difference across subgroups calculated using the Cochran's Q test.

Program: ./primary/./pgm_code/./primary/rpt/pgm_code/rf-ef-hrq30mmchgw24subept200.sas

03APR2024:15:52:03

Protocol: ACE-536-MDS-002

Page 120 of 135

Table 61.2
 EORTC QLQ-C30 Scales: MMRM Analysis of Change from Baseline in Week 1-24 - Subgroup Analysis
 Subjects with sEPO Level at Baseline <200 U/L
 HRQoL Evaluable Population - EORTC QLQ-C30

	Luspatercept (N=132)			Epoetin Alfa (N=127)			Luspatercept vs. Epoetin Alfa		
	N (a)	Baseline mean (SD)	Change LS mean (SE) [b]	N (a)	Baseline mean (SD)	Change LS mean (SE) [b]	LS mean difference (95% CI) p-value (b)	Hedges'g (95% CI) (c)	Inter- action (d)
DIARRHEA									
RING SIDEROBLAST STATUS									
RS+	96	5.9 (16.04)	3.0 (1.22)	84	4.8 (12.82)	-0.2 (1.32)	3.23 (-0.31, 6.77) 0.0736	0.23 (-0.02, 0.48)	0.1473
RS-	32	4.2 (11.20)	0.3 (2.13)	31	6.5 (15.91)	2.1 (2.10)	-1.82 (-7.79, 4.16) 0.5448	-0.08 (-0.33, 0.17)	
BASELINE SERUM EPO <= 200 U/L	128	5.5 (14.95)	2.6 (1.08)	116	5.2 (13.62)	0.4 (1.14)	2.20 (-0.90, 5.29) 0.1628	0.18 (-0.07, 0.43)	N.D.

Cut-off date: 31-Mar-2023

(a) Number of subjects included in the model.

(b) MMRM based on assessments occurring on or before Study Day 171 at the dosing visits up to W25D1, with change from baseline treated as the dependent variable.

The baseline score, treatment, visit, the baseline*visit interaction, and the treatment*visit interaction are included as fixed effects. Visit is treated as a repeated effect using an UN covariance matrix, if possible, and CS otherwise. The LS means are overall estimates across all post-baseline visits included in the model.

(c) Calculated based on the LS mean difference and an approximate pooled SD derived from the SE of the LS mean difference.

(d) p-value for heterogeneity of the LS mean difference across subgroups calculated using the Cochran's Q test.

Program: ./primary/./pgm_code/./primary/rpt/pgm_code/rf-ef-hrq30mmrchgw24subept200.sas

03APR2024:15:52:03

Protocol: ACE-536-MDS-002

Page 121 of 135

Table 61.2
 EORTC QLQ-C30 Scales: MMRM Analysis of Change from Baseline in Week 1-24 - Subgroup Analysis
 Subjects with sEPO Level at Baseline <200 U/L
 HRQoL Evaluable Population - EORTC QLQ-C30

	Luspatercept (N=132)			Epoetin Alfa (N=127)			Luspatercept vs. Epoetin Alfa		
	N (a)	Baseline mean (SD)	Change LS mean (SE) [b]	N (a)	Baseline mean (SD)	Change LS mean (SE) [b]	LS mean difference (95% CI) p-value (b)	Hedges'g (95% CI) (c)	Inter- -action (d)
DIARRHEA									
MDS WHO CLASSIFICATION									0.1937
AT BASELINE									
MDS-MLD	33	4.0 (11.05)	0.6 (1.89)	29	5.7 (15.61)	1.3 (2.00)	-0.78 (-6.29, 4.72) 0.7770	-0.04 (-0.29, 0.21)	
MDS-RS-MLD	93	6.1 (16.26)	3.0 (1.26)	75	5.3 (13.47)	-0.5 (1.43)	3.57 (-0.20, 7.34) 0.0631	0.24 (-0.01, 0.49)	

Cut-off date: 31-Mar-2023

(a) Number of subjects included in the model.

(b) MMRM based on assessments occurring on or before Study Day 171 at the dosing visits up to W25D1, with change from baseline treated as the dependent variable.

The baseline score, treatment, visit, the baseline*visit interaction, and the treatment*visit interaction are included as fixed effects. Visit is treated as a repeated effect using an UN covariance matrix, if possible, and CS otherwise.

The LS means are overall estimates across all post-baseline visits included in the model.

(c) Calculated based on the LS mean difference and an approximate pooled SD derived from the SE of the LS mean difference.

(d) p-value for heterogeneity of the LS mean difference across subgroups calculated using the Cochran's Q test.

Program: /./primary/./pgm_code/./primary/rpt/pgm_code/rf-ef-hrq30mmrchgw24subepl200.sas

03APR2024:15:52:03

Protocol: ACE-536-MDS-002

Page 122 of 135

Table 61.2
 EORTC QLQ-C30 Scales: MMRM Analysis of Change from Baseline in Week 1-24 - Subgroup Analysis
 Subjects with sEPO Level at Baseline <200 U/L
 HRQoL Evaluable Population - EORTC QLQ-C30

	Luspatercept (N=132)			Epoetin Alfa (N=127)			Luspatercept vs. Epoetin Alfa		
	N (a)	Baseline mean (SD)	Change LS mean (SE) [b]	N (a)	Baseline mean (SD)	Change LS mean (SE) [b]	LS mean difference (95% CI) p-value (b)	Hedges'g (95% CI) (c)	Inter- -action (d)
DIARRHEA									
TIME SINCE INITIAL DIAGNOSIS AT BASELINE <= 1 YEARS	73	6.8 (17.53)	2.4 (1.49)	78	5.1 (13.24)	0.7 (1.43)	1.74 (-2.34, 5.83) 0.4002	0.11 (-0.14, 0.36)	0.4960
> 1 to 2 YEARS	14	4.8 (12.10)	N.E (N.E)	14	4.8 (12.10)	N.E (N.E)	N.E (N.E)	N.E (N.E)	
> 2 to 5 YEARS	24	2.8 (9.41)	2.7 (2.63)	14	7.1 (19.30)	0.1 (3.42)	2.53 (-6.29, 11.35) 0.5635	0.07 (-0.18, 0.33)	
> 5 YEARS	17	3.9 (11.07)	3.6 (2.34)	10	3.3 (10.54)	-3.5 (3.23)	7.04 (-1.17, 15.26) 0.0893	0.23 (-0.03, 0.48)	

Cut-off date: 31-Mar-2023

(a) Number of subjects included in the model.

(b) MMRM based on assessments occurring on or before Study Day 171 at the dosing visits up to W25D1, with change from baseline treated as the dependent variable.

The baseline score, treatment, visit, the baseline*visit interaction, and the treatment*visit interaction are included as fixed effects. Visit is treated as a repeated effect using an UN covariance matrix, if possible, and CS otherwise. The LS means are overall estimates across all post-baseline visits included in the model.

(c) Calculated based on the LS mean difference and an approximate pooled SD derived from the SE of the LS mean difference.

(d) p-value for heterogeneity of the LS mean difference across subgroups calculated using the Cochran's Q test.

Program: /./primary/./pgm_code/./primary/rpt/pgm_code/rf-ef-hrq30mmchgw24subept200.sas

03APR2024:15:52:03

Protocol: ACE-536-MDS-002

Page 123 of 135

Table 61.2
 EORTC QLQ-C30 Scales: MMRM Analysis of Change from Baseline in Week 1-24 - Subgroup Analysis
 Subjects with sEPO Level at Baseline <200 U/L
 HRQoL Evaluable Population - EORTC QLQ-C30

	Luspatercept (N=132)			Epoetin Alfa (N=127)			Luspatercept vs. Epoetin Alfa		
	N (a)	Baseline mean (SD)	Change LS mean (SE) [b]	N (a)	Baseline mean (SD)	Change LS mean (SE) [b]	LS mean difference (95% CI) p-value (b)	Hedges'g (95% CI) (c)	Inter- action (d)
DIARRHEA									
ECOG PERFORMANCE									N.D.
STATUS AT BASELINE									
0 or 1	126	5.6 (15.06)	2.6 (1.07)	103	4.9 (13.53)	0.3 (1.19)	2.28 (-0.89, 5.44) 0.1579	0.18 (-0.07, 0.43)	
2	2	0.0 (0.00)	N.E N.E	13	7.7 (14.62)	N.E N.E	N.E N.E	N.E N.E	
BASELINE IPSS-R RISK									0.3261
VERY LOW	11	3.0 (10.05)	N.E N.E	12	0.0 (0.00)	N.E N.E	N.E N.E	N.E N.E	
LOW	90	6.7 (16.72)	1.7 (1.32)	86	5.0 (14.02)	-0.2 (1.37)	1.90 (-1.87, 5.66) 0.3214	0.13 (-0.12, 0.38)	
INTERMEDIATE	25	2.7 (9.23)	4.6 (2.32)	16	10.4 (15.96)	-1.5 (2.99)	6.10 (-1.66, 13.86) 0.1199	0.20 (-0.05, 0.46)	

Cut-off date: 31-Mar-2023

(a) Number of subjects included in the model.

(b) MMRM based on assessments occurring on or before Study Day 171 at the dosing visits up to W25D1, with change from baseline treated as the dependent variable.

The baseline score, treatment, visit, the baseline*visit interaction, and the treatment*visit interaction are included as fixed effects. Visit is treated as a repeated effect using an UN covariance matrix, if possible, and CS otherwise. The LS means are overall estimates across all post-baseline visits included in the model.

(c) Calculated based on the LS mean difference and an approximate pooled SD derived from the SE of the LS mean difference.

(d) p-value for heterogeneity of the LS mean difference across subgroups calculated using the Cochran's Q test.

Program: ./primary/./pgm_code/./primary/rpt/pgm_code/rf-ef-hrq30mmchgw24subept200.sas

03APR2024:15:52:03

Protocol: ACE-536-MDS-002

Page 124 of 135

Table 61.2
 EORTC QLQ-C30 Scales: MMRM Analysis of Change from Baseline in Week 1-24 - Subgroup Analysis
 Subjects with sEPO Level at Baseline <200 U/L
 HRQoL Evaluable Population - EORTC QLQ-C30

	Luspatercept (N=132)			Epoetin Alfa (N=127)			Luspatercept vs. Epoetin Alfa		
	N (a)	Baseline mean (SD)	Change LS mean (SE) [b]	N (a)	Baseline mean (SD)	Change LS mean (SE) [b]	LS mean difference (95% CI) p-value (b)	Hedges'g (95% CI) (c)	Inter- -action (d)
DIARRHEA									
SF3B1									
MUTATED	85	6.3 (16.66)	2.7 (1.23)	67	4.0 (12.34)	-0.9 (1.41)	3.59 (-0.11, 7.30) 0.0572	0.24 (-0.01, 0.50)	0.5479
NON-MUTATED	42	4.0 (10.93)	2.4 (1.98)	44	6.1 (14.86)	0.8 (1.93)	1.58 (-3.92, 7.09) 0.5683	0.07 (-0.18, 0.32)	

Cut-off date: 31-Mar-2023

(a) Number of subjects included in the model.

(b) MMRM based on assessments occurring on or before Study Day 171 at the dosing visits up to W25D1, with change from baseline treated as the dependent variable.

The baseline score, treatment, visit, the baseline*visit interaction, and the treatment*visit interaction are included as fixed effects. Visit is treated as a repeated effect using an UN covariance matrix, if possible, and CS otherwise.

The LS means are overall estimates across all post-baseline visits included in the model.

(c) Calculated based on the LS mean difference and an approximate pooled SD derived from the SE of the LS mean difference.

(d) p-value for heterogeneity of the LS mean difference across subgroups calculated using the Cochran's Q test.

Program: ./primary/./pgm_code/./primary/rpt/pgm_code/rf-ef-hrq30mmchgw24subeptl200.sas

03APR2024:15:52:03

Protocol: ACE-536-MDS-002

Page 125 of 135

Table 61.2
 EORTC QLQ-C30 Scales: MMRM Analysis of Change from Baseline in Week 1-24 - Subgroup Analysis
 Subjects with sEPO Level at Baseline <200 U/L
 HRQoL Evaluable Population - EORTC QLQ-C30

	Luspatercept (N=132)			Epoetin Alfa (N=127)			Luspatercept vs. Epoetin Alfa		
	N (a)	Baseline mean (SD)	Change LS mean (SE) [b]	N (a)	Baseline mean (SD)	Change LS mean (SE) [b]	LS mean difference (95% CI) p-value (b)	Hedges'g (95% CI) (c)	Inter- action (d)
DIARRHEA									
BASELINE PLATELETS < 100 10 ⁹ /L	16	4.2 (11.39)	N.E N.E	13	7.7 (19.97)	N.E N.E	N.E N.E	N.E N.E	N.D.
100 to 450 10 ⁹ /L	109	5.8 (15.61)	2.8 (1.19)	95	5.3 (13.15)	0.2 (1.29)	2.62 (-0.84, 6.09) 0.1375	0.19 (-0.06, 0.44)	
> 450 10 ⁹ /L	3	0.0 (0.00)	N.E N.E	8	0.0 (0.00)	N.E N.E	N.E N.E	N.E N.E	

Cut-off date: 31-Mar-2023

(a) Number of subjects included in the model.

(b) MMRM based on assessments occurring on or before Study Day 171 at the dosing visits up to W25D1, with change from baseline treated as the dependent variable.

The baseline score, treatment, visit, the baseline*visit interaction, and the treatment*visit interaction are included as fixed effects. Visit is treated as a repeated effect using an UN covariance matrix, if possible, and CS otherwise.

The LS means are overall estimates across all post-baseline visits included in the model.

(c) Calculated based on the LS mean difference and an approximate pooled SD derived from the SE of the LS mean difference.

(d) p-value for heterogeneity of the LS mean difference across subgroups calculated using the Cochran's Q test.

Program: ./primary/./pgm_code/./primary/rpt/pgm_code/rf-ef-hrq30mmchgw24subeplt200.sas

03APR2024:15:52:03

Protocol: ACE-536-MDS-002

Page 126 of 135

Table 61.2
 EORTC QLQ-C30 Scales: MMRM Analysis of Change from Baseline in Week 1-24 - Subgroup Analysis
 Subjects with sEPO Level at Baseline <200 U/L
 HRQoL Evaluable Population - EORTC QLQ-C30

	Luspatercept (N=132)			Epoetin Alfa (N=127)			Luspatercept vs. Epoetin Alfa		
	N (a)	Baseline mean (SD)	Change LS mean (SE) [b]	N (a)	Baseline mean (SD)	Change LS mean (SE) [b]	LS mean difference (95% CI) p-value (b)	Hedges'g (95% CI) (c)	Inter- -action (d)
DIARRHEA									
REGION									0.4375
NORTH AMERICA	6	5.6 (13.61)	N.E N.E	5	6.7 (14.91)	N.E N.E	N.E N.E	N.E N.E	
EUROPE	80	6.2 (16.85)	2.3 (1.38)	70	3.8 (12.10)	-0.7 (1.48)	3.05 (-0.96, 7.06)	0.19 (-0.06, 0.44)	
ASIA	14	9.5 (15.63)	1.8 (2.70)	17	5.9 (13.10)	4.1 (2.59)	-2.29 (-9.99, 5.41)	-0.08 (-0.33, 0.17)	
REST OF WORLD	28	1.2 (6.30)	N.E N.E	24	8.3 (17.72)	N.E N.E	3.05 (-4.15, 10.25)	0.11 (-0.14, 0.36)	

Cut-off date: 31-Mar-2023

(a) Number of subjects included in the model.

(b) MMRM based on assessments occurring on or before Study Day 171 at the dosing visits up to W25D1, with change from baseline treated as the dependent variable.

The baseline score, treatment, visit, the baseline*visit interaction, and the treatment*visit interaction are included as fixed effects. Visit is treated as a repeated effect using an UN covariance matrix, if possible, and CS otherwise.

The LS means are overall estimates across all post-baseline visits included in the model.

(c) Calculated based on the LS mean difference and an approximate pooled SD derived from the SE of the LS mean difference.

(d) p-value for heterogeneity of the LS mean difference across subgroups calculated using the Cochran's Q test.

Program: /./primary/./pgm_code/./primary/rpt/pgm_code/ef-hrq30mmchgw24subepl200.sas

03APR2024:15:52:03

Protocol: ACE-536-MDS-002

Page 127 of 135

Table 61.2
 EORTC QLQ-C30 Scales: MMRM Analysis of Change from Baseline in Week 1-24 - Subgroup Analysis
 Subjects with sEPO Level at Baseline <200 U/L
 HRQoL Evaluable Population - EORTC QLQ-C30

	Luspatercept (N=132)			Epoetin Alfa (N=127)			Luspatercept vs. Epoetin Alfa		Inter- -action (d)
	N (a)	Baseline mean (SD)	Change LS mean (SE) [b]	N (a)	Baseline mean (SD)	Change LS mean (SE) [b]	LS mean difference (95% CI) p-value (b)	Hedges'g (95% CI) (c)	
FINANCIAL DIFFICULTIES									
AGE CATEGORIES (YEARS)									
<= 64	19	8.8 (15.08)	-4.1 (2.64)	15	13.3 (16.90)	-1.3 (2.89)	-2.83 (-10.9, 5.19) 0.4770	-0.09 (-0.34, 0.16)	0.9297
65-74	43	9.3 (16.79)	-2.9 (1.59)	34	11.8 (18.13)	0.4 (1.81)	-3.31 (-8.11, 1.50) 0.1742	-0.18 (-0.43, 0.08)	
>= 75	66	8.1 (17.60)	-2.1 (1.42)	67	9.0 (18.88)	0.0 (1.46)	-2.11 (-6.15, 1.92) 0.3014	-0.13 (-0.38, 0.12)	
GENDER									
MALE	75	8.9 (17.62)	-3.9 (1.14)	57	10.5 (19.06)	-0.5 (1.36)	-3.46 (-6.98, 0.05) 0.0533	-0.25 (-0.50, 0.00)	0.3772
FEMALE	53	8.2 (15.89)	-0.9 (1.71)	59	10.2 (17.78)	-0.0 (1.58)	-0.87 (-5.50, 3.75) 0.7091	-0.05 (-0.30, 0.20)	

Cut-off date: 31-Mar-2023

(a) Number of subjects included in the model.

(b) MMRM based on assessments occurring on or before Study Day 171 at the dosing visits up to W25D1, with change from baseline treated as the dependent variable.

The baseline score, treatment, visit, the baseline*visit interaction, and the treatment*visit interaction are included as fixed effects. Visit is treated as a repeated effect using an UN covariance matrix, if possible, and CS otherwise. The LS means are overall estimates across all post-baseline visits included in the model.

(c) Calculated based on the LS mean difference and an approximate pooled SD derived from the SE of the LS mean difference.

(d) p-value for heterogeneity of the LS mean difference across subgroups calculated using the Cochran's Q test.

Program: ./primary/./pgm_code/./primary/rpt/pgm_code/rf-ef-hrq30mmchgw24subeptl200.sas

03APR2024:15:52:03

Protocol: ACE-536-MDS-002

Page 128 of 135

Table 61.2
 EORTC QLQ-C30 Scales: MMRM Analysis of Change from Baseline in Week 1-24 - Subgroup Analysis
 Subjects with sEPO Level at Baseline <200 U/L
 HRQoL Evaluable Population - EORTC QLQ-C30

	Luspatercept (N=132)			Epoetin Alfa (N=127)			Luspatercept vs. Epoetin Alfa		Inter- -action (d)
	N (a)	Baseline mean (SD)	Change LS mean (SE) [b]	N (a)	Baseline mean (SD)	Change LS mean (SE) [b]	LS mean difference (95% CI) p-value (b)	Hedges'g (95% CI) (c)	
FINANCIAL DIFFICULTIES									
RACE									0.4066
WHITE	100	8.3 (15.98)	-2.8 (1.14)	90	11.1 (19.35)	-0.9 (1.19)	-1.92 (-5.17, 1.33) 0.2446	-0.15 (-0.40, 0.10)	
NON-WHITE	17	9.8 (19.60)	-1.2 (2.05)	18	7.4 (14.26)	3.6 (2.14)	-4.74 (-10.8, 1.31) 0.1204	-0.20 (-0.46, 0.05)	
BASELINE TRANSFUSION BURDEN									0.0087
< 4 UNITS	85	10.2 (18.56)	-1.6 (1.24)	76	10.5 (17.39)	-1.5 (1.30)	-0.08 (-3.63, 3.46) 0.9626	-0.01 (-0.26, 0.25)	
> 4 UNITS	43	5.4 (12.45)	-4.9 (1.60)	40	10.0 (20.25)	3.1 (1.77)	-7.94 (-12.7,-3.17) 0.0014	-0.42 (-0.68,-0.17)	

Cut-off date: 31-Mar-2023

(a) Number of subjects included in the model.

(b) MMRM based on assessments occurring on or before Study Day 171 at the dosing visits up to W25D1, with change from baseline treated as the dependent variable.

The baseline score, treatment, visit, the baseline*visit interaction, and the treatment*visit interaction are included as fixed effects. Visit is treated as a repeated effect using an UN covariance matrix, if possible, and CS otherwise. The LS means are overall estimates across all post-baseline visits included in the model.

(c) Calculated based on the LS mean difference and an approximate pooled SD derived from the SE of the LS mean difference.

(d) p-value for heterogeneity of the LS mean difference across subgroups calculated using the Cochran's Q test.

Program: ./primary/./pgm_code/./primary/rpt/pgm_code/rf-ef-hrq30mmchgw24subept200.sas

03APR2024:15:52:03

Protocol: ACE-536-MDS-002

Page 129 of 135

Table 61.2
 EORTC QLQ-C30 Scales: MMRM Analysis of Change from Baseline in Week 1-24 - Subgroup Analysis
 Subjects with sEPO Level at Baseline <200 U/L
 HRQoL Evaluable Population - EORTC QLQ-C30

	Luspatercept (N=132)			Epoetin Alfa (N=127)			Luspatercept vs. Epoetin Alfa		
	N (a)	Baseline mean (SD)	Change LS mean (SE) [b]	N (a)	Baseline mean (SD)	Change LS mean (SE) [b]	LS mean difference (95% CI) p-value (b)	Hedges'g (95% CI) (c)	Inter- -action (d)
FINANCIAL DIFFICULTIES									
RING SIDEROBLAST STATUS									
RS+	96	9.7 (17.38)	-2.9 (1.09)	84	9.1 (17.43)	-0.5 (1.19)	-2.45 (-5.63, 0.73) 0.1306	-0.19 (-0.45, 0.06)	0.6677
RS-	32	5.2 (14.93)	-0.5 (2.30)	31	12.9 (20.51)	0.4 (2.30)	-0.87 (-7.50, 5.76) 0.7948	-0.03 (-0.28, 0.22)	
BASELINE SERUM EPO									
<= 200 U/L	128	8.6 (16.86)	-2.5 (0.99)	116	10.3 (18.34)	-0.2 (1.06)	-2.33 (-5.18, 0.52) 0.1092	-0.21 (-0.46, 0.05)	N.D.

Cut-off date: 31-Mar-2023

(a) Number of subjects included in the model.

(b) MMRM based on assessments occurring on or before Study Day 171 at the dosing visits up to W25D1, with change from baseline treated as the dependent variable.

The baseline score, treatment, visit, the baseline*visit interaction, and the treatment*visit interaction are included as fixed effects. Visit is treated as a repeated effect using an UN covariance matrix, if possible, and CS otherwise. The LS means are overall estimates across all post-baseline visits included in the model.

(c) Calculated based on the LS mean difference and an approximate pooled SD derived from the SE of the LS mean difference.

(d) p-value for heterogeneity of the LS mean difference across subgroups calculated using the Cochran's Q test.

Program: ./primary/./pgm_code/./primary/rpt/pgm_code/rf-ef-hrq30mmrchgw24subept200.sas

03APR2024:15:52:03

Protocol: ACE-536-MDS-002

Page 130 of 135

Table 61.2
 EORTC QLQ-C30 Scales: MMRM Analysis of Change from Baseline in Week 1-24 - Subgroup Analysis
 Subjects with sEPO Level at Baseline <200 U/L
 HRQoL Evaluable Population - EORTC QLQ-C30

	Luspatercept (N=132)			Epoetin Alfa (N=127)			Luspatercept vs. Epoetin Alfa		
	N (a)	Baseline mean (SD)	Change LS mean (SE) [b]	N (a)	Baseline mean (SD)	Change LS mean (SE) [b]	LS mean difference (95% CI) p-value (b)	Hedges'g (95% CI) (c)	Inter- action (d)
FINANCIAL DIFFICULTIES MDS WHO CLASSIFICATION AT BASELINE									0.6197
MDS-MLD	33	5.1 (14.72)	1.2 (2.31)	29	10.3 (18.05)	1.3 (2.46)	-0.19 (-7.03, 6.65) 0.9558	-0.01 (-0.26, 0.24)	
MDS-RS-MLD	93	10.0 (17.57)	-2.9 (1.07)	75	8.4 (16.52)	-0.8 (1.21)	-2.07 (-5.26, 1.13) 0.2031	-0.16 (-0.41, 0.09)	

Cut-off date: 31-Mar-2023

(a) Number of subjects included in the model.

(b) MMRM based on assessments occurring on or before Study Day 171 at the dosing visits up to W25D1, with change from baseline treated as the dependent variable.

The baseline score, treatment, visit, the baseline*visit interaction, and the treatment*visit interaction are included as fixed effects. Visit is treated as a repeated effect using an UN covariance matrix, if possible, and CS otherwise.

The LS means are overall estimates across all post-baseline visits included in the model.

(c) Calculated based on the LS mean difference and an approximate pooled SD derived from the SE of the LS mean difference.

(d) p-value for heterogeneity of the LS mean difference across subgroups calculated using the Cochran's Q test.

Program: /./primary/./pgm_code/./primary/rpt/pgm_code/ef-hrq30mmchgw24subept200.sas

03APR2024:15:52:03

Protocol: ACE-536-MDS-002

Page 131 of 135

Table 61.2
 EORTC QLQ-C30 Scales: MMRM Analysis of Change from Baseline in Week 1-24 - Subgroup Analysis
 Subjects with sEPO Level at Baseline <200 U/L
 HRQoL Evaluable Population - EORTC QLQ-C30

	Luspatercept (N=132)			Epoetin Alfa (N=127)			Luspatercept vs. Epoetin Alfa		
	N (a)	Baseline mean (SD)	Change LS mean (SE) [b]	N (a)	Baseline mean (SD)	Change LS mean (SE) [b]	LS mean difference (95% CI) p-value (b)	Hedges'g (95% CI) (c)	Inter- action (d)
FINANCIAL DIFFICULTIES TIME SINCE INITIAL DIAGNOSIS AT BASELINE									0.9042
<= 1 YEARS	73	7.8 (17.14)	-1.3 (1.32)	78	12.0 (19.35)	0.6 (1.30)	-1.92 (-5.59, 1.75) 0.3035	-0.13 (-0.38, 0.12)	
> 1 to 2 YEARS	14	9.5 (15.63)	-6.2 (2.07)	14	7.1 (14.19)	-5.1 (2.09)	-1.08 (-7.13, 4.97) 0.7166	-0.05 (-0.30, 0.20)	
> 2 to 5 YEARS	24	11.1 (18.82)	-4.9 (2.07)	14	9.5 (20.37)	-2.4 (2.64)	-2.56 (-9.37, 4.25) 0.4508	-0.10 (-0.35, 0.15)	
> 5 YEARS	17	7.8 (14.57)	-1.1 (2.66)	10	3.3 (10.54)	4.1 (3.87)	-5.17 (-15.0, 4.64) 0.2877	-0.14 (-0.39, 0.11)	

Cut-off date: 31-Mar-2023

(a) Number of subjects included in the model.

(b) MMRM based on assessments occurring on or before Study Day 171 at the dosing visits up to W25D1, with change from baseline treated as the dependent variable.

The baseline score, treatment, visit, the baseline*visit interaction, and the treatment*visit interaction are included as fixed effects. Visit is treated as a repeated effect using an UN covariance matrix, if possible, and CS otherwise. The LS means are overall estimates across all post-baseline visits included in the model.

(c) Calculated based on the LS mean difference and an approximate pooled SD derived from the SE of the LS mean difference.

(d) p-value for heterogeneity of the LS mean difference across subgroups calculated using the Cochran's Q test.

Program: ./primary/./pgm_code/./primary/rpt/pgm_code/rf-ef-hrq30mmchgw24subept200.sas

03APR2024:15:52:03

Protocol: ACE-536-MDS-002

Page 132 of 135

Table 61.2
 EORTC QLQ-C30 Scales: MMRM Analysis of Change from Baseline in Week 1-24 - Subgroup Analysis
 Subjects with sEPO Level at Baseline <200 U/L
 HRQoL Evaluable Population - EORTC QLQ-C30

	Luspatercept (N=132)			Epoetin Alfa (N=127)			Luspatercept vs. Epoetin Alfa		
	N (a)	Baseline mean (SD)	Change LS mean (SE) [b]	N (a)	Baseline mean (SD)	Change LS mean (SE) [b]	LS mean difference (95% CI) p-value (b)	Hedges'g (95% CI) (c)	Inter- -action (d)
FINANCIAL DIFFICULTIES ECOG PERFORMANCE STATUS AT BASELINE 0 or 1	126	8.5 (16.83)	-2.5 (0.99)	103	10.0 (17.98)	-0.4 (1.10)	-2.14 (-5.07, 0.78) 0.1502	-0.18 (-0.44, 0.07)	N.D.
2	2	16.7 (23.57)	N.E N.E	13	12.8 (21.68)	N.E N.E	N.E N.E	N.E N.E	0.0239
BASELINE IPSS-R RISK VERY LOW	11	6.1 (13.48)	N.E N.E	12	0.0 (0.00)	N.E N.E	N.E N.E	N.E N.E	
LOW	90	9.3 (17.33)	-2.8 (1.21)	86	11.2 (19.54)	-2.2 (1.26)	-0.64 (-4.09, 2.80) 0.7124	-0.05 (-0.30, 0.20)	
INTERMEDIATE	25	8.0 (17.43)	-1.8 (2.21)	16	12.5 (16.67)	8.0 (2.90)	-9.80 (-17.2, -2.40) 0.0108	-0.34 (-0.60, -0.09)	

Cut-off date: 31-Mar-2023

(a) Number of subjects included in the model.

(b) MMRM based on assessments occurring on or before Study Day 171 at the dosing visits up to W25D1, with change from baseline treated as the dependent variable.

The baseline score, treatment, visit, the baseline*visit interaction, and the treatment*visit interaction are included as fixed effects. Visit is treated as a repeated effect using an UN covariance matrix, if possible, and CS otherwise. The LS means are overall estimates across all post-baseline visits included in the model.

(c) Calculated based on the LS mean difference and an approximate pooled SD derived from the SE of the LS mean difference.

(d) p-value for heterogeneity of the LS mean difference across subgroups calculated using the Cochran's Q test.

Program: ./primary/./pgm_code/./primary/rpt/pgm_code/rf-ef-hrq30mmchgw24subept200.sas

03APR2024:15:52:03

Protocol: ACE-536-MDS-002

Page 133 of 135

Table 61.2
 EORTC QLQ-C30 Scales: MMRM Analysis of Change from Baseline in Week 1-24 - Subgroup Analysis
 Subjects with sEPO Level at Baseline <200 U/L
 HRQoL Evaluable Population - EORTC QLQ-C30

	Luspatercept (N=132)			Epoetin Alfa (N=127)			Luspatercept vs. Epoetin Alfa		
	N (a)	Baseline mean (SD)	Change LS mean (SE) [b]	N (a)	Baseline mean (SD)	Change LS mean (SE) [b]	LS mean difference (95% CI) p-value (b)	Hedges'g (95% CI) (c)	Inter- action (d)
FINANCIAL DIFFICULTIES									
SF36I									0.7602
MUTATED	85	10.2 (17.83)	-3.0 (1.06)	67	7.5 (16.23)	-1.6 (1.21)	-1.39 (-4.58, 1.80) 0.3922	-0.11 (-0.36, 0.14)	
NON-MUTATED	42	5.6 (14.57)	-0.9 (1.67)	44	12.9 (19.31)	1.4 (1.69)	-2.27 (-7.08, 2.53) 0.3496	-0.12 (-0.37, 0.13)	

Cut-off date: 31-Mar-2023

(a) Number of subjects included in the model.

(b) MMRM based on assessments occurring on or before Study Day 171 at the dosing visits up to W25D1, with change from baseline treated as the dependent variable.

The baseline score, treatment, visit, the baseline*visit interaction, and the treatment*visit interaction are included as fixed effects. Visit is treated as a repeated effect using an UN covariance matrix, if possible, and CS otherwise.

The LS means are overall estimates across all post-baseline visits included in the model.

(c) Calculated based on the LS mean difference and an approximate pooled SD derived from the SE of the LS mean difference.

(d) p-value for heterogeneity of the LS mean difference across subgroups calculated using the Cochran's Q test.

Program: ./primary/./pgm_code/./primary/rpt/pgm_code/ef-hrq30mmchgw24subept200.sas

03APR2024:15:52:03

Protocol: ACE-536-MDS-002

Page 134 of 135

Table 61.2
 EORTC QLQ-C30 Scales: MMRM Analysis of Change from Baseline in Week 1-24 - Subgroup Analysis
 Subjects with sEPO Level at Baseline <200 U/L
 HRQoL Evaluable Population - EORTC QLQ-C30

	Luspatercept (N=132)			Epoetin Alfa (N=127)			Luspatercept vs. Epoetin Alfa		
	N (a)	Baseline mean (SD)	Change LS mean (SE) [b]	N (a)	Baseline mean (SD)	Change LS mean (SE) [b]	LS mean difference (95% CI) p-value (b)	Hedges'g (95% CI) (c)	Inter- -action (d)
FINANCIAL DIFFICULTIES									
BASELINE PLATELETS									N.D.
< 100 10 ⁹ /L	16	10.4 (20.07)	N.E N.E	13	20.5 (16.88)	N.E N.E	N.E N.E	N.E N.E	
100 to 450 10 ⁹ /L	109	8.6 (16.61)	-1.7 (1.07)	95	8.8 (18.33)	-0.5 (1.16)	-1.16 (-4.28, 1.95) 0.4628	-0.09 (-0.35, 0.16)	
> 450 10 ⁹ /L	3	0.0 (0.00)	N.E N.E	8	12.5 (17.25)	N.E N.E	N.E N.E	N.E N.E	

Cut-off date: 31-Mar-2023

(a) Number of subjects included in the model.

(b) MMRM based on assessments occurring on or before Study Day 171 at the dosing visits up to W25D1, with change from baseline treated as the dependent variable.

The baseline score, treatment, visit, the baseline*visit interaction, and the treatment*visit interaction are included as fixed effects. Visit is treated as a repeated effect using an UN covariance matrix, if possible, and CS otherwise.

The LS means are overall estimates across all post-baseline visits included in the model.

(c) Calculated based on the LS mean difference and an approximate pooled SD derived from the SE of the LS mean difference.

(d) p-value for heterogeneity of the LS mean difference across subgroups calculated using the Cochran's Q test.

Program: ./primary/./pgm_code/./primary/rpt/pgm_code/rf-ef-hrq30mmchgw24subeplt200.sas

03APR2024:15:52:03

Protocol: ACE-536-MDS-002

Page 135 of 135

Table 61.2
 EORTC QLQ-C30 Scales: MMRM Analysis of Change from Baseline in Week 1-24 - Subgroup Analysis
 Subjects with sEPO Level at Baseline <200 U/L
 HRQoL Evaluable Population - EORTC QLQ-C30

	Luspatercept (N=132)			Epoetin Alfa (N=127)			Luspatercept vs. Epoetin Alfa		
	N (a)	Baseline mean (SD)	Change LS mean (SE) [b]	N (a)	Baseline mean (SD)	Change LS mean (SE) [b]	LS mean difference (95% CI) p-value (b)	Hedges'g (95% CI) (c)	Inter- -action (d)
FINANCIAL DIFFICULTIES									
REGION									0.0058
NORTH AMERICA	6	5.6 (13.61)	N.E N.E	5	26.7 (14.91)	N.E N.E	N.E N.E	N.E N.E	
EUROPE	80	8.8 (17.38)	-2.0 (1.18)	70	9.5 (18.94)	-3.5 (1.25)	1.47 (-1.93, 4.86) 0.3954	0.11 (-0.14, 0.36)	
ASIA	14	9.5 (20.37)	-2.5 (2.09)	17	7.8 (14.57)	3.6 (2.07)	-6.11 (-12.2,-0.08) 0.0474	-0.27 (-0.52,-0.01)	
REST OF WORLD	28	8.3 (14.70)	-3.6 (2.26)	24	11.1 (18.82)	5.2 (2.38)	-8.79 (-15.4,-2.20) 0.0100	-0.34 (-0.60,-0.09)	

Cut-off date: 31-Mar-2023

(a) Number of subjects included in the model.

(b) MMRM based on assessments occurring on or before Study Day 171 at the dosing visits up to W25D1, with change from baseline treated as the dependent variable.

The baseline score, treatment, visit, the baseline*visit interaction, and the treatment*visit interaction are included as fixed effects. Visit is treated as a repeated effect using an UN covariance matrix, if possible, and CS otherwise.

The LS means are overall estimates across all post-baseline visits included in the model.

(c) Calculated based on the LS mean difference and an approximate pooled SD derived from the SE of the LS mean difference.

(d) p-value for heterogeneity of the LS mean difference across subgroups calculated using the Cochran's Q test.

Program: ./primary/./pgm_code/./primary/rpt/pgm_code/rf-ef-hrq30mmchgw24subept200.sas

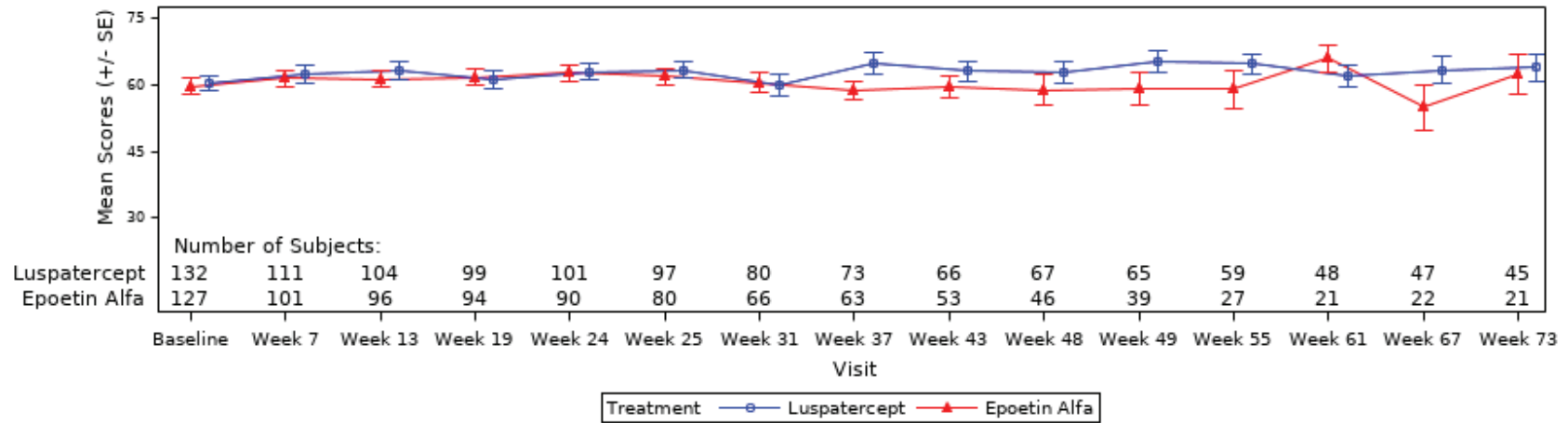
03APR2024:15:52:03

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Protocol: ACE-536-MDS-002

Page 1 of 30

Figure 10.2:
Line Plot of Mean PRO Scores Over Time - EORTC QLQ-C30 - Subjects with sEPO Level at Baseline <200 U/L - HRQoL
Evaluable Population - EORTC QLQ-C30
Global Health Status/HRQoL



Cut-off date: 31-Mar-2023

Standardized scores are presented. SE = Standard error.

This display includes all post-baseline visits with scheduled EORTC QLQ-C30 collection and at least 5 subjects with a non-missing score in one of the treatment arms.

Program Source: /opt/zfs001/prd/bms214671/stats/market/prog/figures

Program Name: rg-ef-pro-ebr1705.sas

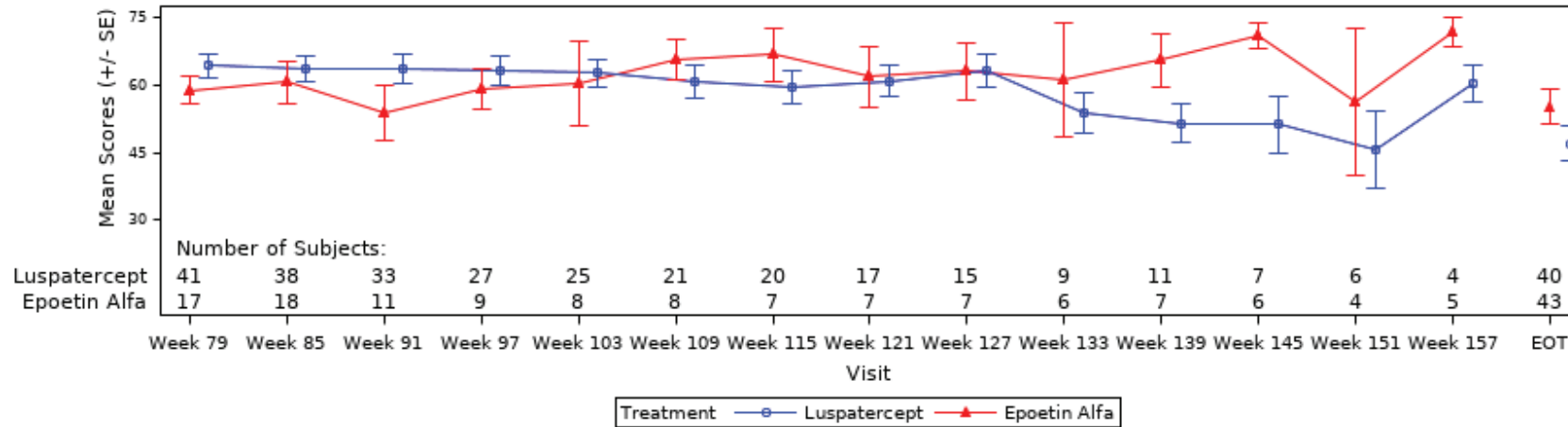
06DEC2023:10:40:55

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Protocol: ACE-536-MDS-002

Page 2 of 30

Figure 10.2:
Line Plot of Mean PRO Scores Over Time - EORTC QLQ-C30 - Subjects with sEPO Level at Baseline <200 U/L - HRQoL Evaluatable Population - EORTC QLQ-C30 Global Health Status/HRQoL



Cut-off date: 31-Mar-2023

Standardized scores are presented. SE = Standard error.

This display includes all post-baseline visits with scheduled EORTC QLQ-C30 collection and at least 5 subjects with a non-missing score in one of the treatment arms.

Program Source: /opt/zfs001/prd/bms214671/stats/market/prog/figures

Program Name: rg-ef-pro-ebr1705.sas

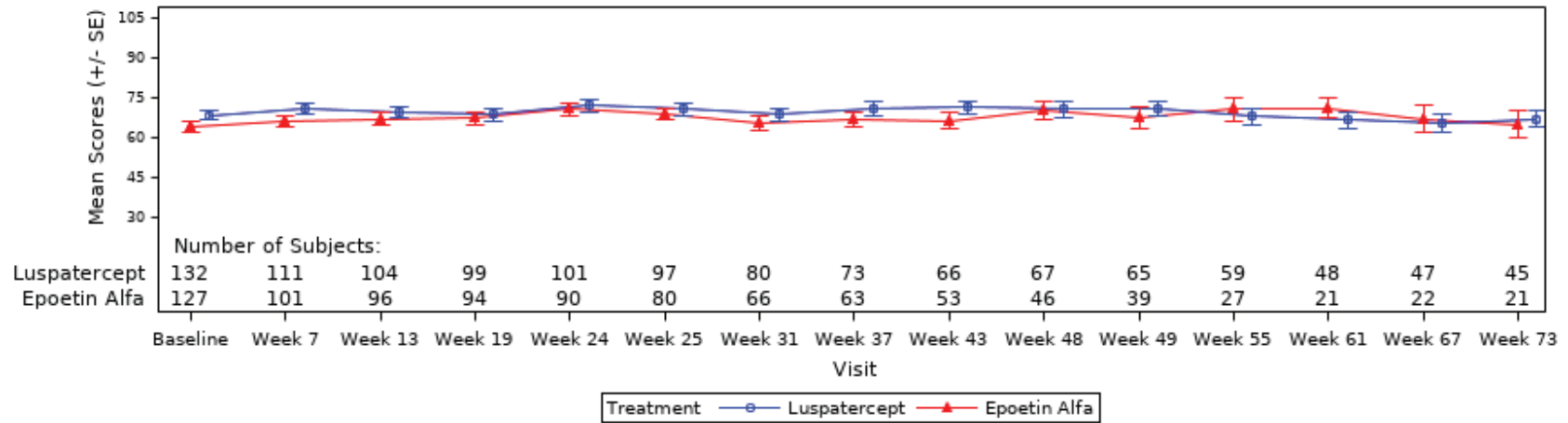
06DEC2023:10:40:55

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Protocol: ACE-536-MDS-002

Page 3 of 30

Figure 10.2:
Line Plot of Mean PRO Scores Over Time - EORTC QLQ-C30 - Subjects with sEPO Level at Baseline <200 U/L - HRQoL Evaluable Population - EORTC QLQ-C30 Physical Functioning



Cut-off date: 31-Mar-2023

Standardized scores are presented. SE = Standard error.

This display includes all post-baseline visits with scheduled EORTC QLQ-C30 collection and at least 5 subjects with a non-missing score in one of the treatment arms.

Program Source: /opt/zfs001/prd/bms214671/stats/market/prog/figures

Program Name: rg-ef-pro-ebr1705.sas

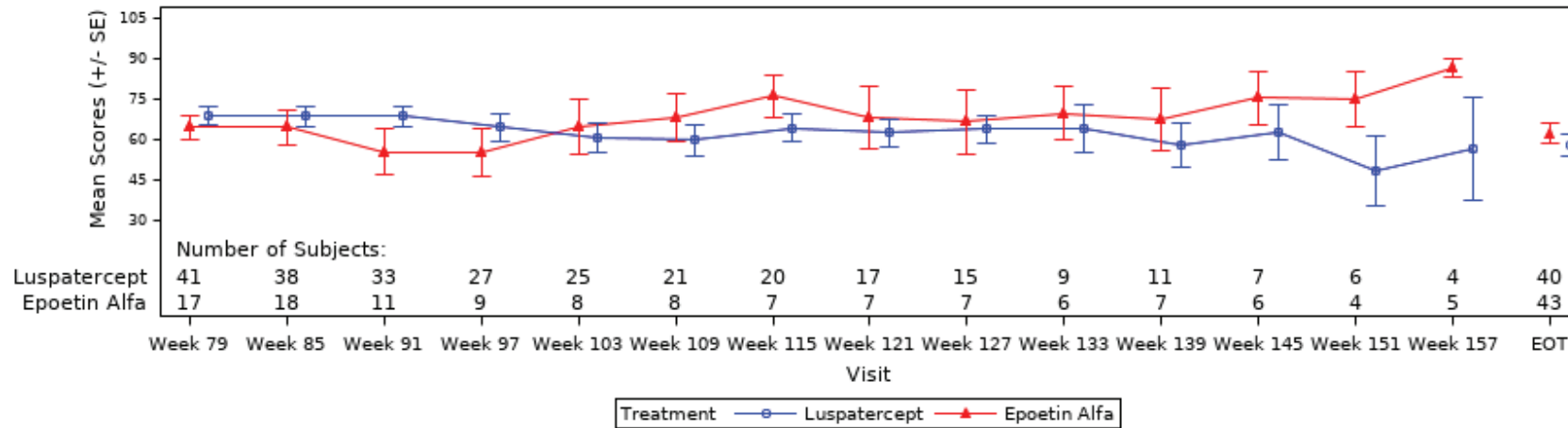
06DEC2023:10:40:55

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Protocol: ACE-536-MDS-002

Page 4 of 30

Figure 10.2:
Line Plot of Mean PRO Scores Over Time - EORTC QLQ-C30 - Subjects with sEPO Level at Baseline <200 U/L - HRQoL Evaluable Population - EORTC QLQ-C30 Physical Functioning



Cut-off date: 31-Mar-2023

Standardized scores are presented. SE = Standard error.

This display includes all post-baseline visits with scheduled EORTC QLQ-C30 collection and at least 5 subjects with a non-missing score in one of the treatment arms.

Program Source: /opt/zfs001/prd/bms214671/stats/market/prog/figures

Program Name: rg-ef-pro-ebr1705.sas

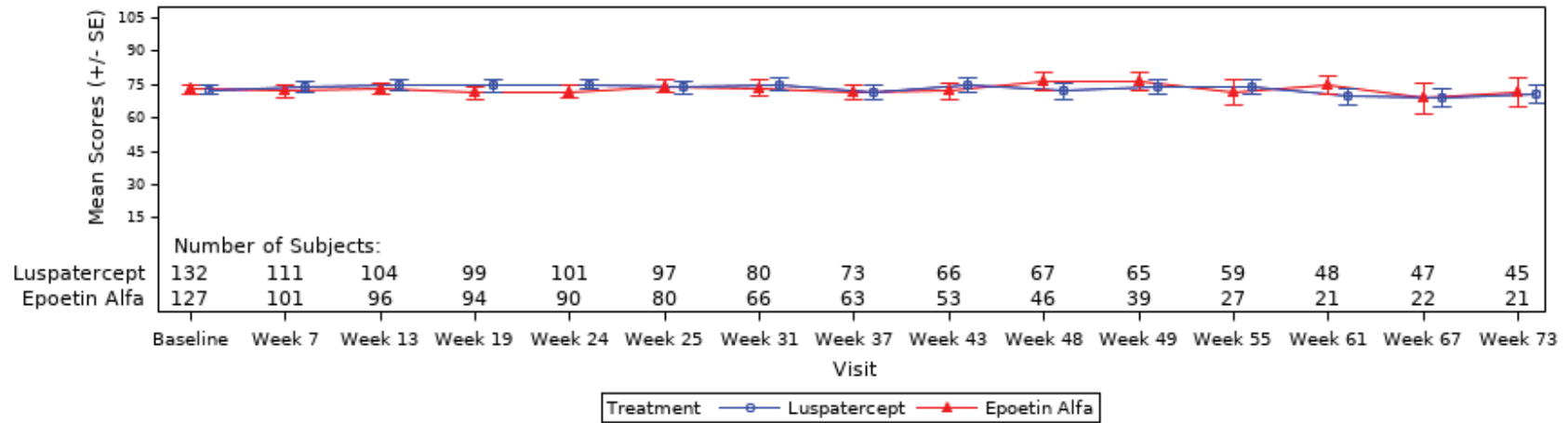
06DEC2023:10:40:55

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Protocol: ACE-536-MDS-002

Page 5 of 30

Figure 10.2:
Line Plot of Mean PRO Scores Over Time - EORTC QLQ-C30 - Subjects with sEPO Level at Baseline <200 U/L - HRQoL Evaluable Population - EORTC QLQ-C30 Role Functioning



Cut-off date: 31-Mar-2023

Standardized scores are presented. SE = Standard error.

This display includes all post-baseline visits with scheduled EORTC QLQ-C30 collection and at least 5 subjects with a non-missing score in one of the treatment arms.

Program Source: /opt/zfs001/prd/bms214671/stats/market/prog/figures

Program Name: rg-ef-pro-ebr1705.sas

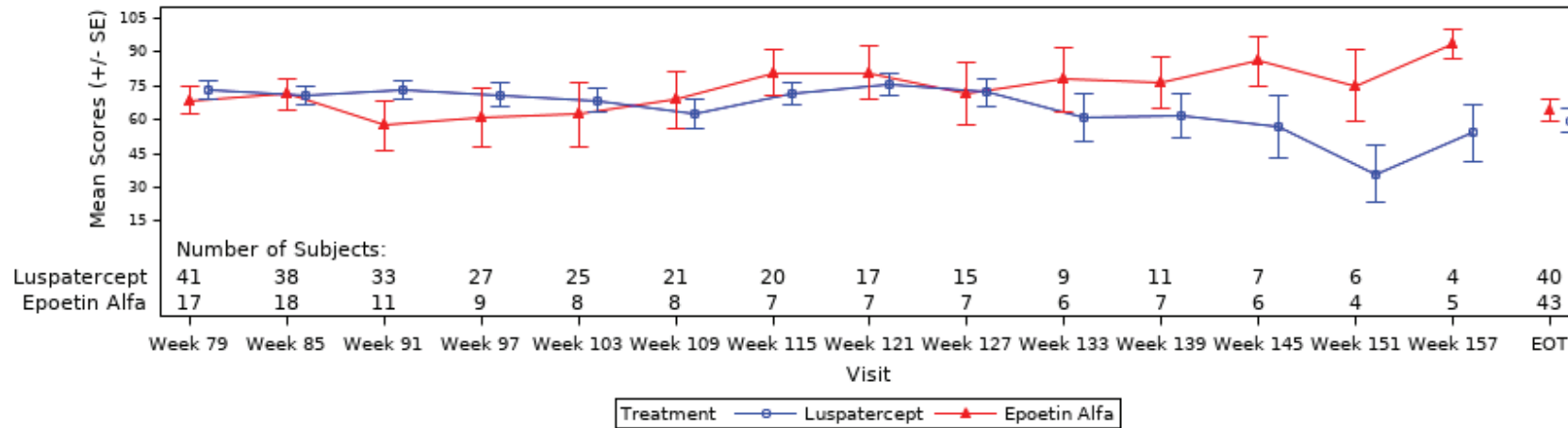
06DEC2023:10:40:55

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Protocol: ACE-536-MDS-002

Page 6 of 30

Figure 10.2:
Line Plot of Mean PRO Scores Over Time - EORTC QLQ-C30 - Subjects with sEPO Level at Baseline <200 U/L - HRQoL Evaluable Population - EORTC QLQ-C30 Role Functioning



Cut-off date: 31-Mar-2023

Standardized scores are presented. SE = Standard error.

This display includes all post-baseline visits with scheduled EORTC QLQ-C30 collection and at least 5 subjects with a non-missing score in one of the treatment arms.

Program Source: /opt/zfs001/prd/bms214671/stats/market/prog/figures

Program Name: rg-ef-pro-ebr1705.sas

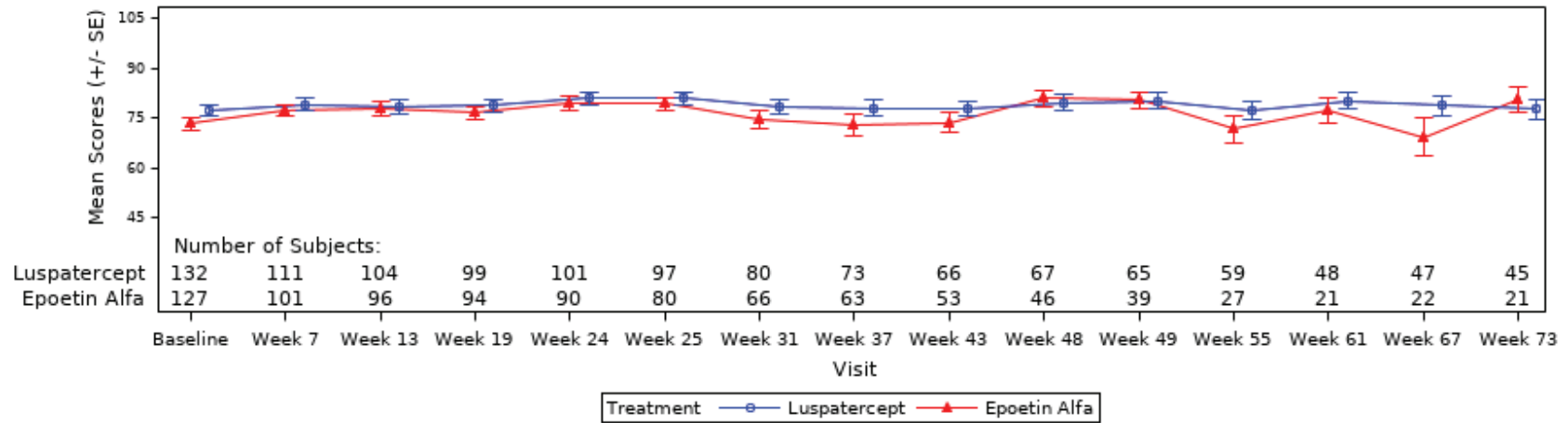
06DEC2023:10:40:55

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Protocol: ACE-536-MDS-002

Page 7 of 30

Figure 10.2:
Line Plot of Mean PRO Scores Over Time - EORTC QLQ-C30 - Subjects with sEPO Level at Baseline <200 U/L - HRQoL Evaluable Population - EORTC QLQ-C30 Emotional Functioning



Cut-off date: 31-Mar-2023

Standardized scores are presented. SE = Standard error.

This display includes all post-baseline visits with scheduled EORTC QLQ-C30 collection and at least 5 subjects with a non-missing score in one of the treatment arms.

Program Source: /opt/zfs001/prd/bms214671/stats/market/prog/figures

Program Name: rg-ef-pro-ebr1705.sas

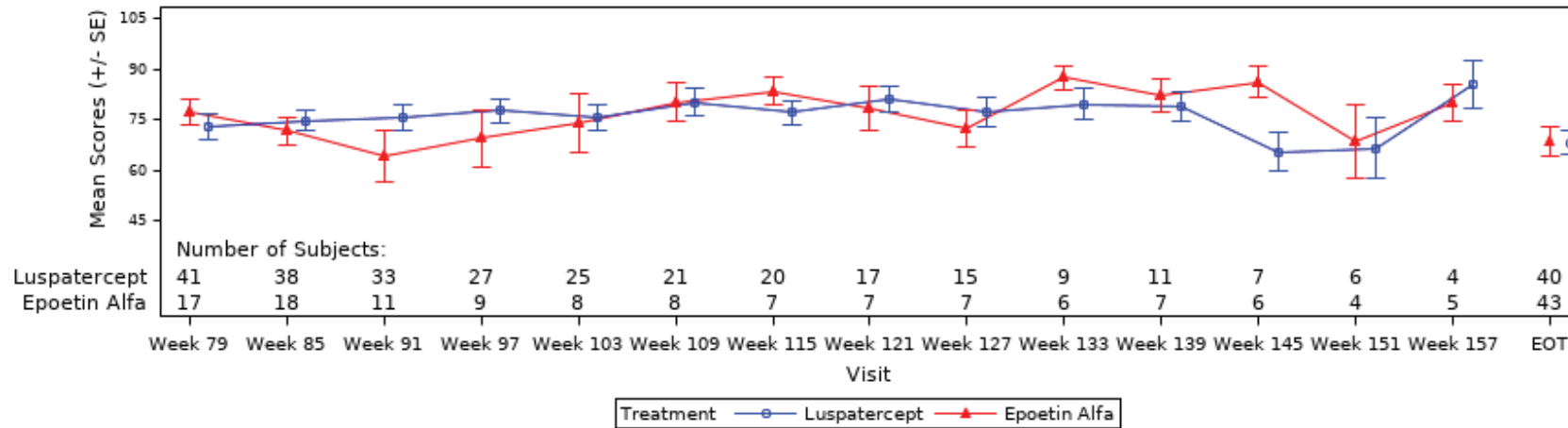
06DEC2023:10:40:55

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Protocol: ACE-536-MDS-002

Page 8 of 30

Figure 10.2:
Line Plot of Mean PRO Scores Over Time - EORTC QLQ-C30 - Subjects with sEPO Level at Baseline <200 U/L - HRQoL Evaluable Population - EORTC QLQ-C30 Emotional Functioning



Cut-off date: 31-Mar-2023

Standardized scores are presented. SE = Standard error.

This display includes all post-baseline visits with scheduled EORTC QLQ-C30 collection and at least 5 subjects with a non-missing score in one of the treatment arms.

Program Source: /opt/zfs001/prd/bms214671/stats/market/prog/figures

Program Name: rg-ef-pro-ebr1705.sas

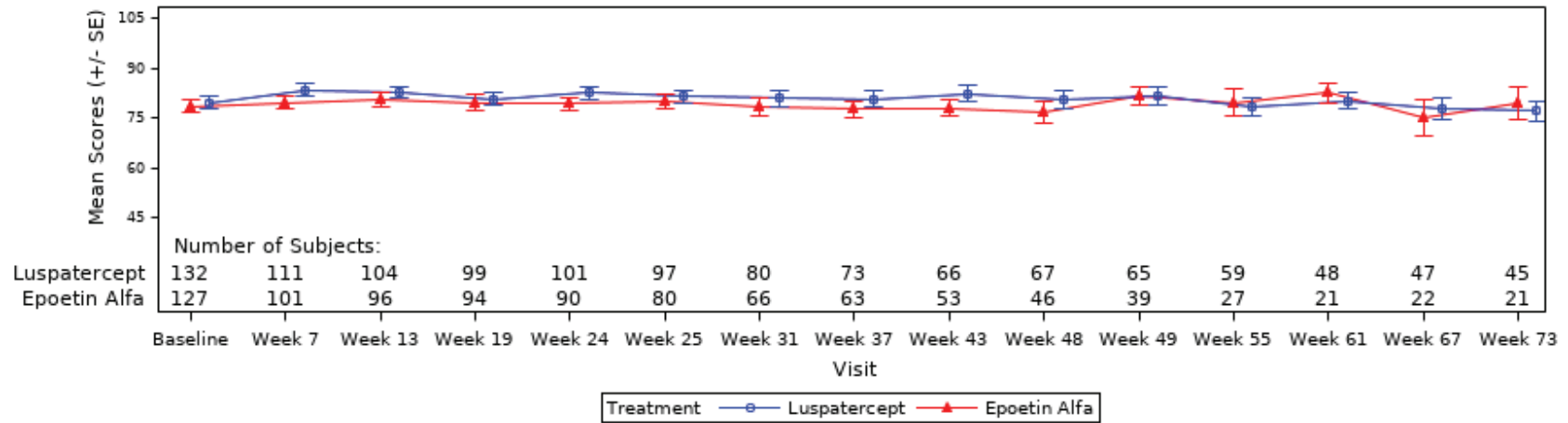
06DEC2023:10:40:55

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Protocol: ACE-536-MDS-002

Page 9 of 30

Figure 10.2:
Line Plot of Mean PRO Scores Over Time - EORTC QLQ-C30 - Subjects with sEPO Level at Baseline <200 U/L - HRQoL Evaluable Population - EORTC QLQ-C30 Cognitive Functioning



Cut-off date: 31-Mar-2023

Standardized scores are presented. SE = Standard error.

This display includes all post-baseline visits with scheduled EORTC QLQ-C30 collection and at least 5 subjects with a non-missing score in one of the treatment arms.

Program Source: /opt/zfs001/prd/bms214671/stats/market/prog/figures

Program Name: rg-ef-pro-ebr1705.sas

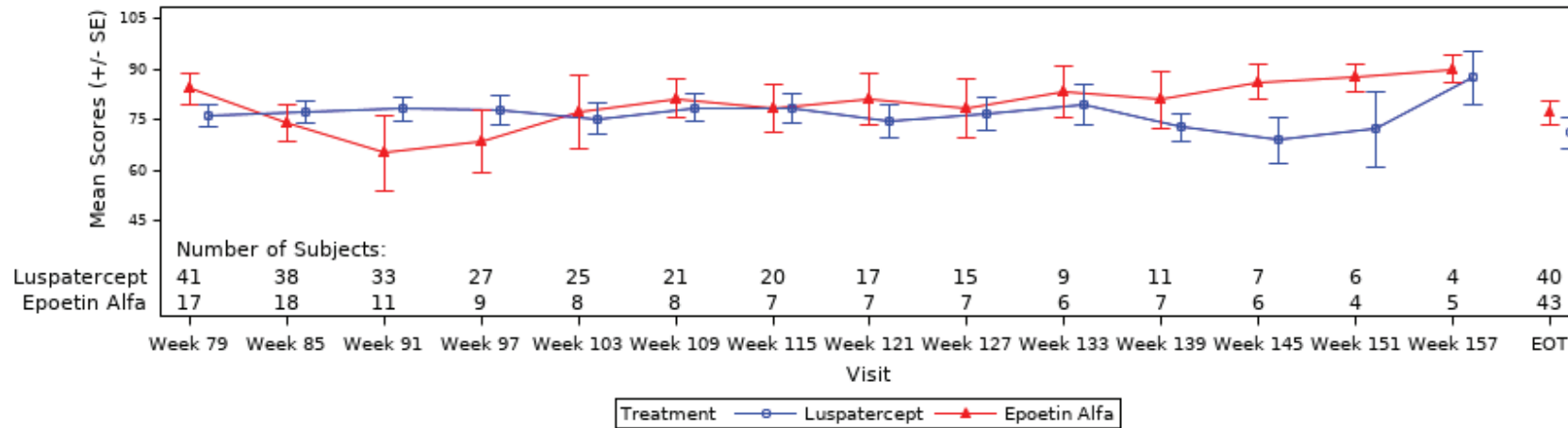
06DEC2023:10:40:55

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Protocol: ACE-536-MDS-002

Page 10 of 30

Figure 10.2:
Line Plot of Mean PRO Scores Over Time - EORTC QLQ-C30 - Subjects with sEPO Level at Baseline <200 U/L - HRQoL Evaluatable Population - EORTC QLQ-C30 Cognitive Functioning



Cut-off date: 31-Mar-2023

Standardized scores are presented. SE = Standard error.

This display includes all post-baseline visits with scheduled EORTC QLQ-C30 collection and at least 5 subjects with a non-missing score in one of the treatment arms.

Program Source: /opt/zfs001/prd/bms214671/stats/market/prog/figures

Program Name: rg-ef-pro-ebr1705.sas

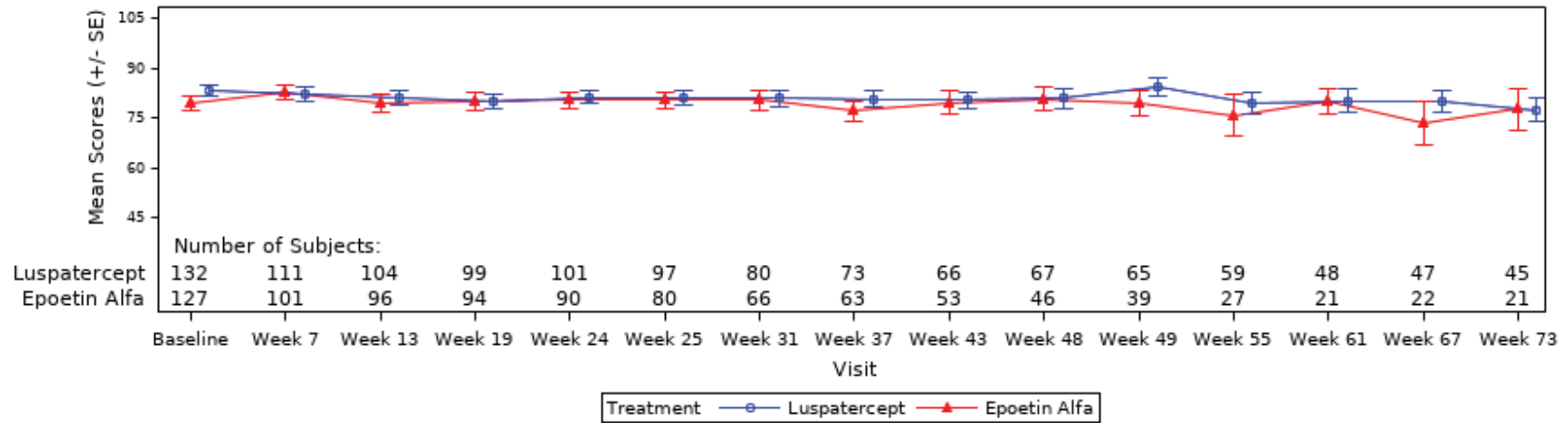
06DEC2023:10:40:55

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Protocol: ACE-536-MDS-002

Page 11 of 30

Figure 10.2:
Line Plot of Mean PRO Scores Over Time - EORTC QLQ-C30 - Subjects with sEPO Level at Baseline <200 U/L - HRQoL Evaluable Population - EORTC QLQ-C30 Social Functioning



Cut-off date: 31-Mar-2023

Standardized scores are presented. SE = Standard error.

This display includes all post-baseline visits with scheduled EORTC QLQ-C30 collection and at least 5 subjects with a non-missing score in one of the treatment arms.

Program Source: /opt/zfs001/prd/bms214671/stats/market/prog/figures

Program Name: rg-ef-pro-ebr1705.sas

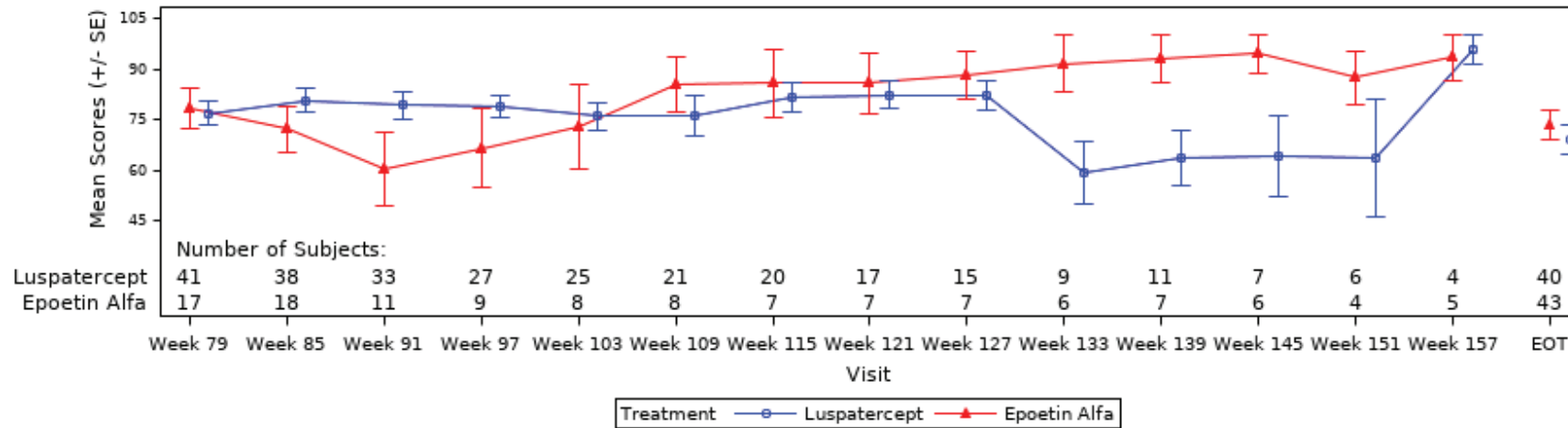
06DEC2023:10:40:55

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Protocol: ACE-536-MDS-002

Page 12 of 30

Figure 10.2:
Line Plot of Mean PRO Scores Over Time - EORTC QLQ-C30 - Subjects with sEPO Level at Baseline <200 U/L - HRQoL Evaluable Population - EORTC QLQ-C30 Social Functioning



Cut-off date: 31-Mar-2023

Standardized scores are presented. SE = Standard error.

This display includes all post-baseline visits with scheduled EORTC QLQ-C30 collection and at least 5 subjects with a non-missing score in one of the treatment arms.

Program Source: /opt/zfs001/prd/bms214671/stats/market/prog/figures

Program Name: rg-ef-pro-ebr1705.sas

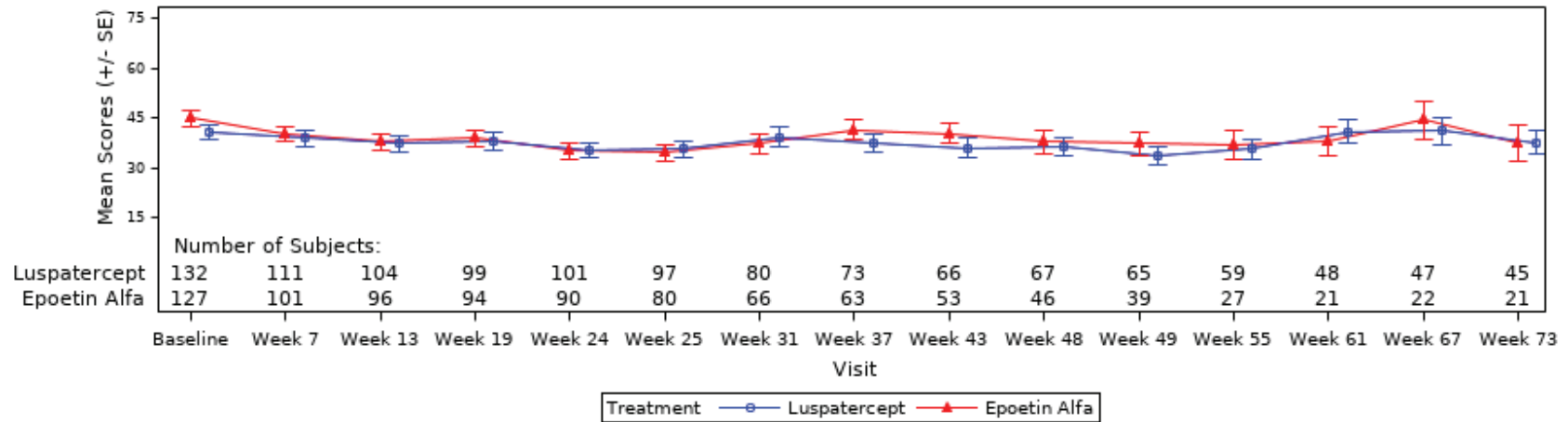
06DEC2023:10:40:55

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Protocol: ACE-536-MDS-002

Page 13 of 30

Figure 10.2:
Line Plot of Mean PRO Scores Over Time - EORTC QLQ-C30 - Subjects with sEPO Level at Baseline <200 U/L - HRQoL Evaluable Population - EORTC QLQ-C30 Fatigue



Cut-off date: 31-Mar-2023

Standardized scores are presented. SE = Standard error.

This display includes all post-baseline visits with scheduled EORTC QLQ-C30 collection and at least 5 subjects with a non-missing score in one of the treatment arms.

Program Source: /opt/zfs001/prd/bms214671/stats/market/prog/figures

Program Name: rg-ef-pro-ebr1705.sas

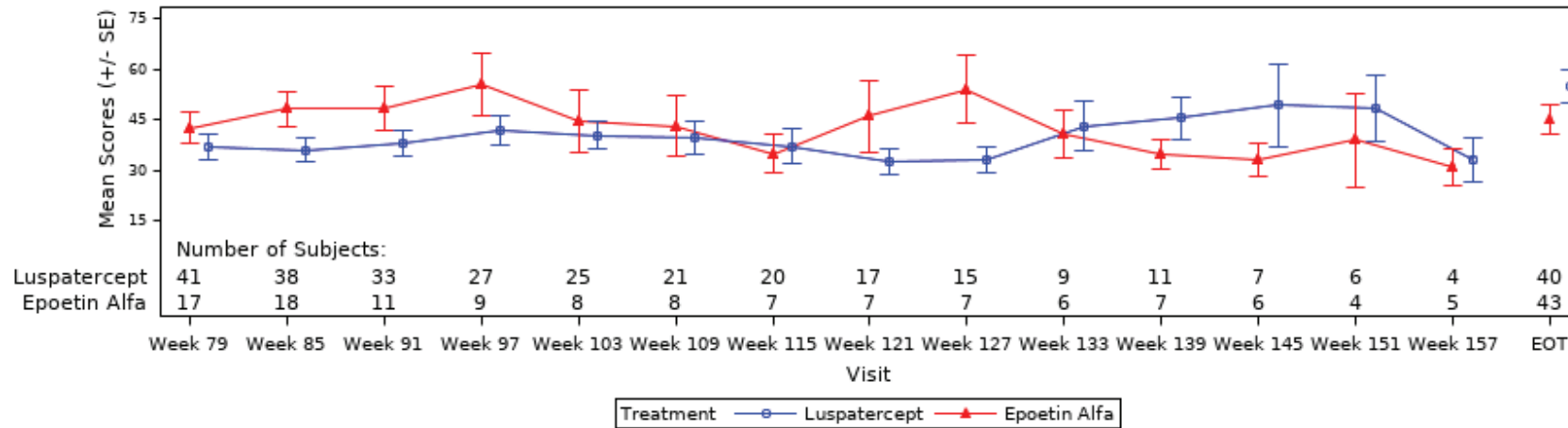
06DEC2023:10:40:55

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Protocol: ACE-536-MDS-002

Page 14 of 30

Figure 10.2:
Line Plot of Mean PRO Scores Over Time - EORTC QLQ-C30 - Subjects with sEPO Level at Baseline <200 U/L - HRQoL Evaluable Population - EORTC QLQ-C30 Fatigue



Cut-off date: 31-Mar-2023

Standardized scores are presented. SE = Standard error.

This display includes all post-baseline visits with scheduled EORTC QLQ-C30 collection and at least 5 subjects with a non-missing score in one of the treatment arms.

Program Source: /opt/zfs001/prd/bms214671/stats/market/prog/figures

Program Name: rg-ef-pro-ebr1705.sas

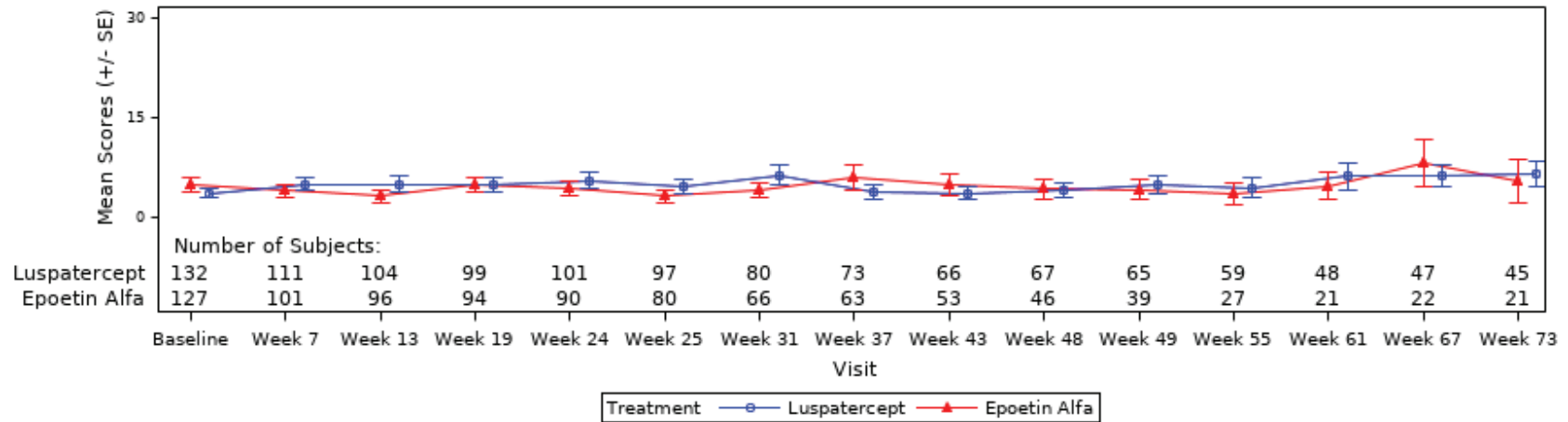
06DEC2023:10:40:55

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Protocol: ACE-536-MDS-002

Page 15 of 30

Figure 10.2:
Line Plot of Mean PRO Scores Over Time - EORTC QLQ-C30 - Subjects with sEPO Level at Baseline <200 U/L - HRQoL Evaluable Population - EORTC QLQ-C30 Nausea and Vomiting



Cut-off date: 31-Mar-2023

Standardized scores are presented. SE = Standard error.

This display includes all post-baseline visits with scheduled EORTC QLQ-C30 collection and at least 5 subjects with a non-missing score in one of the treatment arms.

Program Source: /opt/zfs001/prd/bms214671/stats/market/prog/figures

Program Name: rg-ef-pro-ebr1705.sas

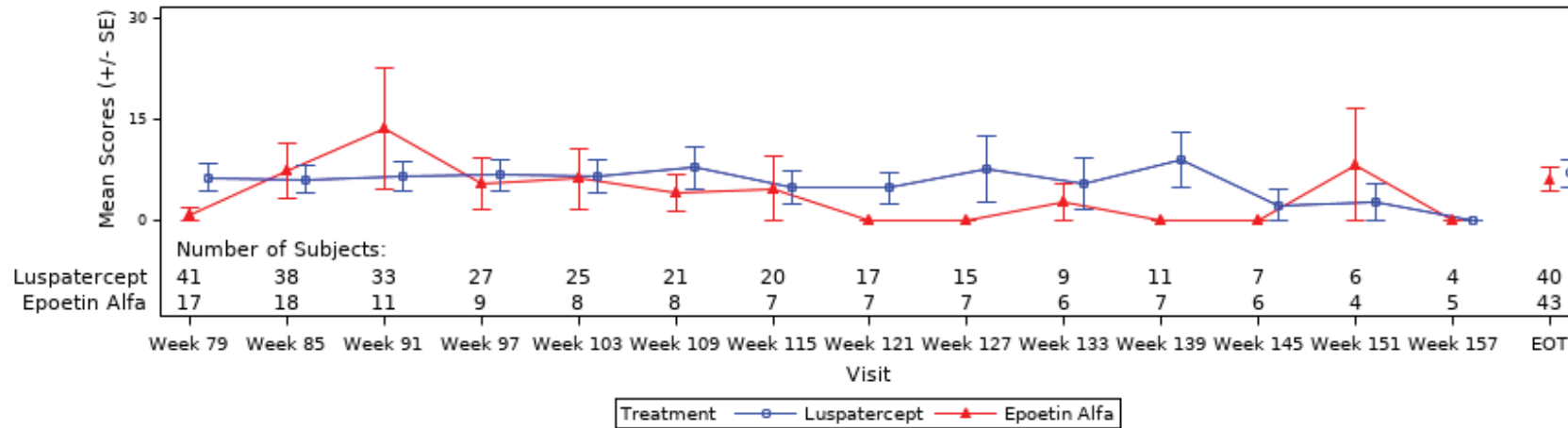
06DEC2023:10:40:55

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Protocol: ACE-536-MDS-002

Page 16 of 30

Figure 10.2:
Line Plot of Mean PRO Scores Over Time - EORTC QLQ-C30 - Subjects with sEPO Level at Baseline <200 U/L - HRQoL Evaluable Population - EORTC QLQ-C30 Nausea and Vomiting



Cut-off date: 31-Mar-2023

Standardized scores are presented. SE = Standard error.

This display includes all post-baseline visits with scheduled EORTC QLQ-C30 collection and at least 5 subjects with a non-missing score in one of the treatment arms.

Program Source: /opt/zfs001/prd/bms214671/stats/market/prog/figures

Program Name: rg-ef-pro-ebr1705.sas

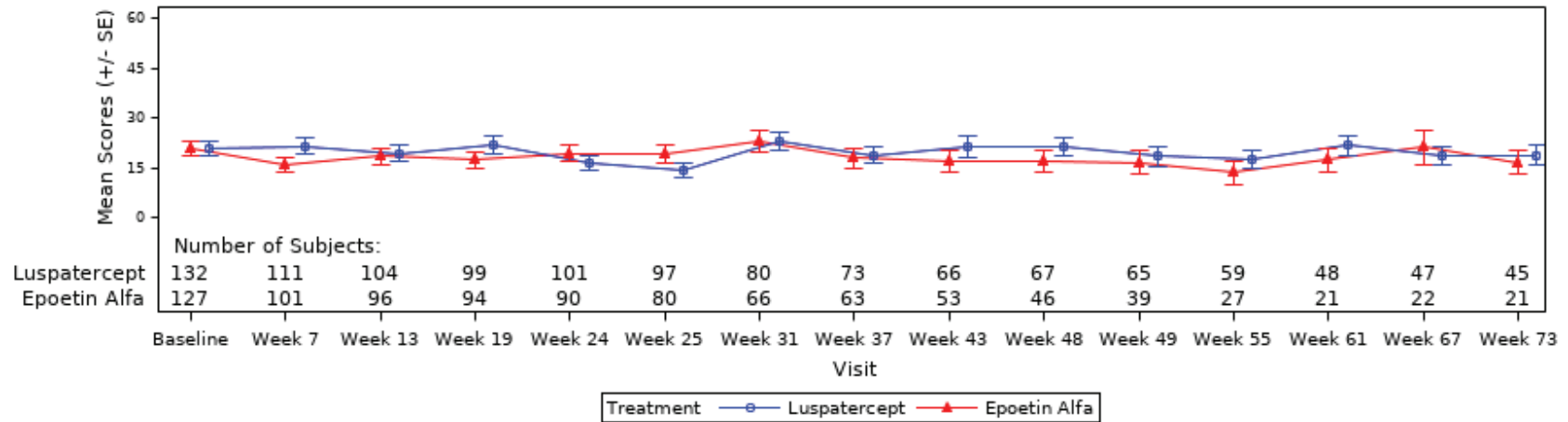
06DEC2023:10:40:55

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Protocol: ACE-536-MDS-002

Page 17 of 30

Figure 10.2:
Line Plot of Mean PRO Scores Over Time - EORTC QLQ-C30 - Subjects with sEPO Level at Baseline <200 U/L - HRQoL Evaluable Population - EORTC QLQ-C30 Pain



Cut-off date: 31-Mar-2023

Standardized scores are presented. SE = Standard error.

This display includes all post-baseline visits with scheduled EORTC QLQ-C30 collection and at least 5 subjects with a non-missing score in one of the treatment arms.

Program Source: /opt/zfs001/prd/bms214671/stats/market/prog/figures

Program Name: rg-ef-pro-ebr1705.sas

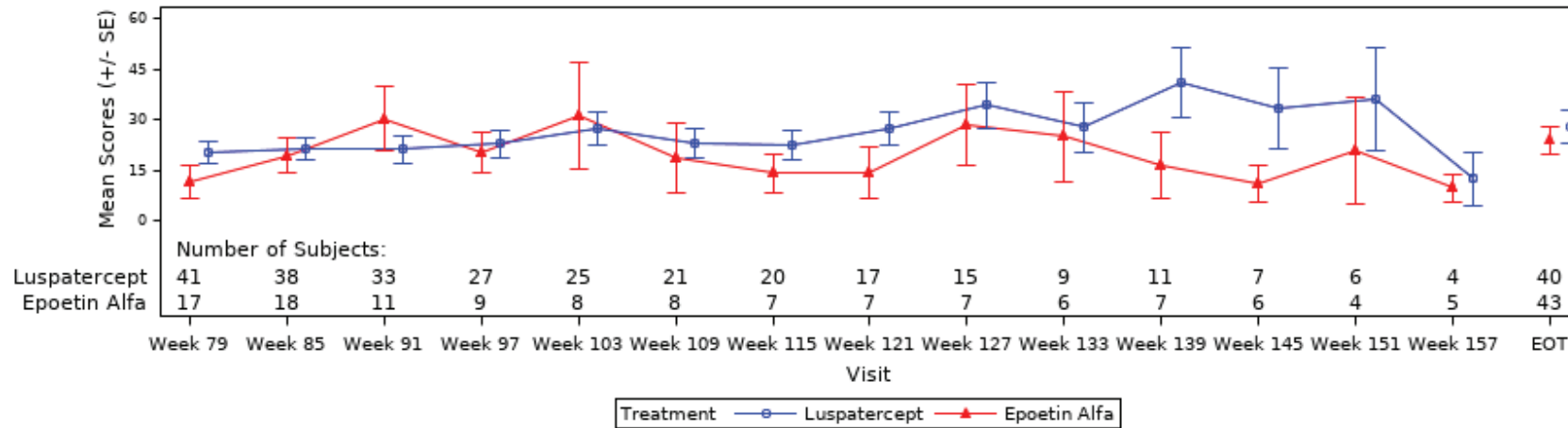
06DEC2023:10:40:55

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Protocol: ACE-536-MDS-002

Page 18 of 30

Figure 10.2:
Line Plot of Mean PRO Scores Over Time - EORTC QLQ-C30 - Subjects with sEPO Level at Baseline <200 U/L - HRQoL Evaluable Population - EORTC QLQ-C30 Pain



Cut-off date: 31-Mar-2023

Standardized scores are presented. SE = Standard error.

This display includes all post-baseline visits with scheduled EORTC QLQ-C30 collection and at least 5 subjects with a non-missing score in one of the treatment arms.

Program Source: /opt/zfs001/prd/bms214671/stats/market/prog/figures

Program Name: rg-ef-pro-ebr1705.sas

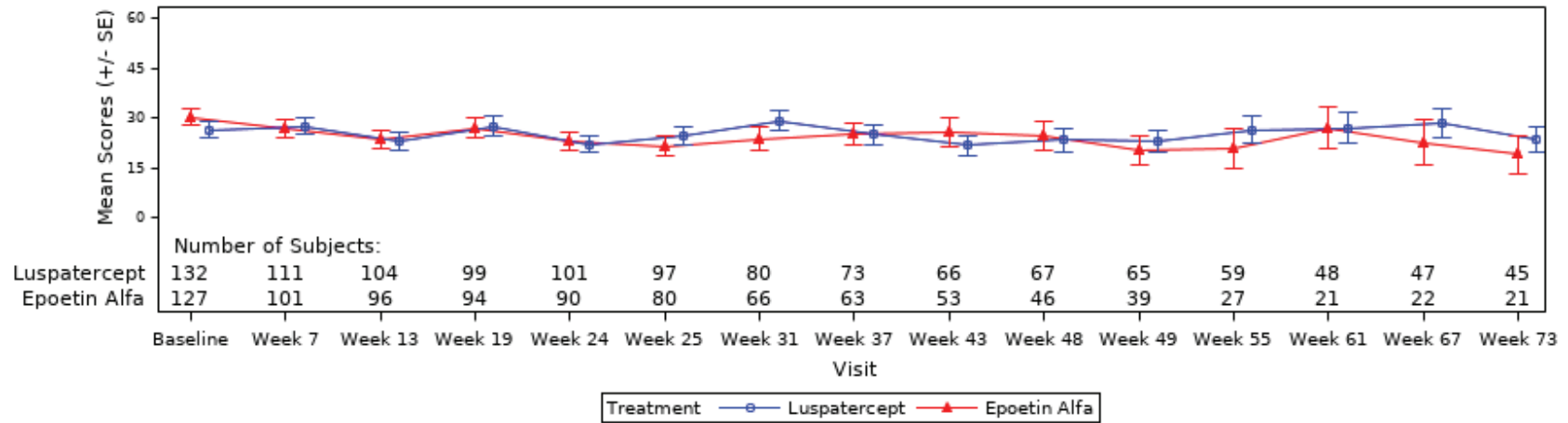
06DEC2023:10:40:55

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Protocol: ACE-536-MDS-002

Page 19 of 30

Figure 10.2:
Line Plot of Mean PRO Scores Over Time - EORTC QLQ-C30 - Subjects with sEPO Level at Baseline <200 U/L - HRQoL Evaluable Population -
EORTC QLQ-C30
Dyspnea



Cut-off date: 31-Mar-2023

Standardized scores are presented. SE = Standard error.

This display includes all post-baseline visits with scheduled EORTC QLQ-C30 collection and at least 5 subjects with a non-missing score in one of the treatment arms.

Program Source: /opt/zfs001/prd/bms214671/stats/market/prog/figures

Program Name: rg-ef-pro-ebr1705.sas

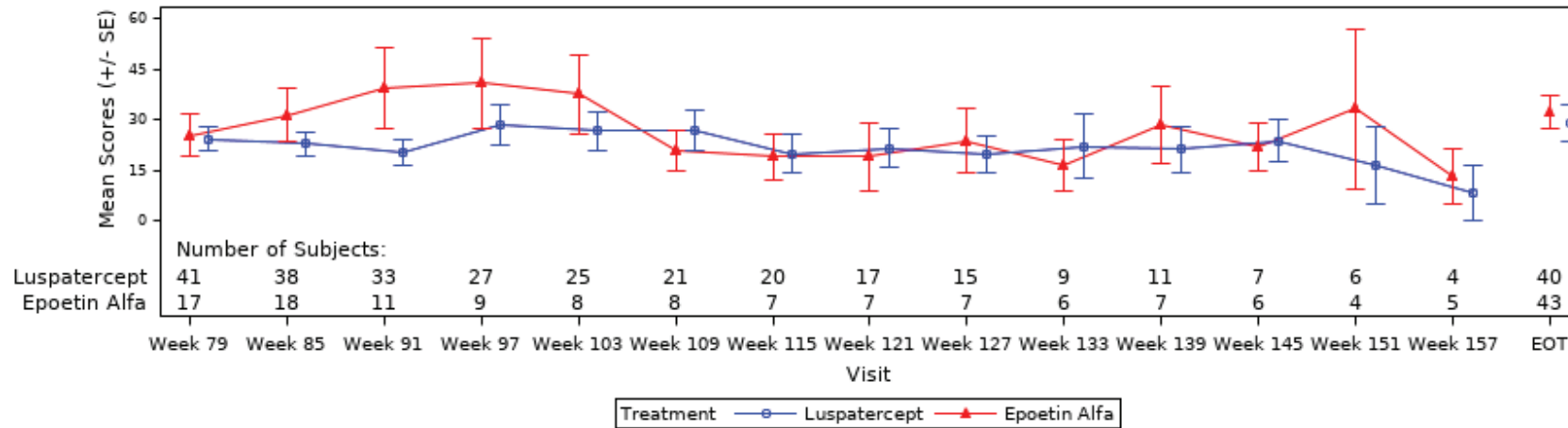
06DEC2023:10:40:55

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Protocol: ACE-536-MDS-002

Page 20 of 30

Figure 10.2:
Line Plot of Mean PRO Scores Over Time - EORTC QLQ-C30 - Subjects with sEPO Level at Baseline <200 U/L - HRQoL Evaluable Population - EORTC QLQ-C30 Dyspnea



Cut-off date: 31-Mar-2023

Standardized scores are presented. SE = Standard error.

This display includes all post-baseline visits with scheduled EORTC QLQ-C30 collection and at least 5 subjects with a non-missing score in one of the treatment arms.

Program Source: /opt/zfs001/prd/bms214671/stats/market/prog/figures

Program Name: rg-ef-pro-ebr1705.sas

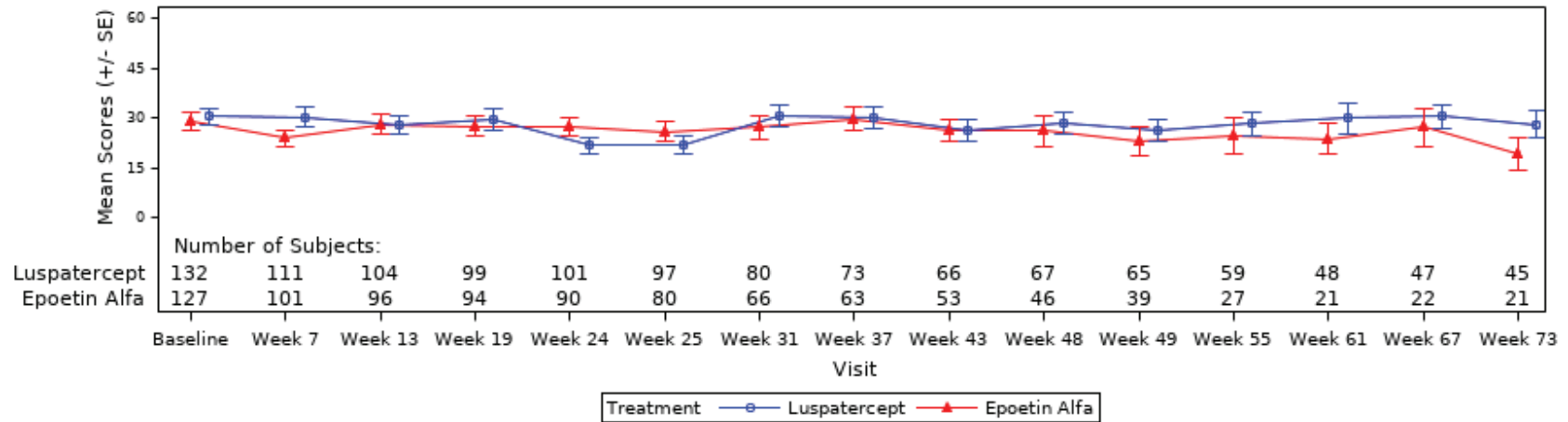
06DEC2023:10:40:55

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Protocol: ACE-536-MDS-002

Page 21 of 30

Figure 10.2:
Line Plot of Mean PRO Scores Over Time - EORTC QLQ-C30 - Subjects with sEPO Level at Baseline <200 U/L - HRQoL Evaluable Population -
EORTC QLQ-C30
Insomnia



Cut-off date: 31-Mar-2023

Standardized scores are presented. SE = Standard error.

This display includes all post-baseline visits with scheduled EORTC QLQ-C30 collection and at least 5 subjects with a non-missing score in one of the treatment arms.

Program Source: /opt/zfs001/prd/bms214671/stats/market/prog/figures

Program Name: rg-ef-pro-ebr1705.sas

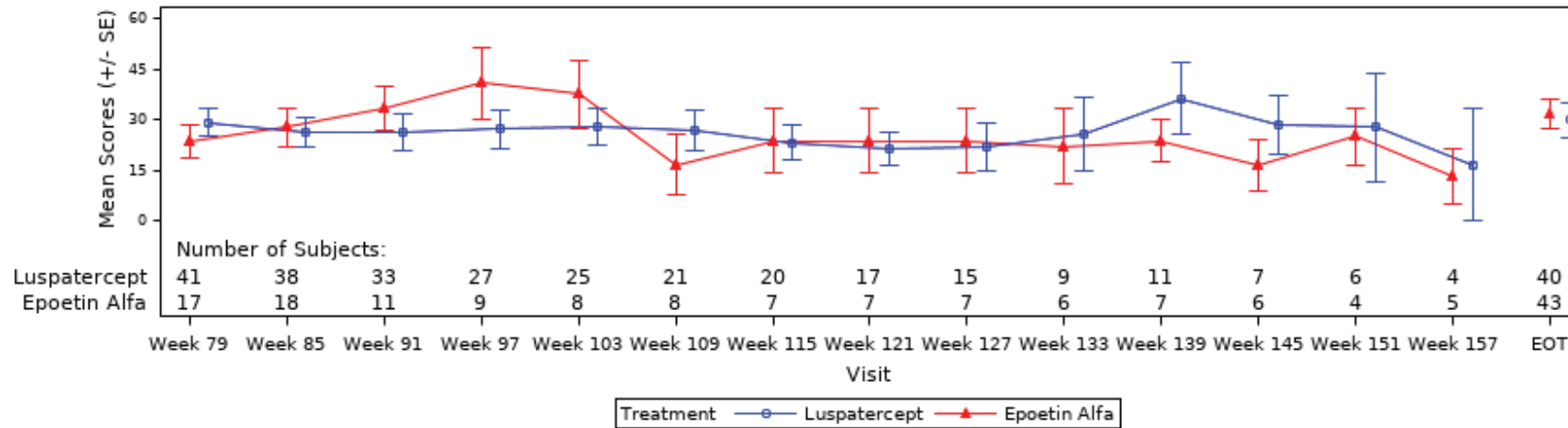
06DEC2023:10:40:55

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Protocol: ACE-536-MDS-002

Page 22 of 30

Figure 10.2:
Line Plot of Mean PRO Scores Over Time - EORTC QLQ-C30 - Subjects with sEPO Level at Baseline <200 U/L - HRQoL Evaluable Population -
EORTC QLQ-C30
Insomnia



Cut-off date: 31-Mar-2023

Standardized scores are presented. SE = Standard error.

This display includes all post-baseline visits with scheduled EORTC QLQ-C30 collection and at least 5 subjects with a non-missing score in one of the treatment arms.

Program Source: /opt/zfs001/prd/bms214671/stats/market/prog/figures

Program Name: rg-ef-pro-ebr1705.sas

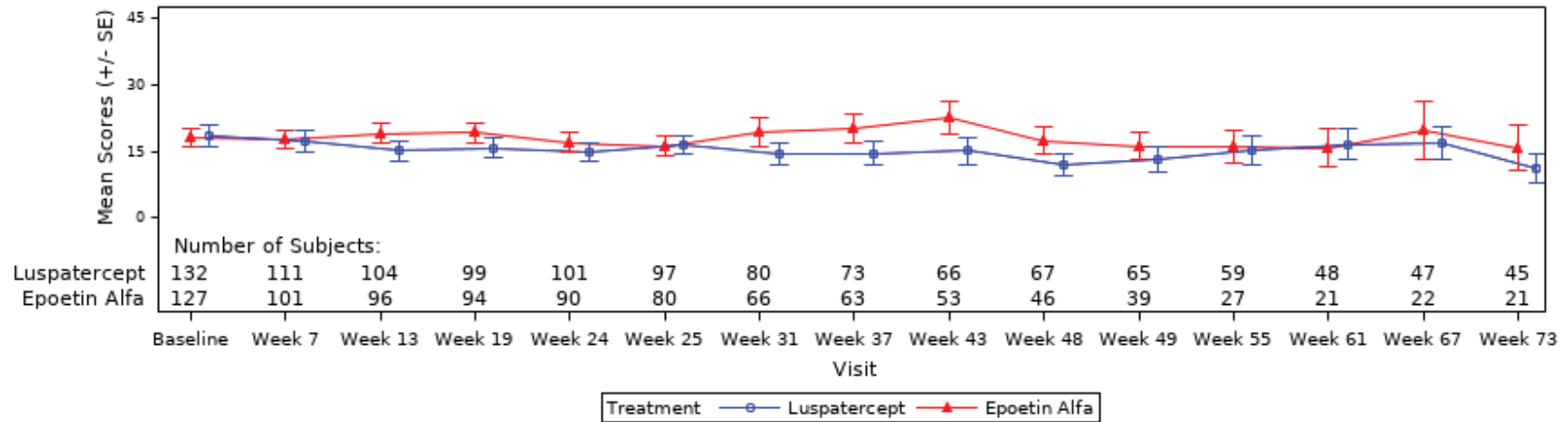
06DEC2023:10:40:55

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Protocol: ACE-536-MDS-002

Page 23 of 30

Figure 10.2:
Line Plot of Mean PRO Scores Over Time - EORTC QLQ-C30 - Subjects with sEPO Level at Baseline <200 U/L - HRQoL Evaluable Population -
EORTC QLQ-C30
Appetite Loss



Cut-off date: 31-Mar-2023

Standardized scores are presented. SE = Standard error.

This display includes all post-baseline visits with scheduled EORTC QLQ-C30 collection and at least 5 subjects with a non-missing score in one of the treatment arms.

Program Source: /opt/zfs001/prd/bms214671/stats/market/prog/figures

Program Name: rg-ef-pro-ebr1705.sas

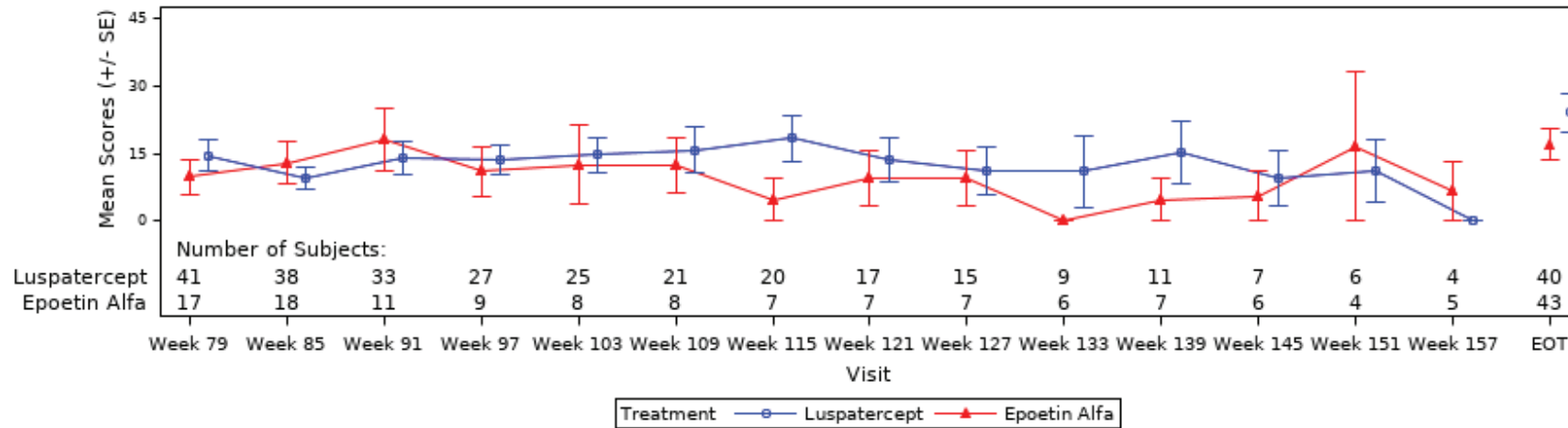
06DEC2023:10:40:55

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Protocol: ACE-536-MDS-002

Page 24 of 30

Figure 10.2:
Line Plot of Mean PRO Scores Over Time - EORTC QLQ-C30 - Subjects with sEPO Level at Baseline <200 U/L - HRQoL Evaluable Population - Appetite Loss



Cut-off date: 31-Mar-2023

Standardized scores are presented. SE = Standard error.

This display includes all post-baseline visits with scheduled EORTC QLQ-C30 collection and at least 5 subjects with a non-missing score in one of the treatment arms.

Program Source: /opt/zfs001/prd/bms214671/stats/market/prog/figures

Program Name: rg-ef-pro-ebr1705.sas

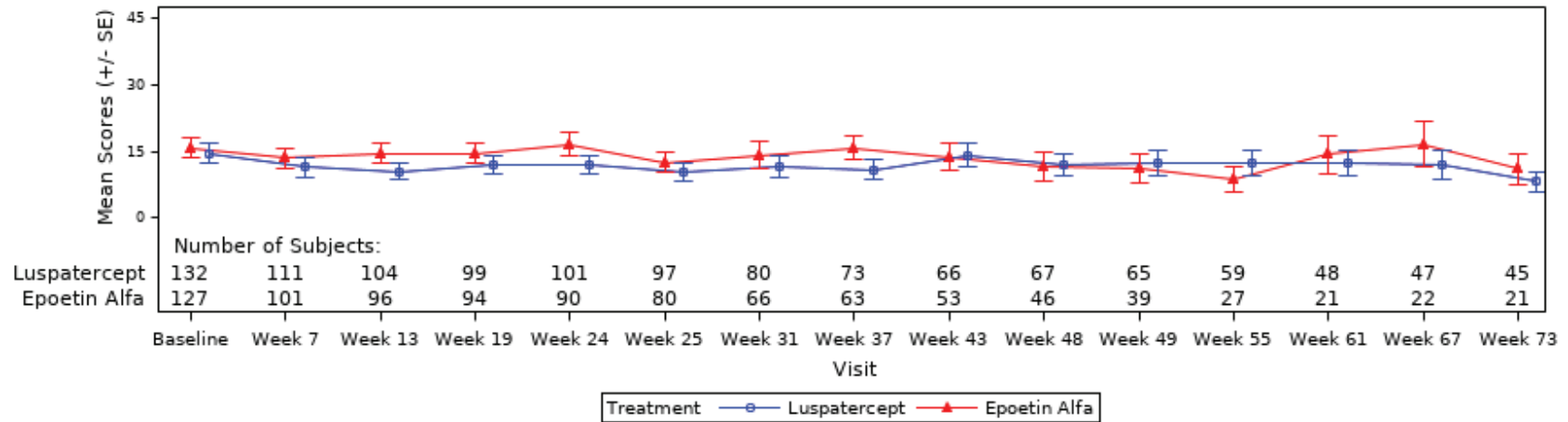
06DEC2023:10:40:55

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Protocol: ACE-536-MDS-002

Page 25 of 30

Figure 10.2:
Line Plot of Mean PRO Scores Over Time - EORTC QLQ-C30 - Subjects with sEPO Level at Baseline <200 U/L - HRQoL Evaluable Population - EORTC QLQ-C30 Constipation



Cut-off date: 31-Mar-2023

Standardized scores are presented. SE = Standard error.

This display includes all post-baseline visits with scheduled EORTC QLQ-C30 collection and at least 5 subjects with a non-missing score in one of the treatment arms.

Program Source: /opt/zfs001/prd/bms214671/stats/market/prog/figures

Program Name: rg-ef-pro-ebr1705.sas

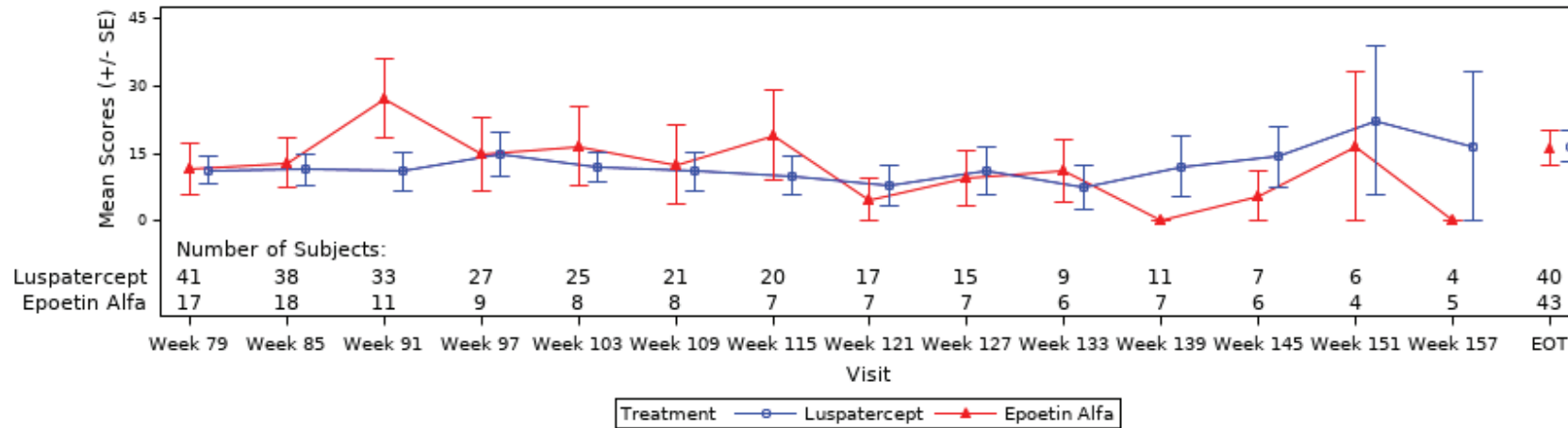
06DEC2023:10:40:55

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Protocol: ACE-536-MDS-002

Page 26 of 30

Figure 10.2:
Line Plot of Mean PRO Scores Over Time - EORTC QLQ-C30 - Subjects with sEPO Level at Baseline <200 U/L - HRQoL Evaluable Population - EORTC QLQ-C30 Constipation



Cut-off date: 31-Mar-2023

Standardized scores are presented. SE = Standard error.

This display includes all post-baseline visits with scheduled EORTC QLQ-C30 collection and at least 5 subjects with a non-missing score in one of the treatment arms.

Program Source: /opt/zfs001/prd/bms214671/stats/market/prog/figures

Program Name: rg-ef-pro-ebr1705.sas

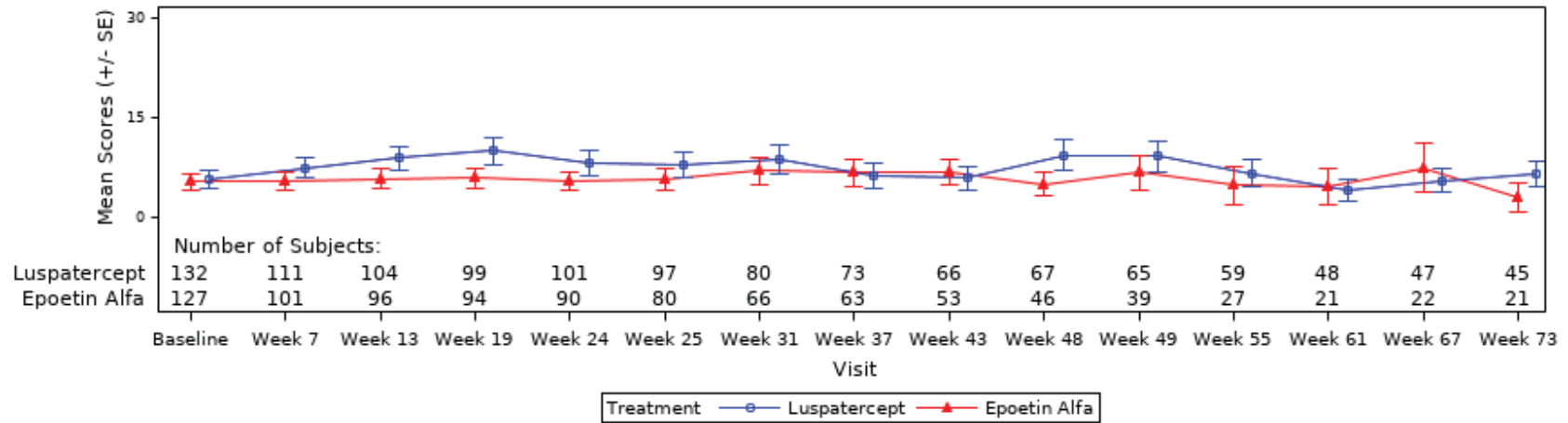
06DEC2023:10:40:55

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Protocol: ACE-536-MDS-002

Page 27 of 30

Figure 10.2:
Line Plot of Mean PRO Scores Over Time - EORTC QLQ-C30 - Subjects with sEPO Level at Baseline <200 U/L - HRQoL Evaluable Population - EORTC QLQ-C30 Diarrhea



Cut-off date: 31-Mar-2023

Standardized scores are presented. SE = Standard error.

This display includes all post-baseline visits with scheduled EORTC QLQ-C30 collection and at least 5 subjects with a non-missing score in one of the treatment arms.

Program Source: /opt/zfs001/prd/bms214671/stats/market/prog/figures

Program Name: rg-ef-pro-ebr1705.sas

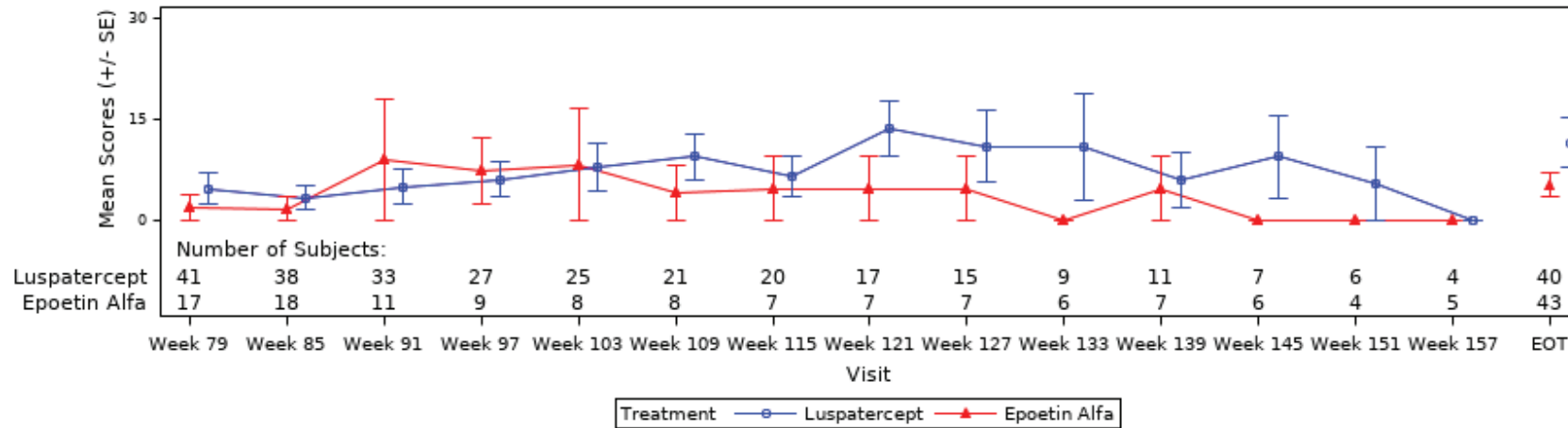
06DEC2023:10:40:55

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Protocol: ACE-536-MDS-002

Page 28 of 30

Figure 10.2:
Line Plot of Mean PRO Scores Over Time - EORTC QLQ-C30 - Subjects with sEPO Level at Baseline <200 U/L - HRQoL Evaluable Population - EORTC QLQ-C30 Diarrhea



Cut-off date: 31-Mar-2023

Standardized scores are presented. SE = Standard error.

This display includes all post-baseline visits with scheduled EORTC QLQ-C30 collection and at least 5 subjects with a non-missing score in one of the treatment arms.

Program Source: /opt/zfs001/prd/bms214671/stats/market/prog/figures

Program Name: rg-ef-pro-ebr1705.sas

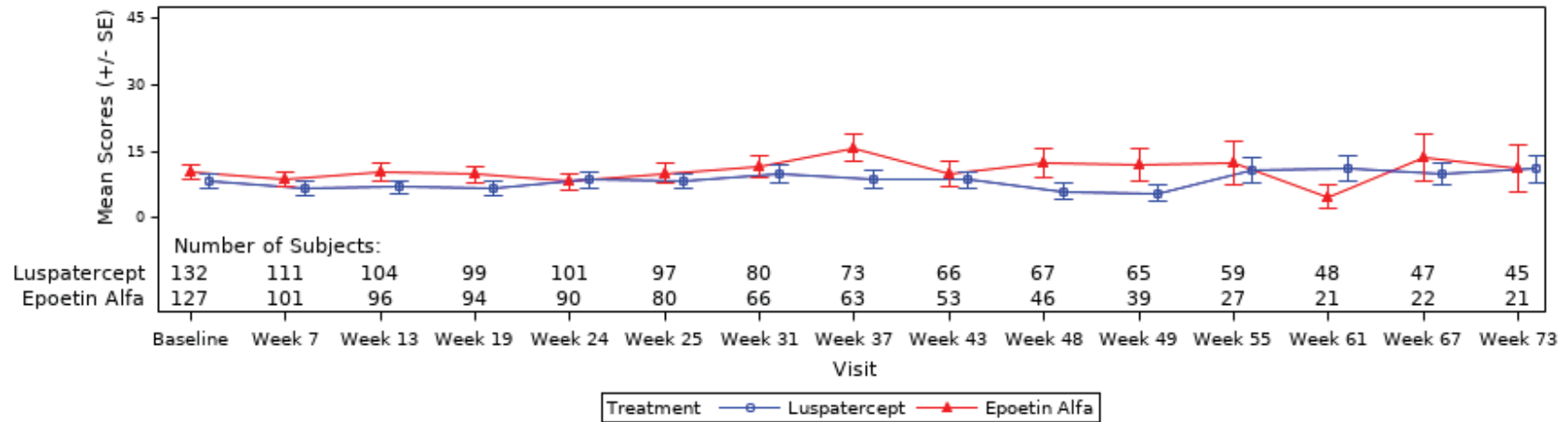
06DEC2023:10:40:55

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Protocol: ACE-536-MDS-002

Page 29 of 30

Figure 10.2:
Line Plot of Mean PRO Scores Over Time - EORTC QLQ-C30 - Subjects with sEPO Level at Baseline <200 U/L - HRQoL Evaluable Population - EORTC QLQ-C30 Financial Difficulties



Cut-off date: 31-Mar-2023

Standardized scores are presented. SE = Standard error.

This display includes all post-baseline visits with scheduled EORTC QLQ-C30 collection and at least 5 subjects with a non-missing score in one of the treatment arms.

Program Source: /opt/zfs001/prd/bms214671/stats/market/prog/figures

Program Name: rg-ef-pro-ebr1705.sas

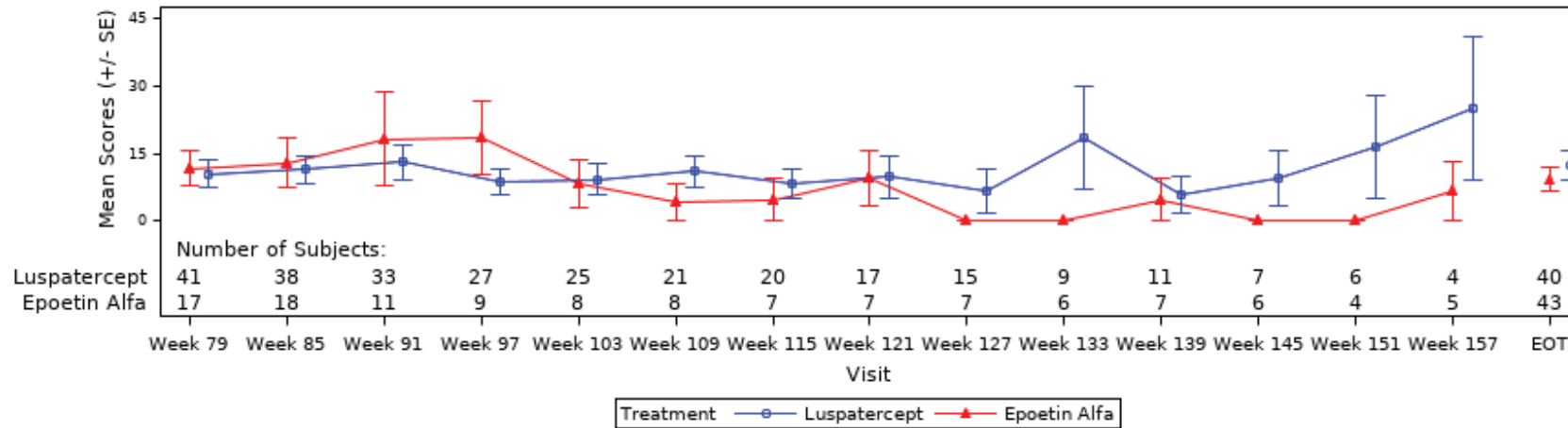
06DEC2023:10:40:55

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Protocol: ACE-536-MDS-002

Page 30 of 30

Figure 10.2:
Line Plot of Mean PRO Scores Over Time - EORTC QLQ-C30 - Subjects with sEPO Level at Baseline <200 U/L - HRQoL Evaluable Population - EORTC QLQ-C30 Financial Difficulties



Cut-off date: 31-Mar-2023

Standardized scores are presented. SE = Standard error.

This display includes all post-baseline visits with scheduled EORTC QLQ-C30 collection and at least 5 subjects with a non-missing score in one of the treatment arms.

Program Source: /opt/zfs001/prd/bms214671/stats/market/prog/figures

Program Name: rg-ef-pro-ebr1705.sas

06DEC2023:10:40:55

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Protocol: ACE-536-MDS-002

Page 1 of 6

Table 56.4
 FACT-AnScales: Available Data Rate and Completion Rate by Visit
 With the Numerators Based on the Availability of Non-Missing Scores for Analysis
 Subjects with sEPO Level at Baseline <200 U/L
 ITT Population

Parameter	Available Data Rate			Completion Rate		
	Luspatercept	Epoetin Alfa	Total	Luspatercept	Epoetin Alfa	Total
BASELINE	138/145 (95.2%)	136/144 (94.4%)	274/289 (94.8%)	138/145 (95.2%)	136/144 (94.4%)	274/289 (94.8%)
W2D1	100/145 (69.0%)	114/144 (79.2%)	214/289 (74.0%)	100/140 (71.4%)	114/143 (79.7%)	214/283 (75.6%)
W3D1	100/145 (69.0%)	109/144 (75.7%)	209/289 (72.3%)	100/140 (71.4%)	109/141 (77.3%)	209/281 (74.4%)
W4D1	130/145 (89.7%)	110/144 (76.4%)	240/289 (83.0%)	130/144 (90.3%)	110/139 (79.1%)	240/283 (84.8%)
W7D1	120/145 (82.8%)	114/144 (79.2%)	234/289 (81.0%)	120/143 (83.9%)	114/135 (84.4%)	234/278 (84.2%)
W10D1	116/145 (80.0%)	109/144 (75.7%)	225/289 (77.9%)	116/140 (82.9%)	109/131 (83.2%)	225/271 (83.0%)
W13D1	114/145 (78.6%)	105/144 (72.9%)	219/289 (75.8%)	114/136 (83.8%)	105/128 (82.0%)	219/264 (83.0%)
W16D1	110/145 (75.9%)	109/144 (75.7%)	219/289 (75.8%)	110/134 (82.1%)	109/127 (85.8%)	219/261 (83.9%)
W19D1	107/145 (73.8%)	102/144 (70.8%)	209/289 (72.3%)	107/127 (84.3%)	102/124 (82.3%)	209/251 (83.3%)
W22D1	104/145 (71.7%)	93/144 (64.6%)	197/289 (68.2%)	104/125 (83.2%)	93/117 (79.5%)	197/242 (81.4%)
D169	113/145 (77.9%)	105/144 (72.9%)	218/289 (75.4%)	113/132 (85.6%)	105/118 (89.0%)	218/250 (87.2%)
W25D1	98/145 (67.6%)	90/144 (62.5%)	188/289 (65.1%)	98/122 (80.3%)	90/110 (81.8%)	188/232 (81.0%)
W28D1	96/145 (66.2%)	77/144 (53.5%)	173/289 (59.9%)	96/116 (82.8%)	77/ 90 (85.6%)	173/206 (84.0%)

Cut-off date: 31-Mar-2023

For both rates, the numerator for a given scheduled visit, is the number of subjects per treatment arm with a non-missing score for at least one summary scale / subscale / domain at that visit.

For the available data rate, the denominators for all scheduled visits are fixed, which is the ITT population.

For the completion rate, the denominators for a given scheduled visit are based on the number of subjects eligible for assessment at that visit per treatment arm.

Program Source: /projects/bms214671/stats/market/mamds002_202305/prog/tables/rt-ef-itteplt200drcrbh16-ebr1705.sas 18MAR2024:02:17:26

Protocol: ACE-536-MDS-002

Page 2 of 6

Table 56.4
 FACT-AnScales: Available Data Rate and Completion Rate by Visit
 With the Numerators Based on the Availability of Non-Missing Scores for Analysis
 Subjects with sEPO Level at Baseline <200 U/L
 ITT Population

Parameter	Available Data Rate			Completion Rate		
	Luspatercept	Epoetin Alfa	Total	Luspatercept	Epoetin Alfa	Total
W31D1	86/145 (59.3%)	73/144 (50.7%)	159/289 (55.0%)	86/105 (81.9%)	73/ 86 (84.9%)	159/191 (83.2%)
W34D1	80/145 (55.2%)	65/144 (45.1%)	145/289 (50.2%)	80/ 98 (81.6%)	65/ 81 (80.2%)	145/179 (81.0%)
W37D1	77/145 (53.1%)	67/144 (46.5%)	144/289 (49.8%)	77/ 97 (79.4%)	67/ 74 (90.5%)	144/171 (84.2%)
W40D1	74/145 (51.0%)	61/144 (42.4%)	135/289 (46.7%)	74/ 89 (83.1%)	61/ 71 (85.9%)	135/160 (84.4%)
W43D1	71/145 (49.0%)	59/144 (41.0%)	130/289 (45.0%)	71/ 85 (83.5%)	59/ 69 (85.5%)	130/154 (84.4%)
W46D1	70/145 (48.3%)	50/144 (34.7%)	120/289 (41.5%)	70/ 82 (85.4%)	50/ 64 (78.1%)	120/146 (82.2%)
D337	72/145 (49.7%)	58/144 (40.3%)	130/289 (45.0%)	72/ 86 (83.7%)	58/ 69 (84.1%)	130/155 (83.9%)
W49D1	67/145 (46.2%)	46/144 (31.9%)	113/289 (39.1%)	67/ 79 (84.8%)	46/ 57 (80.7%)	113/136 (83.1%)
W52D1	64/145 (44.1%)	39/144 (27.1%)	103/289 (35.6%)	64/ 74 (86.5%)	39/ 48 (81.3%)	103/122 (84.4%)
W55D1	61/145 (42.1%)	31/144 (21.5%)	92/289 (31.8%)	61/ 71 (85.9%)	31/ 45 (68.9%)	92/116 (79.3%)
W58D1	60/145 (41.4%)	29/144 (20.1%)	89/289 (30.8%)	60/ 66 (90.9%)	29/ 40 (72.5%)	89/106 (84.0%)
W61D1	51/145 (35.2%)	24/144 (16.7%)	75/289 (26.0%)	51/ 63 (81.0%)	24/ 37 (64.9%)	75/100 (75.0%)
W64D1	50/145 (34.5%)	29/144 (20.1%)	79/289 (27.3%)	50/ 60 (83.3%)	29/ 36 (80.6%)	79/ 96 (82.3%)

Cut-off date: 31-Mar-2023

For both rates, the numerator for a given scheduled visit, is the number of subjects per treatment arm with a non-missing score for at least one summary scale / subscale / domain at that visit.

For the available data rate, the denominators for all scheduled visits are fixed, which is the ITT population.

For the completion rate, the denominators for a given scheduled visit are based on the number of subjects eligible for assessment at that visit per treatment arm.

Program Source: /projects/bms214671/stats/market/mamds002_202305/prog/tables/rt-ef-ittcptl200drcrbh16-ebr1705.sas 18MAR2024:02:17:26

Protocol: ACE-536-MDS-002

Page 3 of 6

Table 56.4
 FACT-AnScales: Available Data Rate and Completion Rate by Visit
 With the Numerators Based on the Availability of Non-Missing Scores for Analysis
 Subjects with sEPO Level at Baseline <200 U/L
 ITT Population

Parameter	Available Data Rate			Completion Rate		
	Luspatercept	Epoetin Alfa	Total	Luspatercept	Epoetin Alfa	Total
W67D1	51/145 (35.2%)	25/144 (17.4%)	76/289 (26.3%)	51/ 59 (86.4%)	25/ 34 (73.5%)	76/ 93 (81.7%)
W70D1	48/145 (33.1%)	25/144 (17.4%)	73/289 (25.3%)	48/ 56 (85.7%)	25/ 34 (73.5%)	73/ 90 (81.1%)
W73D1	50/145 (34.5%)	25/144 (17.4%)	75/289 (26.0%)	50/ 55 (90.9%)	25/ 31 (80.6%)	75/ 86 (87.2%)
W76D1	44/145 (30.3%)	20/144 (13.9%)	64/289 (22.1%)	44/ 51 (86.3%)	20/ 27 (74.1%)	64/ 78 (82.1%)
W79D1	45/145 (31.0%)	20/144 (13.9%)	65/289 (22.5%)	45/ 49 (91.8%)	20/ 27 (74.1%)	65/ 76 (85.5%)
W82D1	43/145 (29.7%)	18/144 (12.5%)	61/289 (21.1%)	43/ 48 (89.6%)	18/ 25 (72.0%)	61/ 73 (83.6%)
W85D1	42/145 (29.0%)	22/144 (15.3%)	64/289 (22.1%)	42/ 46 (91.3%)	22/ 25 (88.0%)	64/ 71 (90.1%)
W88D1	36/145 (24.8%)	19/144 (13.2%)	55/289 (19.0%)	36/ 40 (90.0%)	19/ 24 (79.2%)	55/ 64 (85.9%)
W91D1	34/145 (23.4%)	15/144 (10.4%)	49/289 (17.0%)	34/ 38 (89.5%)	15/ 24 (62.5%)	49/ 62 (79.0%)
W94D1	29/145 (20.0%)	15/144 (10.4%)	44/289 (15.2%)	29/ 35 (82.9%)	15/ 20 (75.0%)	44/ 55 (80.0%)
W97D1	27/145 (18.6%)	12/144 (8.3%)	39/289 (13.5%)	27/ 34 (79.4%)	12/ 17 (70.6%)	39/ 51 (76.5%)
W100D1	26/145 (17.9%)	11/144 (7.6%)	37/289 (12.8%)	26/ 33 (78.8%)	11/ 14 (78.6%)	37/ 47 (78.7%)
W103D1	26/145 (17.9%)	11/144 (7.6%)	37/289 (12.8%)	26/ 29 (89.7%)	11/ 14 (78.6%)	37/ 43 (86.0%)

Cut-off date: 31-Mar-2023

For both rates, the numerator for a given scheduled visit, is the number of subjects per treatment arm with a non-missing score for at least one summary scale / subscale / domain at that visit.

For the available data rate, the denominators for all scheduled visits are fixed, which is the ITT population.

For the completion rate, the denominators for a given scheduled visit are based on the number of subjects eligible for assessment at that visit per treatment arm.

Program Source: /projects/bms214671/stats/market/mamds002_202305/prog/tables/rt-ef-itteplt200drcrbh16-ebr1705.sas 18MAR2024:02:17:26

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Protocol: ACE-536-MDS-002

Page 4 of 6

Table 56.4
 FACT-AnScales: Available Data Rate and Completion Rate by Visit
 With the Numerators Based on the Availability of Non-Missing Scores for Analysis
 Subjects with sEPO Level at Baseline <200 U/L
 ITT Population

Parameter	Available Data Rate			Completion Rate		
	Luspatercept	Epoetin Alfa	Total	Luspatercept	Epoetin Alfa	Total
W106D1	25/145 (17.2%)	13/144 (9.0%)	38/289 (13.1%)	25/ 29 (86.2%)	13/ 13 (100.0%)	38/ 42 (90.5%)
W109D1	23/145 (15.9%)	10/144 (6.9%)	33/289 (11.4%)	23/ 28 (82.1%)	10/ 12 (83.3%)	33/ 40 (82.5%)
W112D1	24/145 (16.6%)	9/144 (6.3%)	33/289 (11.4%)	24/ 27 (88.9%)	9/ 11 (81.8%)	33/ 38 (86.8%)
W115D1	21/145 (14.5%)	9/144 (6.3%)	30/289 (10.4%)	21/ 25 (84.0%)	9/ 11 (81.8%)	30/ 36 (83.3%)
W118D1	21/145 (14.5%)	9/144 (6.3%)	30/289 (10.4%)	21/ 23 (91.3%)	9/ 10 (90.0%)	30/ 33 (90.9%)
W121D1	18/145 (12.4%)	8/144 (5.6%)	26/289 (9.0%)	18/ 21 (85.7%)	8/ 10 (80.0%)	26/ 31 (83.9%)
W124D1	16/145 (11.0%)	7/144 (4.9%)	23/289 (8.0%)	16/ 19 (84.2%)	7/ 10 (70.0%)	23/ 29 (79.3%)
W127D1	16/145 (11.0%)	7/144 (4.9%)	23/289 (8.0%)	16/ 19 (84.2%)	7/ 10 (70.0%)	23/ 29 (79.3%)
W130D1	15/145 (10.3%)	7/144 (4.9%)	22/289 (7.6%)	15/ 17 (88.2%)	7/ 10 (70.0%)	22/ 27 (81.5%)
W133D1	10/145 (6.9%)	7/144 (4.9%)	17/289 (5.9%)	10/ 16 (62.5%)	7/ 10 (70.0%)	17/ 26 (65.4%)
W136D1	10/145 (6.9%)	6/144 (4.2%)	16/289 (5.5%)	10/ 15 (66.7%)	6/ 9 (66.7%)	16/ 24 (66.7%)
W139D1	12/145 (8.3%)	8/144 (5.6%)	20/289 (6.9%)	12/ 13 (92.3%)	8/ 9 (88.9%)	20/ 22 (90.9%)
W142D1	9/145 (6.2%)	7/144 (4.9%)	16/289 (5.5%)	9/ 12 (75.0%)	7/ 9 (77.8%)	16/ 21 (76.2%)

Cut-off date: 31-Mar-2023

For both rates, the numerator for a given scheduled visit, is the number of subjects per treatment arm with a non-missing score for at least one summary scale / subscale / domain at that visit.

For the available data rate, the denominators for all scheduled visits are fixed, which is the ITT population.

For the completion rate, the denominators for a given scheduled visit are based on the number of subjects eligible for assessment at that visit per treatment arm.

Program Source: /projects/bms214671/stats/market/mamds002_202305/prog/tables/rt-ef-itteplt200drcrbh16-ebr1705.sas 18MAR2024:02:17:26

Protocol: ACE-536-MDS-002

Page 5 of 6

Table 56.4
 FACT-AnScales: Available Data Rate and Completion Rate by Visit
 With the Numerators Based on the Availability of Non-Missing Scores for Analysis
 Subjects with sEPO Level at Baseline <200 U/L
 ITT Population

Parameter	Available Data Rate			Completion Rate		
	Luspatercept	Epoetin Alfa	Total	Luspatercept	Epoetin Alfa	Total
W145D1	8/145 (5.5%)	6/144 (4.2%)	14/289 (4.8%)	8/ 9 (88.9%)	6/ 8 (75.0%)	14/ 17 (82.4%)
W148D1	8/145 (5.5%)	6/144 (4.2%)	14/289 (4.8%)	8/ 9 (88.9%)	6/ 8 (75.0%)	14/ 17 (82.4%)
W151D1	7/145 (4.8%)	5/144 (3.5%)	12/289 (4.2%)	7/ 7 (100.0%)	5/ 7 (71.4%)	12/ 14 (85.7%)
W154D1	5/145 (3.4%)	4/144 (2.8%)	9/289 (3.1%)	5/ 6 (83.3%)	4/ 6 (66.7%)	9/ 12 (75.0%)
W157D1	5/145 (3.4%)	5/144 (3.5%)	10/289 (3.5%)	5/ 5 (100.0%)	5/ 6 (83.3%)	10/ 11 (90.9%)
W160D1	4/145 (2.8%)	3/144 (2.1%)	7/289 (2.4%)	4/ 4 (100.0%)	3/ 5 (60.0%)	7/ 9 (77.8%)
W163D1	3/145 (2.1%)	4/144 (2.8%)	7/289 (2.4%)	3/ 3 (100.0%)	4/ 5 (80.0%)	7/ 8 (87.5%)
W166D1	2/145 (1.4%)	3/144 (2.1%)	5/289 (1.7%)	2/ 3 (66.7%)	3/ 5 (60.0%)	5/ 8 (62.5%)
W169D1	1/145 (0.7%)	2/144 (1.4%)	3/289 (1.0%)	1/ 4 (25.0%)	2/ 5 (40.0%)	3/ 9 (33.3%)
W172D1	1/145 (0.7%)	4/144 (2.8%)	5/289 (1.7%)	1/ 2 (50.0%)	4/ 4 (100.0%)	5/ 6 (83.3%)
W175D1	2/145 (1.4%)	3/144 (2.1%)	5/289 (1.7%)	2/ 2 (100.0%)	3/ 3 (100.0%)	5/ 5 (100.0%)
W178D1	0	1/144 (0.7%)	1/289 (0.3%)	0	1/ 2 (50.0%)	1/ 3 (33.3%)
W181D1	0	2/144 (1.4%)	2/289 (0.7%)	0	2/ 3 (66.7%)	2/ 3 (66.7%)

Cut-off date: 31-Mar-2023

For both rates, the numerator for a given scheduled visit, is the number of subjects per treatment arm with a non-missing score for at least one summary scale / subscale / domain at that visit.

For the available data rate, the denominators for all scheduled visits are fixed, which is the ITT population.

For the completion rate, the denominators for a given scheduled visit are based on the number of subjects eligible for assessment at that visit per treatment arm.

Program Source: /projects/bms214671/stats/market/mamds002_202305/prog/tables/rt-ef-itteplt200drcrbh16-ebr1705.sas 18MAR2024:02:17:26

Protocol: ACE-536-MDS-002

Page 6 of 6

Table 56.4
 FACT-AnScales: Available Data Rate and Completion Rate by Visit
 With the Numerators Based on the Availability of Non-Missing Scores for Analysis
 Subjects with sEPO Level at Baseline <200 U/L
 ITT Population

Parameter	Available Data Rate			Completion Rate		
	Luspatercept	Epoetin Alfa	Total	Luspatercept	Epoetin Alfa	Total
W184D1	0	1/144 (0.7%)	1/289 (0.3%)	0	1/ 1 (100.0%)	1/ 1 (100.0%)
W187D1	0	1/144 (0.7%)	1/289 (0.3%)	0	1/ 1 (100.0%)	1/ 1 (100.0%)
W190D1	0	1/144 (0.7%)	1/289 (0.3%)	0	1/ 1 (100.0%)	1/ 1 (100.0%)
W193D1	0	1/144 (0.7%)	1/289 (0.3%)	0	1/ 1 (100.0%)	1/ 1 (100.0%)
EOT	48/145 (33.1%)	50/144 (34.7%)	98/289 (33.9%)	48/ 81 (59.3%)	50/ 98 (51.0%)	98/179 (54.7%)

Cut-off date: 31-Mar-2023

For both rates, the numerator for a given scheduled visit, is the number of subjects per treatment arm with a non-missing score for at least one summary scale / subscale / domain at that visit.

For the available data rate, the denominators for all scheduled visits are fixed, which is the ITT population.

For the completion rate, the denominators for a given scheduled visit are based on the number of subjects eligible for assessment at that visit per treatment arm.

Program Source: /projects/bms214671/stats/market/mamds002_202305/prog/tables/rt-ef-itteplt200drcrbh16-ebr1705.sas 18MAR2024:02:17:26

Protocol: ACE-536-MDS-002

Page 1 of 3

Table 47.2
 FACT-AnScales: MMRM Analysis of Change from Baseline in Week 1-24
 Subjects with sEPO Level at Baseline <200 U/L
 HRQoL Evaluable Population - FACT-An

	Luspatercept (N=136)			Epoetin Alfa (N=134)			Luspatercept vs. Epoetin Alfa	
	N (a)	Baseline mean (SD)	Change LS mean (SE) [b]	N (a)	Baseline mean (SD)	Change LS mean (SE) [b]	LS mean difference (95% CI) p-value (b)	Hedges'g (95% CI) (c)
FACT-AN TOTAL SCORE	134	128.8 (25.30)	3.8 (1.13)	131	122.4 (27.27)	3.8 (1.14)	-0.01 (-2.93, 2.91) 0.9948	-0.00 (-0.24, 0.24)
FACT-G TOTAL SCORE	134	75.5 (14.25)	1.6 (0.64)	131	72.3 (14.46)	0.8 (0.65)	0.87 (-0.80, 2.53) 0.3061	0.13 (-0.12, 0.37)
PHYSICAL WELL-BEING	134	22.1 (4.33)	0.3 (0.22)	131	21.4 (4.91)	0.5 (0.22)	-0.22 (-0.78, 0.33) 0.4330	-0.10 (-0.34, 0.14)

Cut-off date: 31-Mar-2023

(a) Number of subjects included in the model.

(b) MMRM based on assessments occurring on or before Study Day 171 at the dosing visits up to W25D1, with change from baseline treated as the dependent variable(excluding one subject due to missing RS status).

The baseline score, treatment, visit, the baseline*visit interaction, the treatment*visit interaction, baseline RBC transfusion burden (< 4, >= 4 pRBC units) and RS status (RS+, RS-) are included as fixed effects. Visit is treated as a repeated effect using an UN covariance matrix, if possible, and CS otherwise. The LS means are overall estimates across all post-baseline visits included in the model.

(c) Calculated based on the LS mean difference and an approximate pooled SD derived from the SE of the LS mean difference.

Program: ./primary/./pgm_code/./primary/rpt/pgm_code/ef-hrqfnmmchgow24eplt200.sas

04APR2024:14:57:51

Protocol: ACE-536-MDS-002

Page 2 of 3

Table 47.2
 FACT-AnScales: MMRM Analysis of Change from Baseline in Week 1-24
 Subjects with sEPO Level at Baseline <200 U/L
 HRQoL Evaluable Population - FACT-An

	Luspatercept (N=136)			Epoetin Alfa (N=134)			Luspatercept vs. Epoetin Alfa	
	N (a)	Baseline mean (SD)	Change LS mean (SE) [b]	N (a)	Baseline mean (SD)	Change LS mean (SE) [b]	LS mean difference (95% CI) p-value (b)	Hedges'g (95% CI) (c)
SOCIAL/FAMILY WELL-BEING	134	19.7 (5.21)	0.3 (0.27)	131	18.9 (5.53)	-0.4 (0.27)	0.68 (-0.00, 1.36) 0.0516	0.24 (-0.00, 0.48)
EMOTION WELL-BEING	134	17.4 (4.29)	1.1 (0.19)	131	17.1 (4.28)	0.5 (0.19)	0.52 (0.03, 1.00) 0.0383	0.25 (0.01, 0.50)
FUNCTIONAL WELL-BEING	134	16.3 (5.48)	0.0 (0.25)	131	14.9 (5.44)	-0.1 (0.25)	0.08 (-0.56, 0.72) 0.8047	0.03 (-0.21, 0.27)
ANEMIA SUBSCALE	134	53.3 (13.42)	2.2 (0.59)	131	50.1 (15.22)	3.0 (0.60)	-0.73 (-2.26, 0.79) 0.3455	-0.12 (-0.36, 0.13)

Cut-off date: 31-Mar-2023

(a) Number of subjects included in the model.

(b) MMRM based on assessments occurring on or before Study Day 171 at the dosing visits up to W25D1, with change from baseline treated as the dependent variable(excluding one subject due to missing RS status).

The baseline score, treatment, visit, the baseline*visit interaction, the treatment*visit interaction, baseline RBC transfusion burden (< 4, >= 4 pRBC units) and RS status (RS+, RS-)

are included as fixed effects. Visit is treated as a repeated effect using an UN covariance matrix, if possible, and CS otherwise. The LS means are overall estimates across all post-baseline visits included in the model.

(c) Calculated based on the LS mean difference and an approximate pooled SD derived from the SE of the LS mean difference.

Program: ./primary/./pgm_code/./primary/rpt/pgm_code/ef-hrqfnmmchgow24eplt200.sas

04APR2024:14:57:51

Protocol: ACE-536-MDS-002

Page 3 of 3

Table 47.2
 FACT-AnScales: MMRM Analysis of Change from Baseline in Week 1-24
 Subjects with sEPO Level at Baseline <200 U/L
 HRQoL Evaluable Population - FACT-An

	Luspatercept (N=136)			Epoetin Alfa (N=134)			Luspatercept vs. Epoetin Alfa	
	N (a)	Baseline mean (SD)	Change LS mean (SE) [b]	N (a)	Baseline mean (SD)	Change LS mean (SE) [b]	LS mean difference (95% CI) p-value (b)	Hedges'g (95% CI) (c)
FATIGUE SUBSCALE	134	34.3 (10.14)	1.7 (0.46)	131	32.0 (11.87)	2.3 (0.47)	-0.61 (-1.80, 0.58) 0.3160	-0.12 (-0.36, 0.12)

Cut-off date: 31-Mar-2023

(a) Number of subjects included in the model.

(b) MMRM based on assessments occurring on or before Study Day 171 at the dosing visits up to W25D1, with change from baseline treated as the dependent variable(excluding one subject due to missing RS status).

The baseline score, treatment, visit, the baseline*visit interaction, the treatment*visit interaction, baseline RBC transfusion burden (< 4, >= 4 pRBC units) and RS status (RS+, RS-) are included as fixed effects. Visit is treated as a repeated effect using an UN covariance matrix, if possible, and CS otherwise. The LS means are overall estimates across all post-baseline visits included in the model.

(c) Calculated based on the LS mean difference and an approximate pooled SD derived from the SE of the LS mean difference.

Program: ./primary/./pgm_code/./primary/rpt/pgm_code/ef-hrqfnmmchgow24ept200.sas

04APR2024:14:57:51

Protocol: ACE-536-MDS-002

Page 1 of 16

Table 62.2
 FACT-AnScales: MMRM Analysis of Change from Baseline in Week 1-24 - Subgroup Analysis
 Subjects with sEPO Level at Baseline <200 U/L
 HRQoL Evaluable Population - FACT-An

	Luspatercept (N=136)			Epoetin Alfa (N=134)			Luspatercept vs. Epoetin Alfa		
	N (a)	Baseline mean (SD)	Change LS mean (SE) [b]	N (a)	Baseline mean (SD)	Change LS mean (SE) [b]	LS mean difference (95% CI) p-value (b)	Hedges'g (95% CI) (c)	Inter- -action (d)
FACT-AN TOTAL SCORE									
AGE CATEGORIES (YEARS)									
<= 64	19	123.1 (26.30)	N.E N.E	18	124.1 (29.43)	N.E N.E	N.E N.E	N.E N.E	0.8566
65-74	45	124.3 (21.96)	2.3 (2.14)	41	122.4 (27.80)	1.2 (2.29)	1.14 (-5.09, 7.37) 0.7175	0.04 (-0.20, 0.28)	
>= 75	70	127.9 (27.11)	2.5 (1.72)	73	124.3 (26.36)	2.1 (1.72)	0.42 (-4.39, 5.23) 0.8631	0.02 (-0.22, 0.26)	
GENDER									
MALE	77	131.6 (26.18)	3.1 (1.59)	65	121.9 (28.41)	1.4 (1.80)	1.72 (-3.06, 6.50) 0.4780	0.09 (-0.15, 0.33)	0.3014
FEMALE	57	118.5 (22.02)	2.4 (1.99)	67	125.5 (25.72)	4.4 (1.84)	-2.05 (-7.44, 3.35) 0.4545	-0.09 (-0.33, 0.15)	

Cut-off date: 31-Mar-2023

(a) Number of subjects included in the model.

(b) MMRM based on assessments occurring on or before Study Day 171 at the dosing visits up to W25D1, with change from baseline treated as the dependent variable.

The baseline score, treatment, visit, the baseline*visit interaction, and the treatment*visit interaction are included as fixed effects. Visit is treated as a repeated effect using an UN covariance matrix, if possible, and CS otherwise. The LS means are overall estimates across all post-baseline visits included in the model.

(c) Calculated based on the LS mean difference and an approximate pooled SD derived from the SE of the LS mean difference.

(d) p-value for heterogeneity of the LS mean difference across subgroups calculated using the Cochran's Q test.

Program: ./primary/./pgm_code/./primary/rpt/pgm_code/rf-ef-hrqfnmmrchgw24subepl200.sas

05APR2024:9:52:17

Protocol: ACE-536-MDS-002

Page 2 of 16

Table 62.2
 FACT-AnScales: MMRM Analysis of Change from Baseline in Week 1-24 - Subgroup Analysis
 Subjects with sEPO Level at Baseline <200 U/L
 HRQoL Evaluable Population - FACT-An

	Luspatercept (N=136)			Epoetin Alfa (N=134)			Luspatercept vs. Epoetin Alfa		
	N (a)	Baseline mean (SD)	Change LS mean (SE) [b]	N (a)	Baseline mean (SD)	Change LS mean (SE) [b]	LS mean difference (95% CI) p-value (b)	Hedges'g (95% CI) (c)	Inter- action (d)
FACT-AN TOTAL SCORE									
RACE									N.D.
WHITE	106	124.1 (24.21)	3.6 (1.39)	103	121.5 (27.75)	3.9 (1.44)	-0.28 (-4.22, 3.66) 0.8874	-0.02 (-0.26, 0.22)	
NON-WHITE	17	134.6 (30.30)	N.E N.E	20	130.4 (24.66)	N.E N.E	N.E N.E	N.E N.E	
BASELINE TRANSFUSION BURDEN									0.5378
< 4 UNITS	89	127.5 (24.43)	3.0 (1.54)	85	123.6 (26.53)	2.1 (1.60)	0.92 (-3.46, 5.31) 0.6776	0.05 (-0.19, 0.29)	
> 4 UNITS	45	123.1 (26.90)	2.5 (2.13)	47	124.0 (28.23)	3.9 (2.15)	-1.39 (-7.39, 4.62) 0.6477	-0.06 (-0.30, 0.18)	

Cut-off date: 31-Mar-2023

(a) Number of subjects included in the model.

(b) MMRM based on assessments occurring on or before Study Day 171 at the dosing visits up to W25D1, with change from baseline treated as the dependent variable.

The baseline score, treatment, visit, the baseline*visit interaction, and the treatment*visit interaction are included as fixed effects. Visit is treated as a repeated effect using an UN covariance matrix, if possible, and CS otherwise. The LS means are overall estimates across all post-baseline visits included in the model.

(c) Calculated based on the LS mean difference and an approximate pooled SD derived from the SE of the LS mean difference.

(d) p-value for heterogeneity of the LS mean difference across subgroups calculated using the Cochran's Q test.

Program: ./primary/./pgm_code/./primary/rpt/pgm_code/rf-ef-hrqfnmmchgw24subeptl200.sas

05APR2024:9:52:17

Protocol: ACE-536-MDS-002

Page 3 of 16

Table 62.2
 FACT-AnScales: MMRM Analysis of Change from Baseline in Week 1-24 - Subgroup Analysis
 Subjects with sEPO Level at Baseline <200 U/L
 HRQoL Evaluable Population - FACT-An

	Luspatercept (N=136)			Epoetin Alfa (N=134)			Luspatercept vs. Epoetin Alfa		
	N (a)	Baseline mean (SD)	Change LS mean (SE) [b]	N (a)	Baseline mean (SD)	Change LS mean (SE) [b]	LS mean difference (95% CI) p-value (b)	Hedges'g (95% CI) (c)	Inter- action (d)
FACT-AN TOTAL SCORE									
RING SIDEROBLAST STATUS									
RS+	99	126.4 (23.07)	1.5 (1.40)	92	127.2 (25.77)	2.1 (1.47)	-0.59 (-4.59, 3.40) 0.7693	-0.04 (-0.28, 0.20)	0.7312
RS-	35	124.8 (31.00)	6.2 (2.71)	39	115.6 (28.81)	5.3 (2.67)	0.90 (-6.77, 8.56) 0.8160	0.03 (-0.21, 0.27)	
BASELINE SERUM EPO									
<= 200 U/L	134	126.0 (25.27)	3.0 (1.23)	132	123.7 (27.04)	2.7 (1.27)	0.23 (-3.25, 3.71) 0.8964	0.02 (-0.22, 0.26)	N.D.

Cut-off date: 31-Mar-2023

(a) Number of subjects included in the model.

(b) MMRM based on assessments occurring on or before Study Day 171 at the dosing visits up to W25D1, with change from baseline treated as the dependent variable.

The baseline score, treatment, visit, the baseline*visit interaction, and the treatment*visit interaction are included as fixed effects. Visit is treated as a repeated effect using an UN covariance matrix, if possible, and CS otherwise. The LS means are overall estimates across all post-baseline visits included in the model.

(c) Calculated based on the LS mean difference and an approximate pooled SD derived from the SE of the LS mean difference.

(d) p-value for heterogeneity of the LS mean difference across subgroups calculated using the Cochran's Q test.

Program: ./primary/./pgm_code/./primary/rpt/pgm_code/rf-ef-hrqfnmmchgw24subeptl200.sas

05APR2024:9:52:17

Protocol: ACE-536-MDS-002

Page 4 of 16

Table 62.2
 FACT-AnScales: MMRM Analysis of Change from Baseline in Week 1-24 - Subgroup Analysis
 Subjects with sEPO Level at Baseline <200 U/L
 HRQoL Evaluable Population - FACT-An

	Luspatercept (N=136)			Epoetin Alfa (N=134)			Luspatercept vs. Epoetin Alfa		
	N (a)	Baseline mean (SD)	Change LS mean (SE) [b]	N (a)	Baseline mean (SD)	Change LS mean (SE) [b]	LS mean difference (95% CI) p-value (b)	Hedges'g (95% CI) (c)	Inter- action (d)
FACT-AN TOTAL SCORE									
MDS WHO CLASSIFICATION AT BASELINE									0.4183
MDS-MLD	36	124.7 (30.54)	7.3 (2.59)	36	117.7 (29.66)	4.5 (2.70)	2.79 (-4.71, 10.30) 0.4600	0.09 (-0.15, 0.33)	
MDS-RS-MLD	95	126.3 (23.24)	1.4 (1.43)	83	126.7 (25.27)	2.1 (1.56)	-0.70 (-4.88, 3.48) 0.7416	-0.04 (-0.28, 0.20)	

Cut-off date: 31-Mar-2023

(a) Number of subjects included in the model.

(b) MMRM based on assessments occurring on or before Study Day 171 at the dosing visits up to W25D1, with change from baseline treated as the dependent variable.

The baseline score, treatment, visit, the baseline*visit interaction, and the treatment*visit interaction are included as fixed effects. Visit is treated as a repeated effect using an UN covariance matrix, if possible, and CS otherwise.

The LS means are overall estimates across all post-baseline visits included in the model.

(c) Calculated based on the LS mean difference and an approximate pooled SD derived from the SE of the LS mean difference.

(d) p-value for heterogeneity of the LS mean difference across subgroups calculated using the Cochran's Q test.

Program: ./primary/./pgm_code/./primary/rpt/pgm_code/rf-ef-hrqfnmmchgw24subeptl200.sas

05APR2024:9:52:17

Protocol: ACE-536-MDS-002

Page 5 of 16

Table 62.2
 FACT-AnScales: MMRM Analysis of Change from Baseline in Week 1-24 - Subgroup Analysis
 Subjects with sEPO Level at Baseline <200 U/L
 HRQoL Evaluable Population - FACT-An

	Luspatercept (N=136)			Epoetin Alfa (N=134)			Luspatercept vs. Epoetin Alfa		
	N (a)	Baseline mean (SD)	Change LS mean (SE) [b]	N (a)	Baseline mean (SD)	Change LS mean (SE) [b]	LS mean difference (95% CI) p-value (b)	Hedges'g (95% CI) (c)	Inter- action (d)
FACT-AN TOTAL SCORE TIME SINCE INITIAL DIAGNOSIS AT BASELINE <= 1 YEARS	78	126.2 (26.56)	4.1 (1.64)	90	122.3 (27.66)	2.2 (1.56)	1.95 (-2.52, 6.42) 0.3896	0.11 (-0.14, 0.35)	N.D.
> 1 to 2 YEARS	15	125.4 (20.75)	N.E	15	117.3 (25.20)	N.E	N.E	N.E	
> 2 to 5 YEARS	24	126.2 (28.12)	N.E	17	128.5 (26.98)	N.E	N.E	N.E	
> 5 YEARS	17	125.5 (19.97)	N.E	10	137.8 (21.09)	N.E	N.E	N.E	

Cut-off date: 31-Mar-2023

(a) Number of subjects included in the model.

(b) MMRM based on assessments occurring on or before Study Day 171 at the dosing visits up to W25D1, with change from baseline treated as the dependent variable.

The baseline score, treatment, visit, the baseline*visit interaction, and the treatment*visit interaction are included as fixed effects. Visit is treated as a repeated effect using an UN covariance matrix, if possible, and CS otherwise. The LS means are overall estimates across all post-baseline visits included in the model.

(c) Calculated based on the LS mean difference and an approximate pooled SD derived from the SE of the LS mean difference.

(d) p-value for heterogeneity of the LS mean difference across subgroups calculated using the Cochran's Q test.

Program: ./primary/./pgm_code/./primary/rpt/pgm_code/rf-ef-hrqfnmmchgw24subeptl200.sas

05APR2024:9:52:17

Protocol: ACE-536-MDS-002

Page 6 of 16

Table 62.2
 FACT-AnScales: MMRM Analysis of Change from Baseline in Week 1-24 - Subgroup Analysis
 Subjects with sEPO Level at Baseline <200 U/L
 HRQoL Evaluable Population - FACT-An

	Luspatercept (N=136)			Epoetin Alfa (N=134)			Luspatercept vs. Epoetin Alfa		
	N (a)	Baseline mean (SD)	Change LS mean (SE) [b]	N (a)	Baseline mean (SD)	Change LS mean (SE) [b]	LS mean difference (95% CI) p-value (b)	Hedges'g (95% CI) (c)	Inter- action (d)
FACT-AN TOTAL SCORE ECOG PERFORMANCE STATUS AT BASELINE 0 or 1	131	126.6 (25.24)	2.3 (1.24)	118	126.0 (26.25)	2.4 (1.33)	-0.10 (-3.68, 3.48) 0.9560	-0.01 (-0.25, 0.23)	N.D.
2	3	102.0 (13.29)	N.E N.E	14	104.3 (26.68)	N.E N.E	N.E N.E	N.E N.E	0.3546
BASELINE IPSS-R RISK VERY LOW	12	133.1 (29.43)	N.E N.E	14	136.8 (18.67)	N.E N.E	N.E N.E	N.E N.E	
LOW	95	124.7 (25.04)	3.3 (1.42)	97	124.6 (26.35)	4.2 (1.43)	-0.81 (-4.79, 3.17) 0.6881	-0.05 (-0.29, 0.19)	
INTERMEDIATE	25	128.5 (25.14)	1.2 (3.36)	19	113.2 (31.19)	-3.3 (4.11)	4.48 (-6.32, 15.28) 0.4071	0.10 (-0.14, 0.34)	

Cut-off date: 31-Mar-2023

(a) Number of subjects included in the model.

(b) MMRM based on assessments occurring on or before Study Day 171 at the dosing visits up to W25D1, with change from baseline treated as the dependent variable.

The baseline score, treatment, visit, the baseline*visit interaction, and the treatment*visit interaction are included as fixed effects. Visit is treated as a repeated effect using an UN covariance matrix, if possible, and CS otherwise.

The LS means are overall estimates across all post-baseline visits included in the model.

(c) Calculated based on the LS mean difference and an approximate pooled SD derived from the SE of the LS mean difference.

(d) p-value for heterogeneity of the LS mean difference across subgroups calculated using the Cochran's Q test.

Program: ./primary/./pgm_code/./primary/rpt/pgm_code/rf-ef-hrqfnmmchgw24subept200.sas

05APR2024:9:52:17

Protocol: ACE-536-MDS-002

Page 7 of 16

Table 62.2
 FACT-AnScales: MMRM Analysis of Change from Baseline in Week 1-24 - Subgroup Analysis
 Subjects with sEPO Level at Baseline <200 U/L
 HRQoL Evaluable Population - FACT-An

	Luspatercept (N=136)			Epoetin Alfa (N=134)			Luspatercept vs. Epoetin Alfa		Inter- -action (d)
	N (a)	Baseline mean (SD)	Change LS mean (SE) [b]	N (a)	Baseline mean (SD)	Change LS mean (SE) [b]	LS mean difference (95% CI) p-value (b)	Hedges'g (95% CI) (c)	
FACT-AN TOTAL SCORE									
SF36L									0.4506
MUTATED	88	127.3 (23.21)	1.3 (1.41)	73	128.0 (23.91)	2.3 (1.57)	-0.99 (-5.17, 3.19) 0.6408	-0.06 (-0.30, 0.18)	
NON-MUTATED	45	124.1 (28.91)	6.1 (2.38)	54	118.3 (30.19)	4.2 (2.23)	1.96 (-4.56, 8.47) 0.5525	0.07 (-0.17, 0.31)	
BASELINE PLATELETS									N.D.
< 100 10 ⁹ /L	17	124.0 (31.53)	N.E N.E	14	101.6 (31.32)	N.E N.E	N.E N.E	N.E N.E	
100 to 450 10 ⁹ /L	113	125.9 (24.28)	2.3 (1.35)	109	127.0 (25.28)	2.1 (1.40)	0.27 (-3.55, 4.10) 0.8881	0.02 (-0.22, 0.26)	
> 450 10 ⁹ /L	4	137.8 (27.87)	N.E N.E	9	118.5 (26.85)	N.E N.E	N.E N.E	N.E N.E	

Cut-off date: 31-Mar-2023

(a) Number of subjects included in the model.

(b) MMRM based on assessments occurring on or before Study Day 171 at the dosing visits up to W25D1, with change from baseline treated as the dependent variable.

The baseline score, treatment, visit, the baseline*visit interaction, and the treatment*visit interaction are included as fixed effects. Visit is treated as a repeated effect using an UN covariance matrix, if possible, and CS otherwise.

The LS means are overall estimates across all post-baseline visits included in the model.

(c) Calculated based on the LS mean difference and an approximate pooled SD derived from the SE of the LS mean difference.

(d) p-value for heterogeneity of the LS mean difference across subgroups calculated using the Cochran's Q test.

Program: ./primary/./pgm_code/./primary/rpt/pgm_code/rf-ef-hrqfnmmchgw24subeptl200.sas

05APR2024:9:52:17

Protocol: ACE-536-MDS-002

Page 8 of 16

Table 62.2
 FACT-AnScales: MMRM Analysis of Change from Baseline in Week 1-24 - Subgroup Analysis
 Subjects with sEPO Level at Baseline <200 U/L
 HRQoL Evaluable Population - FACT-An

	Luspatercept (N=136)			Epoetin Alfa (N=134)			Luspatercept vs. Epoetin Alfa		Inter- -action (d)
	N (a)	Baseline mean (SD)	Change LS mean (SE) [b]	N (a)	Baseline mean (SD)	Change LS mean (SE) [b]	LS mean difference (95% CI) p-value (b)	Hedges'g (95% CI) (c)	
FACT-AN TOTAL SCORE									0.4836
REGION									
NORTH AMERICA	6	140.1 (33.20)	N.E N.E	7	122.5 (37.95)	N.E N.E	N.E N.E	N.E N.E	
EUROPE	85	126.0 (24.22)	2.6 (1.53)	82	122.6 (27.26)	4.0 (1.60)	-1.39 (-5.76, 2.98)	-0.08 (-0.32, 0.16)	
ASIA	14	132.3 (22.12)	N.E N.E	19	130.1 (25.31)	N.E N.E	N.E N.E	N.E N.E	
REST OF WORLD	29	120.2 (27.41)	4.5 (2.60)	24	122.8 (25.10)	2.7 (2.86)	1.73 (-6.04, 9.51)	0.05 (-0.19, 0.30)	

Cut-off date: 31-Mar-2023

(a) Number of subjects included in the model.

(b) MMRM based on assessments occurring on or before Study Day 171 at the dosing visits up to W25D1, with change from baseline treated as the dependent variable.

The baseline score, treatment, visit, the baseline*visit interaction, and the treatment*visit interaction are included as fixed effects. Visit is treated as a repeated effect using an UN covariance matrix, if possible, and CS otherwise.

The LS means are overall estimates across all post-baseline visits included in the model.

(c) Calculated based on the LS mean difference and an approximate pooled SD derived from the SE of the LS mean difference.

(d) p-value for heterogeneity of the LS mean difference across subgroups calculated using the Cochran's Q test.

Program: ./primary/./pgm_code/./primary/rpt/pgm_code/rf-ef-hrqfnmmchgw24subeptl200.sas

05APR2024:9:52:17

Protocol: ACE-536-MDS-002

Page 9 of 16

Table 62.2
 FACT-AnScales: MMRM Analysis of Change from Baseline in Week 1-24 - Subgroup Analysis
 Subjects with sEPO Level at Baseline <200 U/L
 HRQoL Evaluable Population - FACT-An

	Luspatercept (N=136)			Epoetin Alfa (N=134)			Luspatercept vs. Epoetin Alfa		
	N (a)	Baseline mean (SD)	Change LS mean (SE) [b]	N (a)	Baseline mean (SD)	Change LS mean (SE) [b]	LS mean difference (95% CI) p-value (b)	Hedges'g (95% CI) (c)	Inter- action (d)
FACT-G TOTAL SCORE									
AGE CATEGORIES (YEARS)									
<= 64	19	70.8 (14.55)	N.E N.E	18	74.9 (15.86)	N.E N.E	N.E N.E	N.E N.E	0.9749
65-74	45	74.3 (12.14)	0.4 (1.24)	41	71.6 (14.29)	-0.6 (1.32)	1.00 (-2.61, 4.62) 0.5827	0.07 (-0.17, 0.31)	
>= 75	70	74.9 (15.60)	1.1 (0.99)	73	73.4 (14.07)	-0.0 (0.99)	1.07 (-1.70, 3.85) 0.4455	0.09 (-0.15, 0.33)	
GENDER									
MALE	77	76.2 (14.95)	1.1 (0.94)	65	71.8 (14.07)	-0.4 (1.06)	1.55 (-1.28, 4.37) 0.2813	0.13 (-0.11, 0.37)	0.4252
FEMALE	57	71.3 (13.07)	0.8 (1.08)	67	74.3 (14.55)	0.9 (1.00)	-0.10 (-3.03, 2.84) 0.9488	-0.01 (-0.25, 0.23)	

Cut-off date: 31-Mar-2023

(a) Number of subjects included in the model.

(b) MMRM based on assessments occurring on or before Study Day 171 at the dosing visits up to W25D1, with change from baseline treated as the dependent variable.

The baseline score, treatment, visit, the baseline*visit interaction, and the treatment*visit interaction are included as fixed effects. Visit is treated as a repeated effect using an UN covariance matrix, if possible, and CS otherwise. The LS means are overall estimates across all post-baseline visits included in the model.

(c) Calculated based on the LS mean difference and an approximate pooled SD derived from the SE of the LS mean difference.

(d) p-value for heterogeneity of the LS mean difference across subgroups calculated using the Cochran's Q test.

Program: ./primary/./pgm_code/./primary/rpt/pgm_code/rf-ef-hrqfnmmchgw24subept200.sas

05APR2024:9:52:17

Protocol: ACE-536-MDS-002

Page 10 of 16

Table 62.2
 FACT-AnScales: MMRM Analysis of Change from Baseline in Week 1-24 - Subgroup Analysis
 Subjects with sEPO Level at Baseline <200 U/L
 HRQoL Evaluable Population - FACT-An

	Luspatercept (N=136)			Epoetin Alfa (N=134)			Luspatercept vs. Epoetin Alfa		Inter- -action (d)
	N (a)	Baseline mean (SD)	Change LS mean (SE) [b]	N (a)	Baseline mean (SD)	Change LS mean (SE) [b]	LS mean difference (95% CI) p-value (b)	Hedges'g (95% CI) (c)	
FACT-G TOTAL SCORE									
RACE									N.D.
WHITE	106	72.9 (13.69)	1.3 (0.77)	103	72.4 (14.50)	0.8 (0.79)	0.53 (-1.65, 2.71) 0.6309	0.06 (-0.18, 0.30)	
NON-WHITE	17	78.6 (18.38)	N.E N.E	20	74.0 (13.77)	N.E N.E	N.E N.E	N.E N.E	
BASELINE TRANSFUSION BURDEN									0.3613
< 4 UNITS	89	74.4 (14.59)	1.2 (0.87)	85	72.7 (13.86)	-0.2 (0.90)	1.45 (-1.03, 3.93) 0.2502	0.14 (-0.10, 0.38)	
> 4 UNITS	45	73.5 (13.97)	0.6 (1.19)	47	73.7 (15.24)	1.1 (1.20)	-0.48 (-3.85, 2.89) 0.7791	-0.03 (-0.27, 0.21)	

Cut-off date: 31-Mar-2023

(a) Number of subjects included in the model.

(b) MMRM based on assessments occurring on or before Study Day 171 at the dosing visits up to W25D1, with change from baseline treated as the dependent variable.

The baseline score, treatment, visit, the baseline*visit interaction, and the treatment*visit interaction are included as fixed effects. Visit is treated as a repeated effect using an UN covariance matrix, if possible, and CS otherwise. The LS means are overall estimates across all post-baseline visits included in the model.

(c) Calculated based on the LS mean difference and an approximate pooled SD derived from the SE of the LS mean difference.

(d) p-value for heterogeneity of the LS mean difference across subgroups calculated using the Cochran's Q test.

Program: ./primary/./pgm_code/./primary/rpt/pgm_code/rf-ef-hrqfnmmchgw24subeptl200.sas

05APR2024:9:52:17

Protocol: ACE-536-MDS-002

Page 11 of 16

Table 62.2
 FACT-AnScales: MMRM Analysis of Change from Baseline in Week 1-24 - Subgroup Analysis
 Subjects with sEPO Level at Baseline <200 U/L
 HRQoL Evaluable Population - FACT-An

	Luspatercept (N=136)			Epoetin Alfa (N=134)			Luspatercept vs. Epoetin Alfa		Inter- -action (d)
	N (a)	Baseline mean (SD)	Change LS mean (SE) [b]	N (a)	Baseline mean (SD)	Change LS mean (SE) [b]	LS mean difference (95% CI) p-value (b)	Hedges'g (95% CI) (c)	
FACT-G TOTAL SCORE									
RING SIDEROBLAST STATUS									0.5419
RS+	99	74.5 (13.23)	0.3 (0.81)	92	74.8 (14.01)	0.0 (0.85)	0.31 (-2.00, 2.61) 0.7938	0.03 (-0.21, 0.27)	
RS-	35	73.0 (17.27)	2.5 (1.29)	39	69.3 (14.59)	0.8 (1.27)	1.63 (-2.01, 5.26) 0.3750	0.11 (-0.13, 0.35)	
BASELINE SERUM EPO <= 200 U/L	134	74.1 (14.34)	1.0 (0.70)	132	73.1 (14.32)	0.1 (0.72)	0.87 (-1.11, 2.85) 0.3872	0.11 (-0.13, 0.35)	N.D.

Cut-off date: 31-Mar-2023

(a) Number of subjects included in the model.

(b) MMRM based on assessments occurring on or before Study Day 171 at the dosing visits up to W25D1, with change from baseline treated as the dependent variable.

The baseline score, treatment, visit, the baseline*visit interaction, and the treatment*visit interaction are included as fixed effects. Visit is treated as a repeated effect using an UN covariance matrix, if possible, and CS otherwise. The LS means are overall estimates across all post-baseline visits included in the model.

(c) Calculated based on the LS mean difference and an approximate pooled SD derived from the SE of the LS mean difference.

(d) p-value for heterogeneity of the LS mean difference across subgroups calculated using the Cochran's Q test.

Program: ./primary/./pgm_code/./primary/rpt/pgm_code/ef-ef-hrqfnmmchgw24subeptl200.sas

05APR2024:9:52:17

Protocol: ACE-536-MDS-002

Page 12 of 16

Table 62.2
 FACT-AnScales: MMRM Analysis of Change from Baseline in Week 1-24 - Subgroup Analysis
 Subjects with sEPO Level at Baseline <200 U/L
 HRQoL Evaluable Population - FACT-An

	Luspatercept (N=136)			Epoetin Alfa (N=134)			Luspatercept vs. Epoetin Alfa		
	N (a)	Baseline mean (SD)	Change LS mean (SE) [b]	N (a)	Baseline mean (SD)	Change LS mean (SE) [b]	LS mean difference (95% CI) p-value (b)	Hedges'g (95% CI) (c)	Inter- action (d)
FACT-G TOTAL SCORE									
MDS WHO CLASSIFICATION AT BASELINE									0.2825
MDS-MLD	36	73.0 (17.07)	3.1 (1.43)	36	70.6 (14.97)	0.4 (1.48)	2.67 (-1.44, 6.78) 0.1992	0.16 (-0.08, 0.40)	
MDS-RS-MLD	95	74.4 (13.34)	0.2 (0.81)	83	74.3 (13.49)	0.1 (0.88)	0.11 (-2.25, 2.47) 0.9269	0.01 (-0.23, 0.25)	

Cut-off date: 31-Mar-2023

(a) Number of subjects included in the model.

(b) MMRM based on assessments occurring on or before Study Day 171 at the dosing visits up to W25D1, with change from baseline treated as the dependent variable.

The baseline score, treatment, visit, the baseline*visit interaction, and the treatment*visit interaction are included as fixed effects. Visit is treated as a repeated effect using an UN covariance matrix, if possible, and CS otherwise. The LS means are overall estimates across all post-baseline visits included in the model.

(c) Calculated based on the LS mean difference and an approximate pooled SD derived from the SE of the LS mean difference.

(d) p-value for heterogeneity of the LS mean difference across subgroups calculated using the Cochran's Q test.

Program: ./primary/./pgm_code/./primary/rpt/pgm_code/rf-ef-hrqfnmmchgw24subeptl200.sas

05APR2024:9:52:17

Protocol: ACE-536-MDS-002

Page 13 of 16

Table 62.2
 FACT-AnScales: MMRM Analysis of Change from Baseline in Week 1-24 - Subgroup Analysis
 Subjects with sEPO Level at Baseline <200 U/L
 HRQoL Evaluable Population - FACT-An

	Luspatercept (N=136)			Epoetin Alfa (N=134)			Luspatercept vs. Epoetin Alfa		
	N (a)	Baseline mean (SD)	Change LS mean (SE) [b]	N (a)	Baseline mean (SD)	Change LS mean (SE) [b]	LS mean difference (95% CI) p-value (b)	Hedges'g (95% CI) (c)	Inter- action (d)
FACT-G TOTAL SCORE TIME SINCE INITIAL DIAGNOSIS AT BASELINE <= 1 YEARS	78	73.9 (15.44)	1.3 (0.89)	90	72.7 (14.20)	-0.7 (0.84)	1.94 (-0.47, 4.36) 0.1143	0.19 (-0.05, 0.44)	N.D.
> 1 to 2 YEARS	15	74.3 (11.98)	N.E	15	68.1 (13.39)	N.E	N.E	N.E	
> 2 to 5 YEARS	24	75.8 (14.88)	N.E	17	74.8 (14.51)	N.E	N.E	N.E	
> 5 YEARS	17	72.8 (10.61)	N.E	10	80.5 (15.14)	N.E	N.E	N.E	

Cut-off date: 31-Mar-2023

(a) Number of subjects included in the model.

(b) MMRM based on assessments occurring on or before Study Day 171 at the dosing visits up to W25D1, with change from baseline treated as the dependent variable.

The baseline score, treatment, visit, the baseline*visit interaction, and the treatment*visit interaction are included as fixed effects. Visit is treated as a repeated effect using an UN covariance matrix, if possible, and CS otherwise. The LS means are overall estimates across all post-baseline visits included in the model.

(c) Calculated based on the LS mean difference and an approximate pooled SD derived from the SE of the LS mean difference.

(d) p-value for heterogeneity of the LS mean difference across subgroups calculated using the Cochran's Q test.

Program: ./primary/./pgm_code/./primary/rpt/pgm_code/rf-ef-hrqfnmmchgw24subeptl200.sas

05APR2024:9:52:17

Protocol: ACE-536-MDS-002

Page 14 of 16

Table 62.2
 FACT-AnScales: MMRM Analysis of Change from Baseline in Week 1-24 - Subgroup Analysis
 Subjects with sEPO Level at Baseline <200 U/L
 HRQoL Evaluable Population - FACT-An

	Luspatercept (N=136)			Epoetin Alfa (N=134)			Luspatercept vs. Epoetin Alfa		Inter- -action (d)
	N (a)	Baseline mean (SD)	Change LS mean (SE) [b]	N (a)	Baseline mean (SD)	Change LS mean (SE) [b]	LS mean difference (95% CI) p-value (b)	Hedges'g (95% CI) (c)	
FACT-G TOTAL SCORE ECOG PERFORMANCE STATUS AT BASELINE 0 or 1	131	74.5 (14.23)	0.6 (0.70)	118	74.0 (14.21)	0.1 (0.75)	0.51 (-1.50, 2.53) 0.6166	0.06 (-0.18, 0.30)	N.D.
2	3	59.7 (14.08)	N.E N.E	14	65.2 (13.18)	N.E N.E	N.E N.E	N.E N.E	0.2269
BASELINE IPSS-R RISK VERY LOW	12	77.4 (17.41)	N.E N.E	14	76.4 (10.54)	N.E N.E	N.E N.E	N.E N.E	
LOW	95	73.7 (14.26)	1.3 (0.83)	97	73.4 (14.43)	1.0 (0.83)	0.29 (-2.01, 2.60) 0.8025	0.03 (-0.21, 0.27)	
INTERMEDIATE	25	74.8 (13.82)	-0.2 (1.67)	19	70.6 (16.22)	-4.0 (2.03)	3.76 (-1.54, 9.07) 0.1592	0.18 (-0.07, 0.42)	

Cut-off date: 31-Mar-2023

(a) Number of subjects included in the model.

(b) MMRM based on assessments occurring on or before Study Day 171 at the dosing visits up to W25D1, with change from baseline treated as the dependent variable.

The baseline score, treatment, visit, the baseline*visit interaction, and the treatment*visit interaction are included as fixed effects. Visit is treated as a repeated effect using an UN covariance matrix, if possible, and CS otherwise.

The LS means are overall estimates across all post-baseline visits included in the model.

(c) Calculated based on the LS mean difference and an approximate pooled SD derived from the SE of the LS mean difference.

(d) p-value for heterogeneity of the LS mean difference across subgroups calculated using the Cochran's Q test.

Program: ./primary/./pgm_code/./primary/rpt/pgm_code/rf-ef-hrqfnmmchgw24subepl200.sas

05APR2024:9:52:17

Protocol: ACE-536-MDS-002

Page 15 of 16

Table 62.2
 FACT-AnScales: MMRM Analysis of Change from Baseline in Week 1-24 - Subgroup Analysis
 Subjects with sEPO Level at Baseline <200 U/L
 HRQoL Evaluable Population - FACT-An

	Luspatercept (N=136)			Epoetin Alfa (N=134)			Luspatercept vs. Epoetin Alfa		
	N (a)	Baseline mean (SD)	Change LS mean (SE) [b]	N (a)	Baseline mean (SD)	Change LS mean (SE) [b]	LS mean difference (95% CI) p-value (b)	Hedges'g (95% CI) (c)	Inter- action (d)
FACT-G TOTAL SCORE									
SF3B1									0.4628
MUTATED	88	75.1 (13.14)	0.4 (0.85)	73	74.6 (13.33)	0.2 (0.94)	0.23 (-2.27, 2.74) 0.8536	0.02 (-0.22, 0.26)	
NON-MUTATED	45	72.9 (16.26)	2.1 (1.24)	54	71.2 (15.17)	0.3 (1.16)	1.79 (-1.59, 5.17) 0.2948	0.13 (-0.11, 0.37)	
BASELINE PLATELETS									N.D.
< 100 10 ⁹ /L	17	71.4 (16.09)	N.E N.E	14	65.6 (16.61)	N.E N.E	N.E N.E	N.E N.E	
100 to 450 10 ⁹ /L	113	74.3 (14.07)	0.7 (0.79)	109	74.3 (13.41)	0.1 (0.82)	0.57 (-1.67, 2.81) 0.6180	0.06 (-0.18, 0.30)	
> 450 10 ⁹ /L	4	82.3 (14.86)	N.E N.E	9	69.2 (18.58)	N.E N.E	N.E N.E	N.E N.E	

Cut-off date: 31-Mar-2023

(a) Number of subjects included in the model.

(b) MMRM based on assessments occurring on or before Study Day 171 at the dosing visits up to W25D1, with change from baseline treated as the dependent variable.

The baseline score, treatment, visit, the baseline*visit interaction, and the treatment*visit interaction are included as fixed effects. Visit is treated as a repeated effect using an UN covariance matrix, if possible, and CS otherwise.

The LS means are overall estimates across all post-baseline visits included in the model.

(c) Calculated based on the LS mean difference and an approximate pooled SD derived from the SE of the LS mean difference.

(d) p-value for heterogeneity of the LS mean difference across subgroups calculated using the Cochran's Q test.

Program: ./primary/./pgm_code/./primary/rpt/pgm_code/rf-ef-hrqfnmmchgw24subeptl200.sas

05APR2024:9:52:17

Protocol: ACE-536-MDS-002

Page 16 of 16

Table 62.2
 FACT-AnScales: MMRM Analysis of Change from Baseline in Week 1-24 - Subgroup Analysis
 Subjects with sEPO Level at Baseline <200 U/L
 HRQoL Evaluable Population - FACT-An

	Luspatercept (N=136)			Epoetin Alfa (N=134)			Luspatercept vs. Epoetin Alfa		
	N (a)	Baseline mean (SD)	Change LS mean (SE) [b]	N (a)	Baseline mean (SD)	Change LS mean (SE) [b]	LS mean difference (95% CI) p-value (b)	Hedges'g (95% CI) (c)	Inter- -action (d)
FACT-G TOTAL SCORE									
REGION									N.D.
NORTH AMERICA	6	87.1 (12.98)	N.E N.E	7	76.1 (19.80)	N.E N.E	N.E N.E	N.E N.E	
EUROPE	85	73.2 (14.08)	0.8 (0.88)	82	72.6 (14.43)	0.9 (0.91)	-0.06 (-2.56, 2.43) 0.9610	-0.01 (-0.25, 0.23)	
ASIA	14	77.4 (14.03)	N.E N.E	19	74.2 (14.13)	N.E N.E	N.E N.E	N.E N.E	
REST OF WORLD	29	72.7 (14.66)	N.E N.E	24	72.9 (13.08)	N.E N.E	N.E N.E	N.E N.E	

Cut-off date: 31-Mar-2023

(a) Number of subjects included in the model.

(b) MMRM based on assessments occurring on or before Study Day 171 at the dosing visits up to W25D1, with change from baseline treated as the dependent variable.

The baseline score, treatment, visit, the baseline*visit interaction, and the treatment*visit interaction are included as fixed effects. Visit is treated as a repeated effect using an UN covariance matrix, if possible, and CS otherwise.

The LS means are overall estimates across all post-baseline visits included in the model.

(c) Calculated based on the LS mean difference and an approximate pooled SD derived from the SE of the LS mean difference.

(d) p-value for heterogeneity of the LS mean difference across subgroups calculated using the Cochran's Q test.

Program: /./primary/./pgm_code/./primary/rpt/pgm_code/rf-ef-hrqfnmmchgw24subeptl200.sas

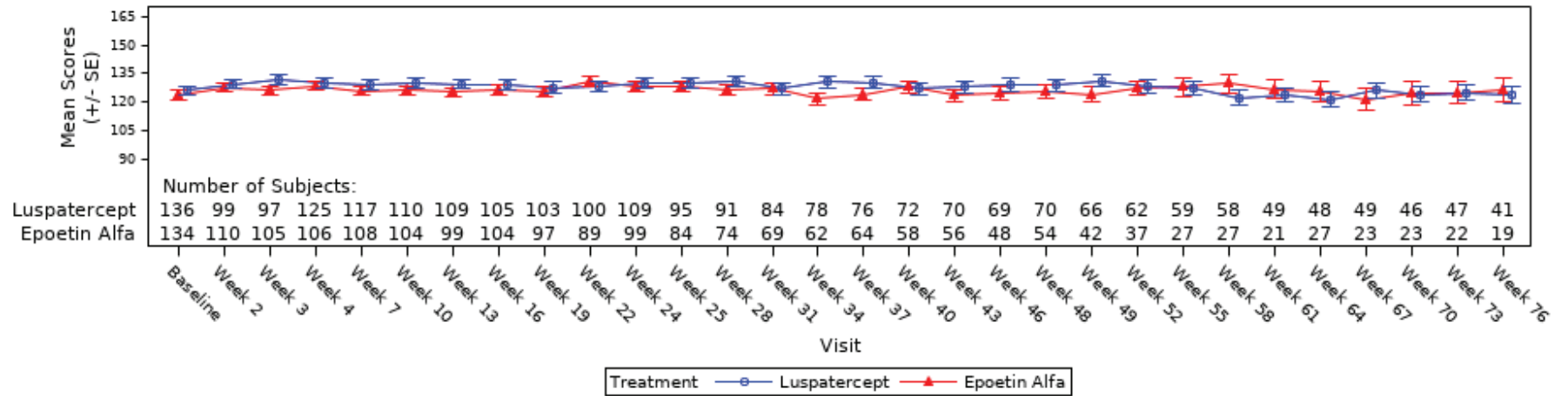
05APR2024:9:52:17

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Protocol: ACE-536-MDS-002

Page 1 of 18

Figure 11.2:
Line Plot of Mean PRO Scores Over Time - FACT-AnScales - Subjects with sEPO Level at Baseline <200 U/L - HRQoL
Evaluable Population - FACT-An
FACT-An Total Score



Cut-off date: 31-Mar-2023

SE = Standard error.

This display includes all post-baseline visits with scheduled FACT-AnScales collection and at least 5 subjects with a non-missing score in one of the treatment arms.

Program Source: /opt/zfs001/prd/bms214671/stats/market/prog/figures

Program Name: rg-ef-pro-ebr1705.sas

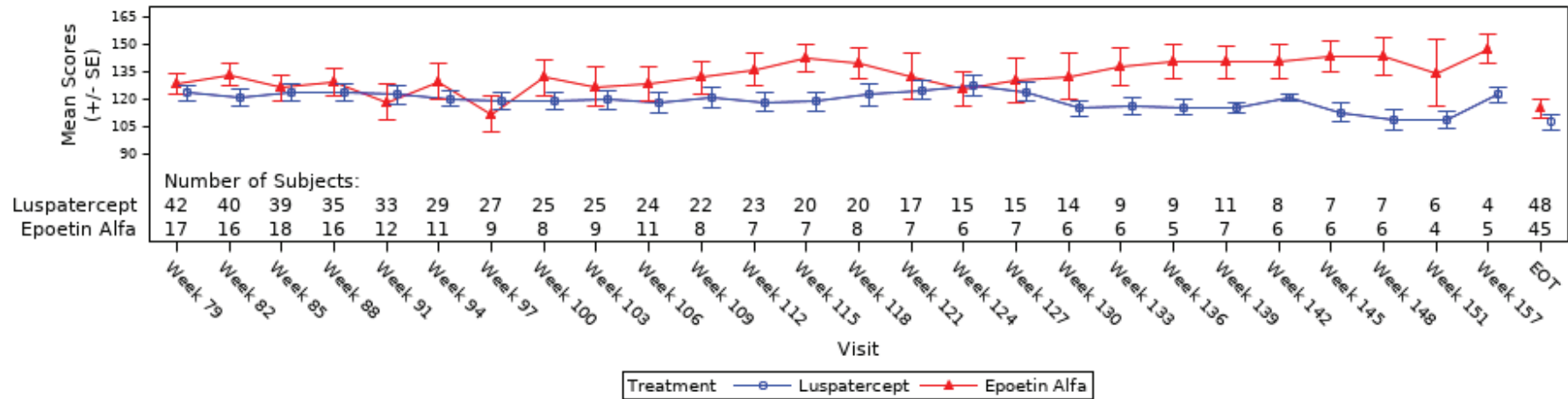
06DEC2023:10:42:31

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Protocol: ACE-536-MDS-002

Page 2 of 18

Figure 11.2:
Line Plot of Mean PRO Scores Over Time - FACT-AnScales - Subjects with sEPO Level at Baseline <200 U/L - HRQoL Evaluable Population -
FACT-An
FACT-An Total Score



Cut-off date: 31-Mar-2023

SE = Standard error.

This display includes all post-baseline visits with scheduled FACT-AnScales collection and at least 5 subjects with a non-missing score in one of the treatment arms.

Program Source: /opt/zfs001/prd/bms214671/stats/market/prog/figures

Program Name: rg-ef-pro-ebr1705.sas

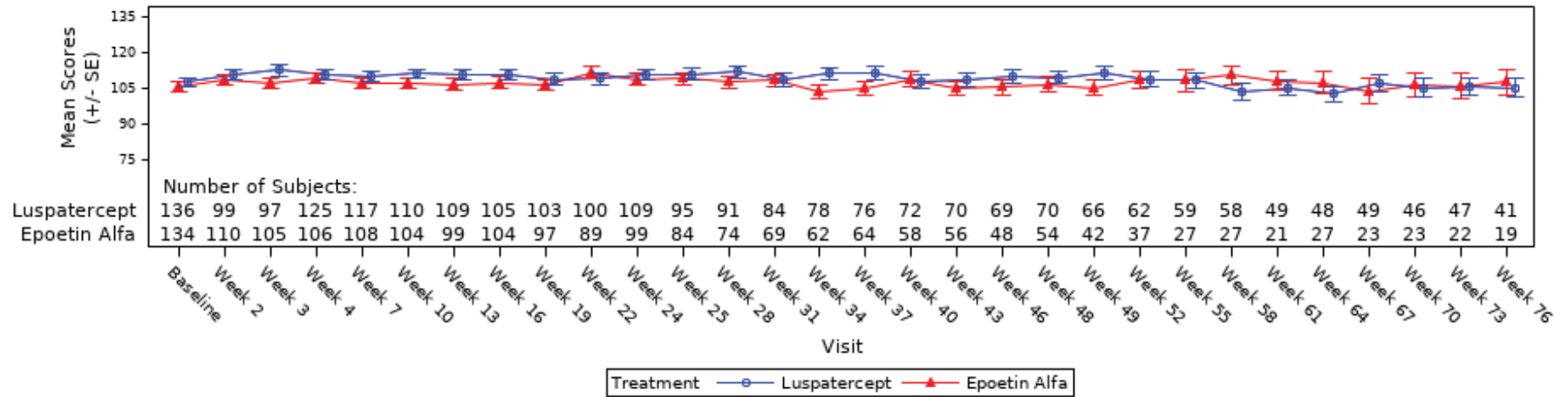
06DEC2023:10:42:31

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Protocol: ACE-536-MDS-002

Page 3 of 18

Figure 11.2: Line Plot of Mean PRO Scores Over Time - FACT-AnScales - Subjects with sEPO Level at Baseline <200 U/L - HRQoL Evaluable Population - FACT-An FACIT-F Total Score



Cut-off date: 31-Mar-2023

SE = Standard error.

This display includes all post-baseline visits with scheduled FACT-AnScales collection and at least 5 subjects with a non-missing score in one of the treatment arms.

Program Source: /opt/zfs001/prd/bms214671/stats/market/prog/figures

Program Name: rg-ef-pro-ebr1705.sas

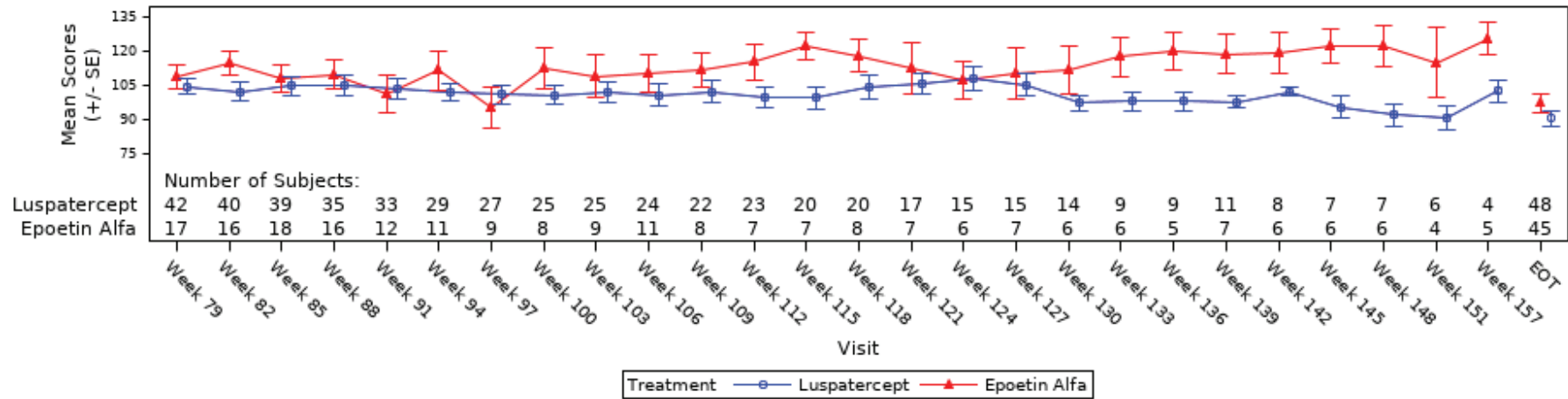
06DEC2023:10:42:31

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Protocol: ACE-536-MDS-002

Page 4 of 18

Figure 11.2:
Line Plot of Mean PRO Scores Over Time - FACT-AnScales - Subjects with sEPO Level at Baseline <200 U/L - HRQoL Evaluable Population -
FACT-An
FACIT-F Total Score



Cut-off date: 31-Mar-2023

SE = Standard error.

This display includes all post-baseline visits with scheduled FACT-AnScales collection and at least 5 subjects with a non-missing score in one of the treatment arms.

Program Source: /opt/zfs001/prd/bms214671/stats/market/prog/figures

Program Name: rg-ef-pro-ebr1705.sas

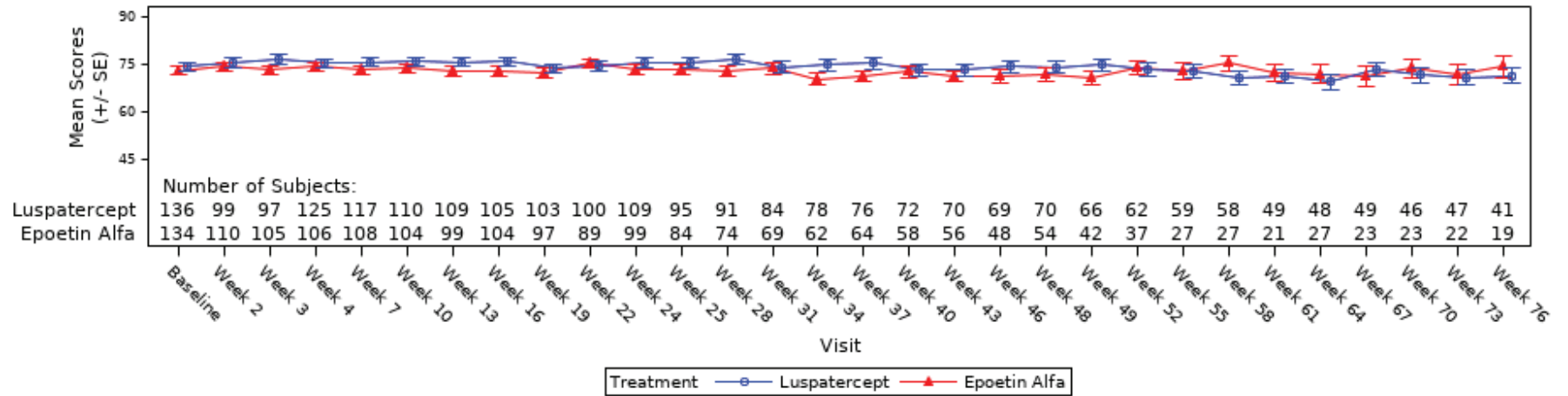
06DEC2023:10:42:31

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Protocol: ACE-536-MDS-002

Page 5 of 18

Figure 11.2:
Line Plot of Mean PRO Scores Over Time - FACT-AnScales - Subjects with sEPO Level at Baseline <200 U/L - HRQoL Evaluable Population -
FACT-An
FACT-G Total Score



Cut-off date: 31-Mar-2023

SE = Standard error.

This display includes all post-baseline visits with scheduled FACT-AnScales collection and at least 5 subjects with a non-missing score in one of the treatment arms.

Program Source: /opt/zfs001/prd/bms214671/stats/market/prog/figures

Program Name: rg-ef-pro-ebr1705.sas

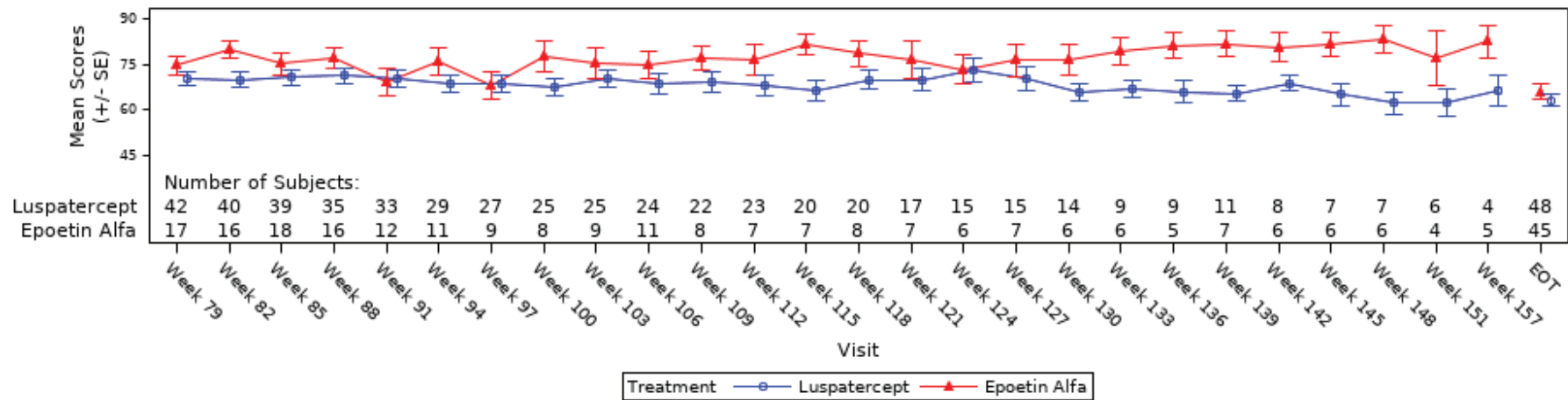
06DEC2023:10:42:31

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Protocol: ACE-536-MDS-002

Page 6 of 18

Figure 11.2:
Line Plot of Mean PRO Scores Over Time - FACT-AnScales - Subjects with sEPO Level at Baseline <200 U/L - HRQoL Evaluable Population -
FACT-An
FACT-G Total Score



Cut-off date: 31-Mar-2023

SE = Standard error.

This display includes all post-baseline visits with scheduled FACT-AnScales collection and at least 5 subjects with a non-missing score in one of the treatment arms.

Program Source: /opt/zfs001/prd/bms214671/stats/market/prog/figures

Program Name: rg-ef-pro-ebr1705.sas

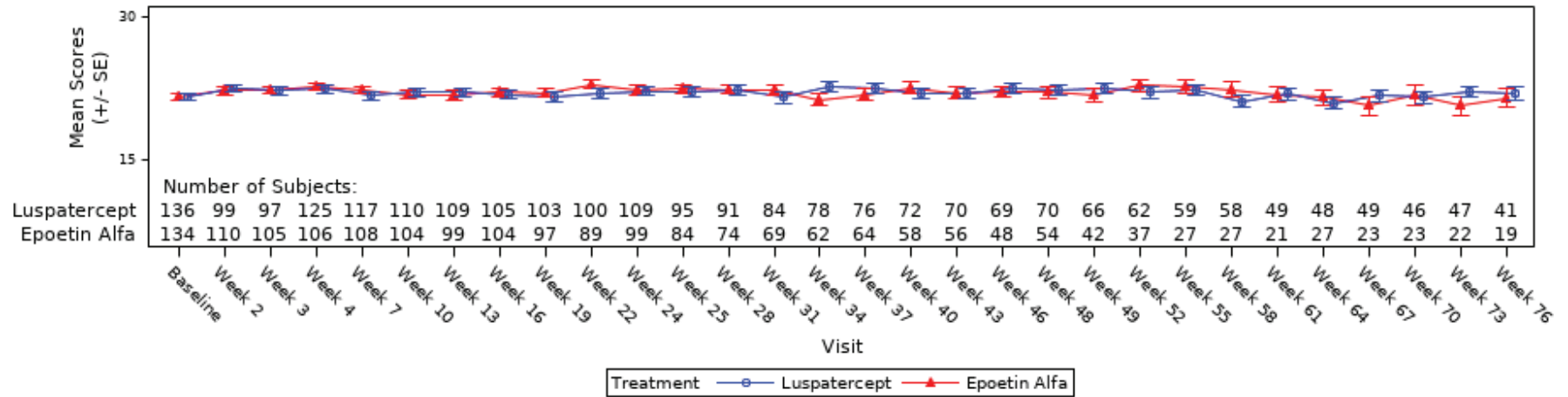
06DEC2023:10:42:31

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Protocol: ACE-536-MDS-002

Page 7 of 18

Figure 11.2:
Line Plot of Mean PRO Scores Over Time - FACT-AnScales - Subjects with sEPO Level at Baseline <200 U/L - HRQoL Evaluable Population -
FACT-An
FACT-G Physical Well-being



Cut-off date: 31-Mar-2023

SE = Standard error.

This display includes all post-baseline visits with scheduled FACT-AnScales collection and at least 5 subjects with a non-missing score in one of the treatment arms.

Program Source: /opt/zfs001/prd/bms214671/stats/market/prog/figures

Program Name: rg-ef-pro-ebr1705.sas

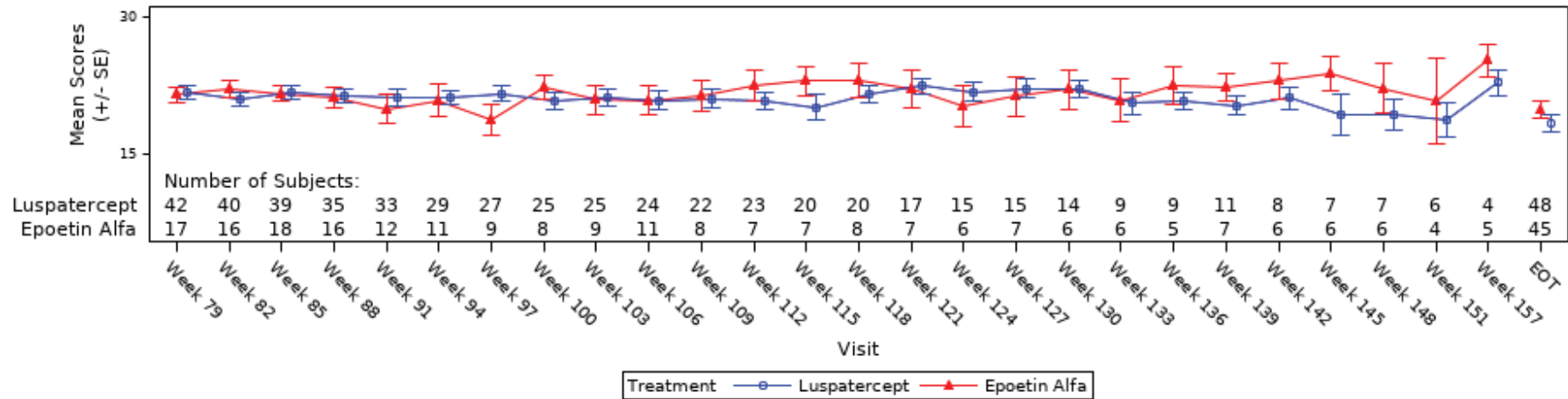
06DEC2023:10:42:31

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Protocol: ACE-536-MDS-002

Page 8 of 18

Figure 11.2:
Line Plot of Mean PRO Scores Over Time - FACT-AnScales - Subjects with sEPO Level at Baseline <200 U/L - HRQoL Evaluable Population -
FACT-An
FACT-G Physical Well-being



Cut-off date: 31-Mar-2023

SE = Standard error.

This display includes all post-baseline visits with scheduled FACT-AnScales collection and at least 5 subjects with a non-missing score in one of the treatment arms.

Program Source: /opt/zfs001/prd/bms214671/stats/market/prog/figures

Program Name: rg-ef-pro-ebr1705.sas

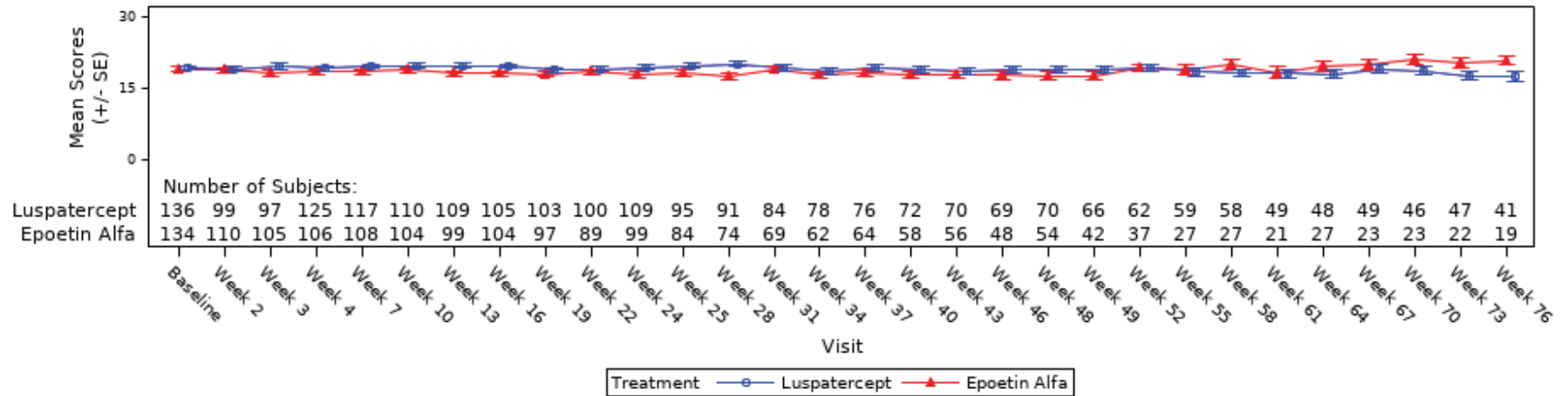
06DEC2023:10:42:31

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Protocol: ACE-536-MDS-002

Page 9 of 18

Figure 11.2:
Line Plot of Mean PRO Scores Over Time - FACT-AnScales - Subjects with sEPO Level at Baseline <200 U/L - HRQoL Evaluable Population -
FACT-An
FACT-G Social/Family Well-being



Cut-off date: 31-Mar-2023

SE = Standard error.

This display includes all post-baseline visits with scheduled FACT-AnScales collection and at least 5 subjects with a non-missing score in one of the treatment arms.

Program Source: /opt/zfs001/prd/bms214671/stats/market/prog/figures

Program Name: rg-ef-pro-ebr1705.sas

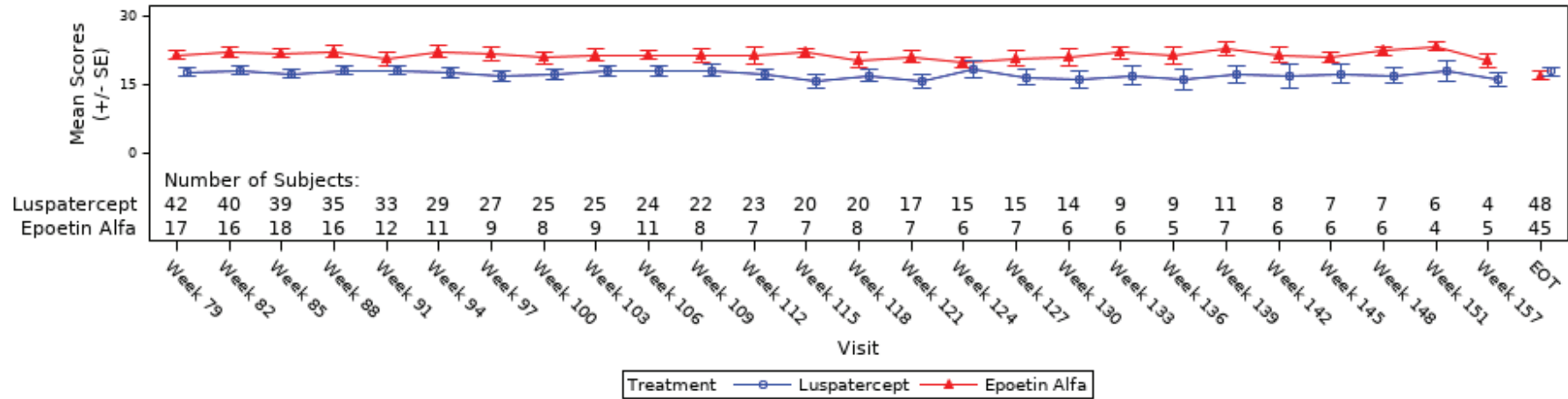
06DEC2023:10:42:31

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Protocol: ACE-536-MDS-002

Page 10 of 18

Figure 11.2:
Line Plot of Mean PRO Scores Over Time - FACT-AnScales - Subjects with sEPO Level at Baseline <200 U/L - HRQoL Evaluable Population -
FACT-An
FACT-G Social/Family Well-being



Cut-off date: 31-Mar-2023

SE = Standard error.

This display includes all post-baseline visits with scheduled FACT-AnScales collection and at least 5 subjects with a non-missing score in one of the treatment arms.

Program Source: /opt/zfs001/prd/bms214671/stats/market/prog/figures

Program Name: rg-ef-pro-ebr1705.sas

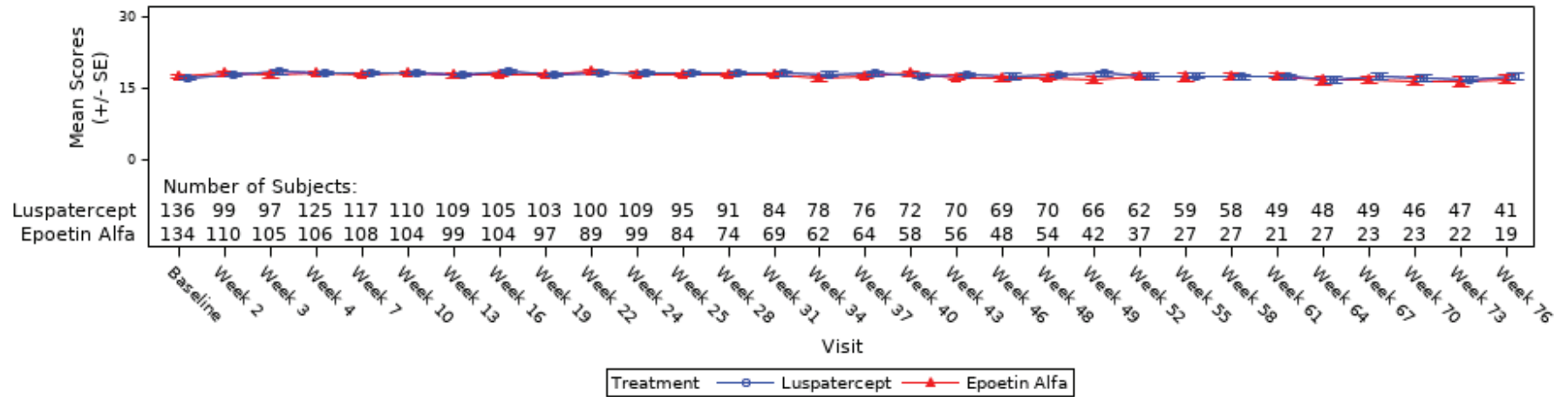
06DEC2023:10:42:31

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Protocol: ACE-536-MDS-002

Page 11 of 18

Figure 11.2:
Line Plot of Mean PRO Scores Over Time - FACT-AnScales - Subjects with sEPO Level at Baseline <200 U/L - HRQoL Evaluable Population -
FACT-An
FACT-G Emotional Well-being



Cut-off date: 31-Mar-2023

SE = Standard error.

This display includes all post-baseline visits with scheduled FACT-AnScales collection and at least 5 subjects with a non-missing score in one of the treatment arms.

Program Source: /opt/zfs001/prd/bms214671/stats/market/prog/figures

Program Name: rg-ef-pro-ebr1705.sas

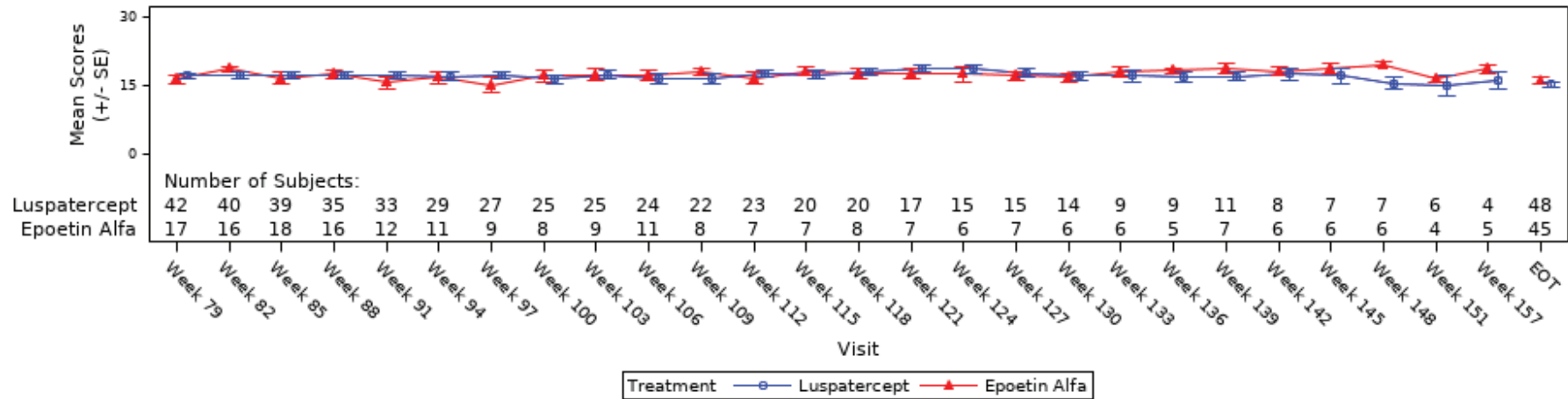
06DEC2023:10:42:31

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Protocol: ACE-536-MDS-002

Page 12 of 18

Figure 11.2:
Line Plot of Mean PRO Scores Over Time - FACT-AnScales - Subjects with sEPO Level at Baseline <200 U/L - HRQoL Evaluable Population -
FACT-An
FACT-G Emotional Well-being



Cut-off date: 31-Mar-2023

SE = Standard error.

This display includes all post-baseline visits with scheduled FACT-AnScales collection and at least 5 subjects with a non-missing score in one of the treatment arms.

Program Source: /opt/zfs001/prd/bms214671/stats/market/prog/figures

Program Name: rg-ef-pro-ebr1705.sas

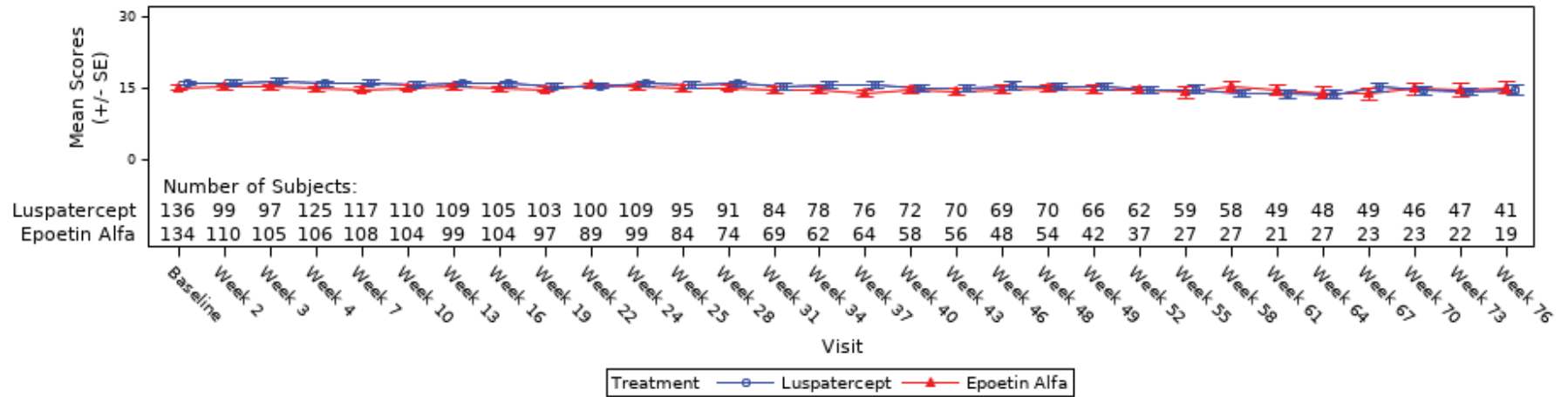
06DEC2023:10:42:31

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Protocol: ACE-536-MDS-002

Page 13 of 18

Figure 11.2:
Line Plot of Mean PRO Scores Over Time - FACT-AnScales - Subjects with sEPO Level at Baseline <200 U/L - HRQoL Evaluable Population - FACT-An
FACT-G Functional Well-being



Cut-off date: 31-Mar-2023

SE = Standard error.

This display includes all post-baseline visits with scheduled FACT-AnScales collection and at least 5 subjects with a non-missing score in one of the treatment arms.

Program Source: /opt/zfs001/prd/bms214671/stats/market/prog/figures

Program Name: rg-ef-pro-ebr1705.sas

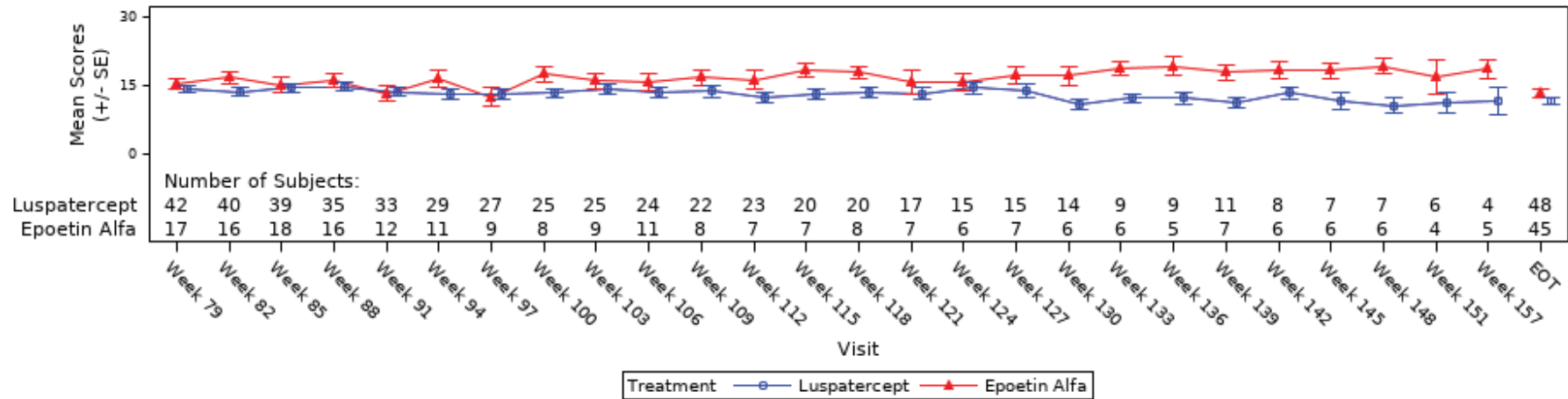
06DEC2023:10:42:31

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Protocol: ACE-536-MDS-002

Page 14 of 18

Figure 11.2:
Line Plot of Mean PRO Scores Over Time - FACT-AnScales - Subjects with sEPO Level at Baseline <200 U/L - HRQoL Evaluable Population - FACT-An
FACT-G Functional Well-being



Cut-off date: 31-Mar-2023

SE = Standard error.

This display includes all post-baseline visits with scheduled FACT-AnScales collection and at least 5 subjects with a non-missing score in one of the treatment arms.

Program Source: /opt/zfs001/prd/bms214671/stats/market/prog/figures

Program Name: rg-ef-pro-ebr1705.sas

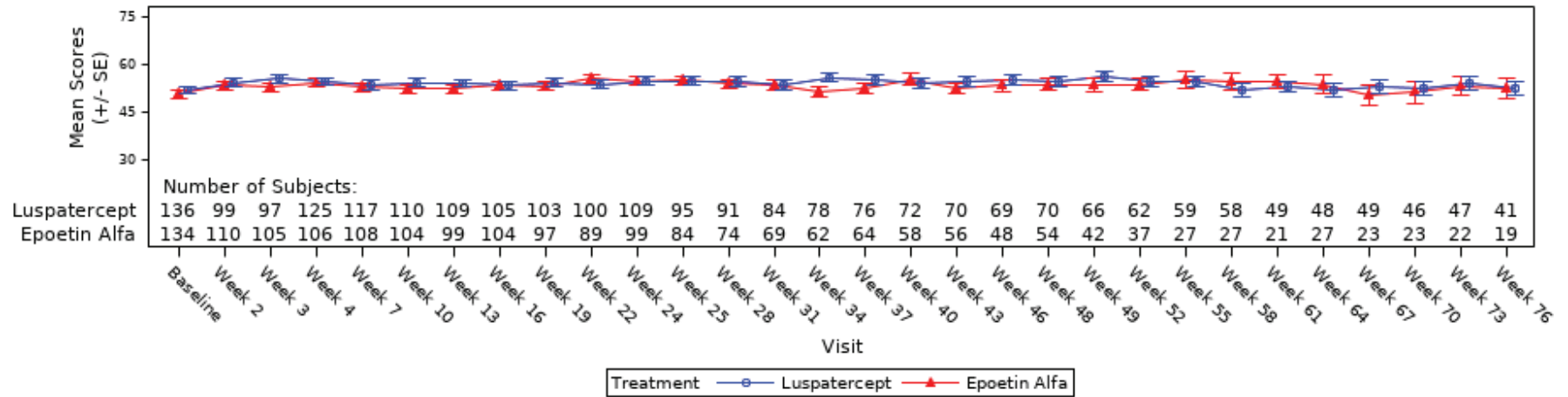
06DEC2023:10:42:31

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Protocol: ACE-536-MDS-002

Page 15 of 18

Figure 11.2:
Line Plot of Mean PRO Scores Over Time - FACT-AnScales - Subjects with sEPO Level at Baseline <200 U/L - HRQoL Evaluable Population - FACT-An Anemia Subscale



Cut-off date: 31-Mar-2023

SE = Standard error.

This display includes all post-baseline visits with scheduled FACT-AnScales collection and at least 5 subjects with a non-missing score in one of the treatment arms.

Program Source: /opt/zfs001/prd/bms214671/stats/market/prog/figures

Program Name: rg-ef-pro-ebr1705.sas

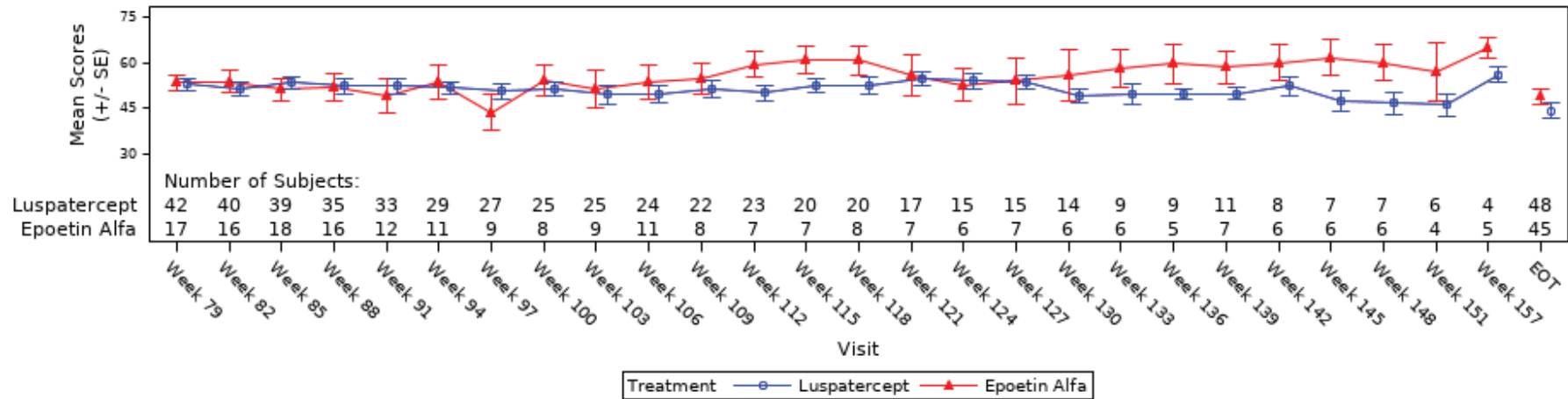
06DEC2023:10:42:31

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Protocol: ACE-536-MDS-002

Page 16 of 18

Figure 11.2:
Line Plot of Mean PRO Scores Over Time - FACT-AnScales - Subjects with sEPO Level at Baseline <200 U/L - HRQoL Evaluable Population - FACT-An Anemia Subscale



Cut-off date: 31-Mar-2023

SE = Standard error.

This display includes all post-baseline visits with scheduled FACT-AnScales collection and at least 5 subjects with a non-missing score in one of the treatment arms.

Program Source: /opt/zfs001/prd/bms214671/stats/market/prog/figures

Program Name: rg-ef-pro-ebr1705.sas

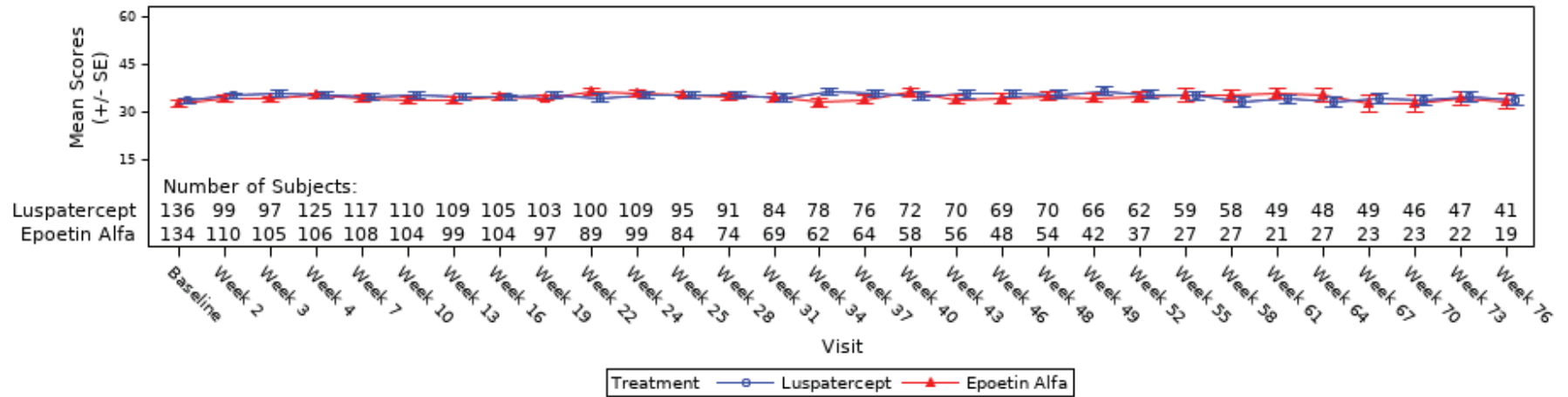
06DEC2023:10:42:31

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Protocol: ACE-536-MDS-002

Page 17 of 18

Figure 11.2:
Line Plot of Mean PRO Scores Over Time - FACT-AnScales - Subjects with sEPO Level at Baseline <200 U/L - HRQoL Evaluable Population - FACT-An Fatigue Subscale



Cut-off date: 31-Mar-2023

SE = Standard error.

This display includes all post-baseline visits with scheduled FACT-AnScales collection and at least 5 subjects with a non-missing score in one of the treatment arms.

Program Source: /opt/zfs001/prd/bms214671/stats/market/prog/figures

Program Name: rg-ef-pro-ebr1705.sas

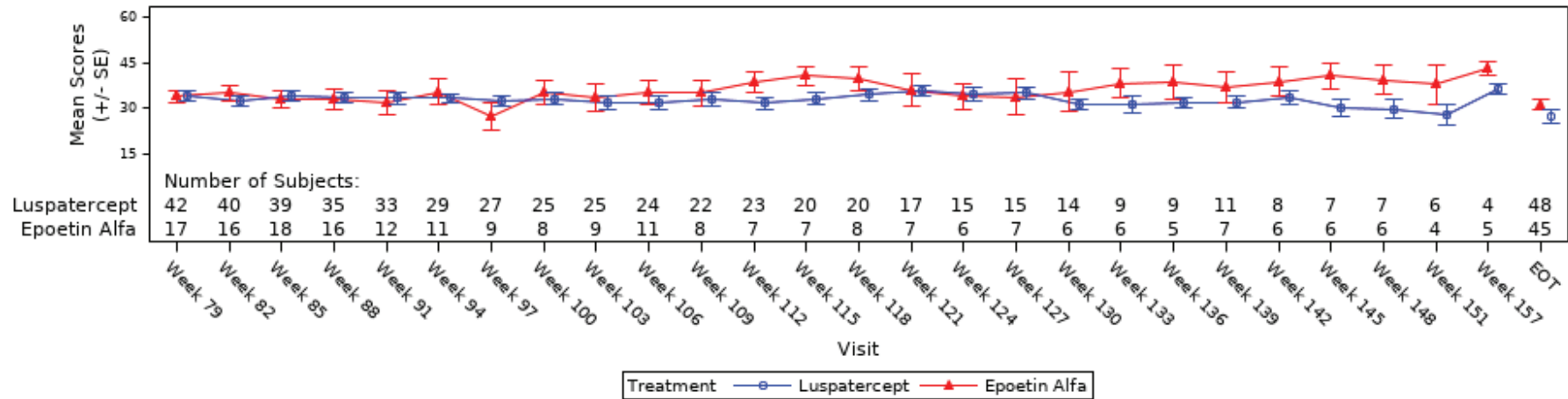
06DEC2023:10:42:31

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Protocol: ACE-536-MDS-002

Page 18 of 18

Figure 11.2:
Line Plot of Mean PRO Scores Over Time - FACT-AnScales - Subjects with sEPO Level at Baseline <200 U/L - HRQoL Evaluable Population - FACT-An Fatigue Subscale



Cut-off date: 31-Mar-2023

SE = Standard error.

This display includes all post-baseline visits with scheduled FACT-AnScales collection and at least 5 subjects with a non-missing score in one of the treatment arms.

Program Source: /opt/zfs001/prd/bms214671/stats/market/prog/figures

Program Name: rg-ef-pro-ebr1705.sas

06DEC2023:10:42:31

Protocol: ACE-536-MDS-002

Page 1 of 1

Table 27.2
 Proportion of Subjects with Treatment-Emergent AEs in Week 1-24
 Main AE Categories Excluding Progression Terms
 Subjects with SEPO Level at Baseline <200 U/L
 Safety Population

	Luspatercept	Epoetin Alfa	Luspatercept vs. Epoetin Alfa			
	N = 145	N = 143	Risk difference (95% CI) (a)	Odds ratio (95% CI) (a)	Risk ratio (95% CI) (a)	p-value (b)
SUBJECT WITH AT LEAST ONE TEAE	131 (90.3)	117 (81.8)	8.84 (0.84, 16.83)	2.12 (1.06, 4.26)	1.11 (1.01, 1.22)	0.0335
SUBJECT WITH AT LEAST ONE SEVERE TEAE (NCI-CTCAE GRACE >= 3)	56 (38.6)	50 (35.0)	4.61 (-6.48, 15.70)	1.22 (0.75, 1.98)	1.13 (0.84, 1.53)	0.4154
SUBJECT WITH AT LEAST ONE SERIOUS TEAE	29 (20.0)	32 (22.4)	-1.39 (-10.73, 7.96)	0.92 (0.52, 1.63)	0.94 (0.60, 1.46)	0.7703
SUBJECT WITH AT LEAST ONE TEAE LEADING TO TREATMENT DISCONTINUATION	4 (2.8)	5 (3.5)	-0.56 (-4.55, 3.44)	0.83 (0.22, 3.19)	0.84 (0.23, 3.03)	0.7852

Cut-off date: 31-Mar-2023. Progression Terms include only the PT Myelodysplastic syndrome.
 Treatment-emergent AEs include events that started on or after the first dose of IP until 42 days after the last dose of IP,
 as well as those SAEs made known to the investigator at any time thereafter that are suspected of being related to IP.

(a) Risk difference, Odds ratio, and Risk ratio estimated using Mantel-Haenszel method stratified by
 baseline RBC transfusion burden (< 4, >= 4 pRBC units) and RS status (RS+, RS-),
 excluding one subject due to missing RS status. CIs are based on normal approximation.

(b) p-value for the Risk ratio based on normal approximation.

Program Source: /opt/zfs001/prd/bms214671/stats/market/prog/tables/rt-ae-expdw24-eb1705.sas

16OCT2023:01:13:42

Protocol: ACE-536-MDS-002

Page 1 of 24

Table 50.2
 Proportion of Subjects with Treatment-Emergent AEs in Week 1-24 - Subgroup Analysis
 Main AE Categories Excluding Progression Terms
 Subjects with sEPO Level at Baseline <200 U/L
 Safety Population

	Luspatercept (N=145)		Epoetin Alfa (N=143)		Luspatercept vs. Epoetin Alfa		
	N	Response n (%)	N	Response n (%)	Risk ratio (95% CI) [a]	p-value [a]	Q test [b]
SUBJECT WITH AT LEAST ONE TEAE							
AGE CATEGORIES (YEARS)							
<= 64	20	17 (85.0)	18	15 (83.3)	1.02 (0.77, 1.35)	0.8885	0.3658
65-74	48	47 (97.9)	48	39 (81.3)	1.21 (1.05, 1.39)	0.0100	
>= 75	77	67 (87.0)	77	63 (81.8)	1.06 (0.93, 1.22)	0.3755	
GENDER							
MALE	84	73 (86.9)	72	62 (86.1)	1.01 (0.89, 1.14)	0.8851	0.0389
FEMALE	61	58 (95.1)	71	55 (77.5)	1.23 (1.07, 1.41)	0.0036	
RACE							
WHITE	114	103 (90.4)	112	92 (82.1)	1.10 (0.99, 1.22)	0.0758	0.9736
NON-WHITE	18	15 (83.3)	21	16 (76.2)	1.09 (0.80, 1.50)	0.5783	

Cut-off date: 31-Mar-2023. Progression Terms include only the PT Myelodysplastic syndrome.
 Treatment-emergent AEs include events that started on or after the first dose of IP until 42 days after the last dose of IP,
 as well as those SAEs made known to the investigator at any time thereafter that are suspected of being related to IP.

(a) Unadjusted Risk Ratio. CI and p-value are based on normal approximation.

(b) p-value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups calculated using the Cochran's Q test.

Program: ./primary/./pgm_code/./primary/rpt/pgm_code/rt-ae-ep1t200ge1expdw24sg.sas

27MAR2024:17:30:11

Protocol: ACE-536-MDS-002

Page 2 of 24

Table 50.2
 Proportion of Subjects with Treatment-Emergent AEs in Week 1-24 - Subgroup Analysis
 Main AE Categories Excluding Progression Terms
 Subjects with sEPO Level at Baseline <200 U/L
 Safety Population

	Luspatercept (N=145)		Epoetin Alfa (N=143)		Luspatercept vs. Epoetin Alfa		
	N	Response n (%)	N	Response n (%)	Risk ratio (95% CI) [a]	p-value [a]	Q test [b]
SUBJECT WITH AT LEAST ONE TEAE							
BASELINE TRANSFUSION BURDEN							
< 4 UNITS	98	89 (90.8)	95	75 (78.9)	1.15 (1.02, 1.30)	0.0238	0.2184
> 4 UNITS	47	42 (89.4)	48	42 (87.5)	1.02 (0.88, 1.18)	0.7767	
RING SIDEROBLAST STATUS							
RS+	106	94 (88.7)	100	81 (81.0)	1.09 (0.97, 1.23)	0.1285	0.6913
RS-	39	37 (94.9)	42	35 (83.3)	1.14 (0.98, 1.33)	0.0982	

Cut-off date: 31-Mar-2023. Progression Terms include only the PT Myelodysplastic syndrome.
 Treatment-emergent AEs include events that started on or after the first dose of IP until 42 days after the last dose of IP,
 as well as those SAEs made known to the investigator at any time thereafter that are suspected of being related to IP.

(a) Unadjusted Risk Ratio. CI and p-value are based on normal approximation.

(b) p-value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups calculated using the Cochran's Q test.

Program: ./primary/./pgm_code/./primary/rpt/pgm_code/rt-ae-eplt200gelexpdw24sg.sas

27MAR2024:17:30:11

Protocol: ACE-536-MDS-002

Page 3 of 24

Table 50.2
 Proportion of Subjects with Treatment-Emergent AEs in Week 1-24 - Subgroup Analysis
 Main AE Categories Excluding Progression Terms
 Subjects with sEPO Level at Baseline <200 U/L
 Safety Population

	Luspatercept (N=145)		Epoetin Alfa (N=143)		Luspatercept vs. Epoetin Alfa		
	N	Response n (%)	N	Response n (%)	Risk ratio (95% CI) [a]	p-value [a]	Q test [b]
SUBJECT WITH AT LEAST ONE TEAE							
BASELINE SERUM EPO <= 200 U/L	145	131 (90.3)	143	117 (81.8)	1.10 (1.01, 1.21)	0.0383	N.D.
MDS WHO CLASSIFICATION AT BASELINE							0.8492
MDS-MLD	40	38 (95.0)	39	33 (84.6)	1.12 (0.96, 1.31)	0.1343	
MDS-RS-MLD	101	89 (88.1)	90	72 (80.0)	1.10 (0.97, 1.25)	0.1318	

Cut-off date: 31-Mar-2023. Progression Terms include only the PT Myelodysplastic syndrome.
 Treatment-emergent AEs include events that started on or after the first dose of IP until 42 days after the last dose of IP,
 as well as those SAEs made known to the investigator at any time thereafter that are suspected of being related to IP.

(a) Unadjusted Risk Ratio. CI and p-value are based on normal approximation.

(b) p-value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups calculated using the Cochran's Q test.

Program: /./primary/./pgm_code/./primary/rpt/pgm_code/rt-ae-ep1t200ge1expdw24sg.sas

27MAR2024:17:30:11

Protocol: ACE-536-MDS-002

Page 4 of 24

Table 50.2
 Proportion of Subjects with Treatment-Emergent AEs in Week 1-24 - Subgroup Analysis
 Main AE Categories Excluding Progression Terms
 Subjects with sEPO Level at Baseline <200 U/L
 Safety Population

	Luspatercept (N=145)		Epoetin Alfa (N=143)		Luspatercept vs. Epoetin Alfa		
	N	Response n (%)	N	Response n (%)	Risk ratio (95% CI) [a]	p-value [a]	Q test [b]
SUBJECT WITH AT LEAST ONE TEAE							
TIME SINCE INITIAL DIAGNOSIS AT BASELINE							
<= 1 YEARS	85	75 (88.2)	99	83 (83.8)	1.05 (0.94, 1.18)	0.3886	0.5354
> 1 to 2 YEARS	17	16 (94.1)	15	11 (73.3)	1.28 (0.93, 1.78)	0.1353	
> 2 to 5 YEARS	25	25 (100.0)	17	14 (82.4)	1.21 (0.97, 1.51)	0.0837	
> 5 YEARS	18	15 (83.3)	12	9 (75.0)	1.11 (0.75, 1.64)	0.5932	
ECOG PERFORMANCE STATUS AT BASELINE							
0 or 1	142	129 (90.8)	129	105 (81.4)	1.12 (1.01, 1.23)	0.0275	0.3960
2	3	2 (66.7)	14	12 (85.7)	0.78 (0.34, 1.78)	0.5520	

Cut-off date: 31-Mar-2023. Progression Terms include only the PT Myelodysplastic syndrome.
 Treatment-emergent AEs include events that started on or after the first dose of IP until 42 days after the last dose of IP,
 as well as those SAEs made known to the investigator at any time thereafter that are suspected of being related to IP.

(a) Unadjusted Risk Ratio. CI and p-value are based on normal approximation.

(b) p-value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups calculated using the Cochran's Q test.

Program: /./primary/./pgm_code/./primary/rpt/pgm_code/rt-ae-ep1t200ge1expdw24sg.sas

27MAR2024:17:30:11

Protocol: ACE-536-MDS-002

Page 5 of 24

Table 50.2
 Proportion of Subjects with Treatment-Emergent AEs in Week 1-24 - Subgroup Analysis
 Main AE Categories Excluding Progression Terms
 Subjects with sEPO Level at Baseline <200 U/L
 Safety Population

	Luspatercept (N=145)		Epoetin Alfa (N=143)		Luspatercept vs. Epoetin Alfa		
	N	Response n (%)	N	Response n (%)	Risk ratio (95% CI) [a]	p-value [a]	Q test [b]
SUBJECT WITH AT LEAST ONE TEAE							
BASELINE IPSS-R RISK							
VERY LOW	13	11 (84.6)	15	12 (80.0)	1.06 (0.75, 1.49)	0.7487	0.1316
LOW	103	94 (91.3)	106	84 (79.2)	1.15 (1.03, 1.29)	0.0155	
INTERMEDIATE	27	24 (88.9)	20	19 (95.0)	0.94 (0.79, 1.11)	0.4352	
SF3B1							
MUTATED	94	83 (88.3)	79	61 (77.2)	1.14 (0.99, 1.32)	0.0615	0.4723
NON-MUTATED	50	47 (94.0)	58	51 (87.9)	1.07 (0.95, 1.20)	0.2688	

Cut-off date: 31-Mar-2023. Progression Terms include only the PT Myelodysplastic syndrome.
 Treatment-emergent AEs include events that started on or after the first dose of IP until 42 days after the last dose of IP,
 as well as those SAEs made known to the investigator at any time thereafter that are suspected of being related to IP.

(a) Unadjusted Risk Ratio. CI and p-value are based on normal approximation.

(b) p-value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups calculated using the Cochran's Q test.

Program: /./primary/./pgm_code/./primary/rpt/pgm_code/rt-ae-eplt200gelexpdw24sg.sas

27MAR2024:17:30:11

Protocol: ACE-536-MDS-002

Page 6 of 24

Table 50.2
 Proportion of Subjects with Treatment-Emergent AEs in Week 1-24 - Subgroup Analysis
 Main AE Categories Excluding Progression Terms
 Subjects with sEPO Level at Baseline <200 U/L
 Safety Population

	Luspatercept (N=145)		Epoetin Alfa (N=143)		Luspatercept vs. Epoetin Alfa		
	N	Response n (%)	N	Response n (%)	Risk ratio (95% CI) [a]	p-value [a]	Q test [b]
SUBJECT WITH AT LEAST ONE TEAE							
BASELINE PLATELETS							0.8536
< 100 10 ⁹ /L	19	18 (94.7)	15	13 (86.7)	1.09 (0.87, 1.37)	0.4380	
100 to 450 10 ⁹ /L	122	109 (89.3)	119	95 (79.8)	1.12 (1.00, 1.25)	0.0432	
> 450 10 ⁹ /L	4	4 (100.0)	9	9 (100.0)	N.D. (N.D., N.D.)	N.D.	
REGION							0.9287
NORTH AMERICA	8	8 (100.0)	8	8 (100.0)	N.D. (N.D., N.D.)	N.D.	
EUROPE	90	82 (91.1)	88	72 (81.8)	1.11 (0.99, 1.25)	0.0733	
ASIA	15	13 (86.7)	20	15 (75.0)	1.16 (0.84, 1.59)	0.3782	
REST OF WORLD	32	28 (87.5)	27	22 (81.5)	1.07 (0.86, 1.34)	0.5301	

Cut-off date: 31-Mar-2023. Progression Terms include only the PT Myelodysplastic syndrome.
 Treatment-emergent AEs include events that started on or after the first dose of IP until 42 days after the last dose of IP,
 as well as those SAEs made known to the investigator at any time thereafter that are suspected of being related to IP.

(a) Unadjusted Risk Ratio. CI and p-value are based on normal approximation.

(b) p-value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups calculated using the Cochran's Q test.

Program: ./primary/./pgm_code/./primary/rpt/pgm_code/rt-ae-eplt200gelexpdw24sg.sas

27MAR2024:17:30:11

Protocol: ACE-536-MDS-002

Page 7 of 24

Table 50.2
 Proportion of Subjects with Treatment-Emergent AEs in Week 1-24 - Subgroup Analysis
 Main AE Categories Excluding Progression Terms
 Subjects with sEPO Level at Baseline <200 U/L
 Safety Population

	Luspatercept (N=145)		Epoetin Alfa (N=143)		Luspatercept vs. Epoetin Alfa		
	N	Response n (%)	N	Response n (%)	Risk ratio (95% CI) [a]	p-value [a]	Q test [b]
SUBJECT WITH AT LEAST ONE SEVERE TEAE (NCI-CTCAE GRACE >= 3)							
AGE CATEGORIES (YEARS)							
<= 64	20	5 (25.0)	18	5 (27.8)	0.90 (0.31, 2.61)	0.8460	0.1096
65-74	48	22 (45.8)	48	12 (25.0)	1.83 (1.03, 3.27)	0.0400	
>= 75	77	29 (37.7)	77	33 (42.9)	0.88 (0.60, 1.29)	0.5119	
GENDER							
MALE	84	31 (36.9)	72	26 (36.1)	1.02 (0.67, 1.55)	0.9183	0.5815
FEMALE	61	25 (41.0)	71	24 (33.8)	1.21 (0.78, 1.89)	0.3945	
RACE							
WHITE	114	48 (42.1)	112	43 (38.4)	1.10 (0.80, 1.51)	0.5699	0.9134
NON-WHITE	18	5 (27.8)	21	5 (23.8)	1.17 (0.40, 3.39)	0.7772	

Cut-off date: 31-Mar-2023. Progression Terms include only the PT Myelodysplastic syndrome.
 Treatment-emergent AEs include events that started on or after the first dose of IP until 42 days after the last dose of IP,
 as well as those SAEs made known to the investigator at any time thereafter that are suspected of being related to IP.

(a) Unadjusted Risk Ratio. CI and p-value are based on normal approximation.

(b) p-value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups calculated using the Cochran's Q test.

Program: ./primary/./pgm_code/./primary/rpt/pgm_code/rt-ae-ep1t200ge1expdw24sg.sas

27MAR2024:17:30:11

Protocol: ACE-536-MDS-002

Page 8 of 24

Table 50.2
 Proportion of Subjects with Treatment-Emergent AEs in Week 1-24 - Subgroup Analysis
 Main AE Categories Excluding Progression Terms
 Subjects with sEPO Level at Baseline <200 U/L
 Safety Population

	Luspatercept (N=145)		Epoetin Alfa (N=143)		Luspatercept vs. Epoetin Alfa		
	N	Response n (%)	N	Response n (%)	Risk ratio (95% CI) [a]	p-value [a]	Q test [b]
SUBJECT WITH AT LEAST ONE SEVERE TEAE (NCI-CTCAE GRACE >= 3)							
BASILINE TRANSFUSION BURDEN < 4 UNITS	98	35 (35.7)	95	33 (34.7)	1.03 (0.70, 1.51)	0.8870	0.5227
> 4 UNITS	47	21 (44.7)	48	17 (35.4)	1.26 (0.77, 2.07)	0.3596	
RING SIDEROBLAST STATUS							
RS+	106	38 (35.8)	100	34 (34.0)	1.05 (0.73, 1.53)	0.7810	0.5378
RS-	39	18 (46.2)	42	15 (35.7)	1.29 (0.76, 2.19)	0.3418	

Cut-off date: 31-Mar-2023. Progression Terms include only the PT Myelodysplastic syndrome.
 Treatment-emergent AEs include events that started on or after the first dose of IP until 42 days after the last dose of IP,
 as well as those SAEs made known to the investigator at any time thereafter that are suspected of being related to IP.

(a) Unadjusted Risk Ratio. CI and p-value are based on normal approximation.

(b) p-value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups calculated using the Cochran's Q test.

Program: ./primary/./pgm_code/./primary/rpt/pgm_code/rt-ae-ep1t200ge1expdw24sg.sas

27MAR2024:17:30:11

Protocol: ACE-536-MDS-002

Page 9 of 24

Table 50.2
 Proportion of Subjects with Treatment-Emergent AEs in Week 1-24 - Subgroup Analysis
 Main AE Categories Excluding Progression Terms
 Subjects with sEPO Level at Baseline <200 U/L
 Safety Population

	Luspatercept (N=145)		Epoetin Alfa (N=143)		Luspatercept vs. Epoetin Alfa		
	N	Response n (%)	N	Response n (%)	Risk ratio (95% CI) [a]	p-value [a]	Q test [b]
SUBJECT WITH AT LEAST ONE SEVERE TEAE (NCI-CTCAE GRACE >= 3)							
BASELINE SERUM EPO <= 200 U/L	145	56 (38.6)	143	50 (35.0)	1.10 (0.82, 1.50)	0.5207	N.D.
MDS WHO CLASSIFICATION AT BASELINE							0.5899
MDS-MLD	40	19 (47.5)	39	15 (38.5)	1.24 (0.74, 2.06)	0.4205	
MDS-RS-MLD	101	36 (35.6)	90	31 (34.4)	1.03 (0.70, 1.52)	0.8625	

Cut-off date: 31-Mar-2023. Progression Terms include only the PT Myelodysplastic syndrome.
 Treatment-emergent AEs include events that started on or after the first dose of IP until 42 days after the last dose of IP,
 as well as those SAEs made known to the investigator at any time thereafter that are suspected of being related to IP.

(a) Unadjusted Risk Ratio. CI and p-value are based on normal approximation.

(b) p-value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups calculated using the Cochran's Q test.

Program: /./primary/./pgm_code/./primary/rpt/pgm_code/rt-ae-eplt200gelexpdw24sg.sas

27MAR2024:17:30:11

Protocol: ACE-536-MDS-002

Page 10 of 24

Table 50.2
 Proportion of Subjects with Treatment-Emergent AEs in Week 1-24 - Subgroup Analysis
 Main AE Categories Excluding Progression Terms
 Subjects with sEPO Level at Baseline <200 U/L
 Safety Population

	Luspatercept (N=145)		Epoetin Alfa (N=143)		Luspatercept vs. Epoetin Alfa		
	N	Response n (%)	N	Response n (%)	Risk ratio (95% CI) [a]	p-value [a]	Q test [b]
SUBJECT WITH AT LEAST ONE SEVERE TEAE (NCI-CTCAE GRACE >= 3)							
TIME SINCE INITIAL DIAGNOSIS AT BASELINE							
<= 1 YEARS	85	32 (37.6)	99	37 (37.4)	1.01 (0.69, 1.46)	0.9695	0.6008
> 1 to 2 YEARS	17	7 (41.2)	15	4 (26.7)	1.54 (0.56, 4.25)	0.4008	
> 2 to 5 YEARS	25	10 (40.0)	17	7 (41.2)	0.97 (0.46, 2.04)	0.9391	
> 5 YEARS	18	7 (38.9)	12	2 (16.7)	2.33 (0.58, 9.38)	0.2327	
ECOG PERFORMANCE STATUS AT BASELINE							
0 or 1	142	54 (38.0)	129	45 (34.9)	1.09 (0.80, 1.49)	0.5921	0.3426
2	3	2 (66.7)	14	5 (35.7)	1.87 (0.64, 5.41)	0.2507	

Cut-off date: 31-Mar-2023. Progression Terms include only the PT Myelodysplastic syndrome.
 Treatment-emergent AEs include events that started on or after the first dose of IP until 42 days after the last dose of IP,
 as well as those SAEs made known to the investigator at any time thereafter that are suspected of being related to IP.

(a) Unadjusted Risk Ratio. CI and p-value are based on normal approximation.

(b) p-value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups calculated using the Cochran's Q test.

Program: ./primary/./pgm_code/./primary/rpt/pgm_code/rt-ae-eplt200gelexpdw24sg.sas

27MAR2024:17:30:11

Protocol: ACE-536-MDS-002

Page 11 of 24

Table 50.2
 Proportion of Subjects with Treatment-Emergent AEs in Week 1-24 - Subgroup Analysis
 Main AE Categories Excluding Progression Terms
 Subjects with sEPO Level at Baseline <200 U/L
 Safety Population

	Luspatercept (N=145)		Epoetin Alfa (N=143)		Luspatercept vs. Epoetin Alfa		
	N	Response n (%)	N	Response n (%)	Risk ratio (95% CI) [a]	p-value [a]	Q test [b]
SUBJECT WITH AT LEAST ONE SEVERE TEAE (NCI-CTCAE GRACE >= 3)							
BASELINE IPSS-R RISK							
VERY LOW	13	1 (7.7)	15	3 (20.0)	0.38 (0.05, 3.26)	0.3810	0.6309
LOW	103	41 (39.8)	106	38 (35.8)	1.11 (0.78, 1.57)	0.5557	
INTERMEDIATE	27	13 (48.1)	20	9 (45.0)	1.07 (0.57, 1.99)	0.8315	
SF3B1							
MUTATED	94	30 (31.9)	79	27 (34.2)	0.93 (0.61, 1.43)	0.7523	0.0949
NON-MUTATED	50	26 (52.0)	58	19 (32.8)	1.59 (1.01, 2.50)	0.0465	

Cut-off date: 31-Mar-2023. Progression Terms include only the PT Myelodysplastic syndrome.
 Treatment-emergent AEs include events that started on or after the first dose of IP until 42 days after the last dose of IP,
 as well as those SAEs made known to the investigator at any time thereafter that are suspected of being related to IP.

(a) Unadjusted Risk Ratio. CI and p-value are based on normal approximation.

(b) p-value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups calculated using the Cochran's Q test.

Program: /./primary/./pgm_code/./primary/rpt/pgm_code/rt-ae-eplt200gelexpdw24sg.sas

27MAR2024:17:30:11

Protocol: ACE-536-MDS-002

Page 12 of 24

Table 50.2
 Proportion of Subjects with Treatment-Emergent AEs in Week 1-24 - Subgroup Analysis
 Main AE Categories Excluding Progression Terms
 Subjects with sEPO Level at Baseline <200 U/L
 Safety Population

	Luspatercept (N=145)		Epoetin Alfa (N=143)		Luspatercept vs. Epoetin Alfa		
	N	Response n (%)	N	Response n (%)	Risk ratio (95% CI) [a]	p-value [a]	Q test [b]
SUBJECT WITH AT LEAST ONE SEVERE TEAE (NCI-CTCAE GRACE >= 3)							
BASELINE PLATELETS							
< 100 10 ⁹ /L	19	10 (52.6)	15	7 (46.7)	1.13 (0.57, 2.25)	0.7322	0.9905
100 to 450 10 ⁹ /L	122	45 (36.9)	119	41 (34.5)	1.07 (0.76, 1.50)	0.6939	
> 450 10 ⁹ /L	4	1 (25.0)	9	2 (22.2)	1.13 (0.14, 9.11)	0.9121	
REGION							
NORTH AMERICA	8	3 (37.5)	8	4 (50.0)	0.75 (0.24, 2.33)	0.6183	0.8656
EUROPE	90	35 (38.9)	88	32 (36.4)	1.07 (0.73, 1.56)	0.7283	
ASIA	15	4 (26.7)	20	5 (25.0)	1.07 (0.34, 3.31)	0.9110	
REST OF WORLD	32	14 (43.8)	27	9 (33.3)	1.31 (0.68, 2.55)	0.4211	

Cut-off date: 31-Mar-2023. Progression Terms include only the PT Myelodysplastic syndrome.
 Treatment-emergent AEs include events that started on or after the first dose of IP until 42 days after the last dose of IP,
 as well as those SAEs made known to the investigator at any time thereafter that are suspected of being related to IP.

(a) Unadjusted Risk Ratio. CI and p-value are based on normal approximation.

(b) p-value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups calculated using the Cochran's Q test.

Program: ./primary/./pgm_code/./primary/rpt/pgm_code/rt-ae-ep1t200ge1expdw24sg.sas

27MAR2024:17:30:11

Protocol: ACE-536-MDS-002

Page 13 of 24

Table 50.2
 Proportion of Subjects with Treatment-Emergent AEs in Week 1-24 - Subgroup Analysis
 Main AE Categories Excluding Progression Terms
 Subjects with sEPO Level at Baseline <200 U/L
 Safety Population

	Luspatercept (N=145)		Epoetin Alfa (N=143)		Luspatercept vs. Epoetin Alfa		
	N	Response n (%)	N	Response n (%)	Risk ratio (95% CI) [a]	p-value [a]	Q test [b]
SUBJECT WITH AT LEAST ONE SERIOUS TEAE							
AGE CATEGORIES (YEARS)							0.0801
<= 64	20	1 (5.0)	18	3 (16.7)	0.30 (0.03, 2.63)	0.2772	
65-74	48	10 (20.8)	48	4 (8.3)	2.50 (0.84, 7.42)	0.0989	
>= 75	77	18 (23.4)	77	25 (32.5)	0.72 (0.43, 1.21)	0.2130	
GENDER							0.8154
MALE	84	20 (23.8)	72	19 (26.4)	0.90 (0.52, 1.55)	0.7106	
FEMALE	61	9 (14.8)	71	13 (18.3)	0.81 (0.37, 1.75)	0.5865	
RACE							0.3338
WHITE	114	26 (22.8)	112	25 (22.3)	1.02 (0.63, 1.66)	0.9304	
NON-WHITE	18	2 (11.1)	21	5 (23.8)	0.47 (0.10, 2.12)	0.3239	

Cut-off date: 31-Mar-2023. Progression Terms include only the PT Myelodysplastic syndrome.
 Treatment-emergent AEs include events that started on or after the first dose of IP until 42 days after the last dose of IP,
 as well as those SAEs made known to the investigator at any time thereafter that are suspected of being related to IP.

(a) Unadjusted Risk Ratio. CI and p-value are based on normal approximation.

(b) p-value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups calculated using the Cochran's Q test.

Program: ./primary/./pgm_code/./primary/rpt/pgm_code/rt-ae-eplt200gelexpdw24sg.sas

27MAR2024:17:30:11

Protocol: ACE-536-MDS-002

Page 14 of 24

Table 50.2
 Proportion of Subjects with Treatment-Emergent AEs in Week 1-24 - Subgroup Analysis
 Main AE Categories Excluding Progression Terms
 Subjects with sEPO Level at Baseline <200 U/L
 Safety Population

	Luspatercept (N=145)		Epoetin Alfa (N=143)		Luspatercept vs. Epoetin Alfa		
	N	Response n (%)	N	Response n (%)	Risk ratio (95% CI) [a]	p-value [a]	Q test [b]
SUBJECT WITH AT LEAST ONE SERIOUS TEAE							
BASELINE TRANSFUSION BURDEN							
< 4 UNITS	98	18 (18.4)	95	19 (20.0)	0.92 (0.51, 1.64)	0.7734	0.8952
> 4 UNITS	47	11 (23.4)	48	13 (27.1)	0.86 (0.43, 1.73)	0.6805	
RING SIDEROBLAST STATUS							
RS+	106	17 (16.0)	100	20 (20.0)	0.80 (0.45, 1.44)	0.4602	0.4092
RS-	39	12 (30.8)	42	11 (26.2)	1.17 (0.59, 2.35)	0.6483	

Cut-off date: 31-Mar-2023. Progression Terms include only the PT Myelodysplastic syndrome.
 Treatment-emergent AEs include events that started on or after the first dose of IP until 42 days after the last dose of IP,
 as well as those SAEs made known to the investigator at any time thereafter that are suspected of being related to IP.

(a) Unadjusted Risk Ratio. CI and p-value are based on normal approximation.

(b) p-value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups calculated using the Cochran's Q test.

Program: ./primary/./pgm_code/./primary/rpt/pgm_code/rt-ae-ep1t200ge1expdw24sg.sas

27MAR2024:17:30:11

Protocol: ACE-536-MDS-002

Page 15 of 24

Table 50.2
 Proportion of Subjects with Treatment-Emergent AEs in Week 1-24 - Subgroup Analysis
 Main AE Categories Excluding Progression Terms
 Subjects with sEPO Level at Baseline <200 U/L
 Safety Population

	Luspatercept (N=145)		Epoetin Alfa (N=143)		Luspatercept vs. Epoetin Alfa		
	N	Response n (%)	N	Response n (%)	Risk ratio (95% CI) [a]	p-value [a]	Q test [b]
SUBJECT WITH AT LEAST ONE SERIOUS TEAE							
BASELINE SERUM EPO <= 200 U/L	145	29 (20.0)	143	32 (22.4)	0.89 (0.57, 1.40)	0.6218	N.D.
MDS WHO CLASSIFICATION AT BASELINE							0.3802
MDS-MLD	40	12 (30.0)	39	11 (28.2)	1.06 (0.53, 2.12)	0.8607	
MDS-RS-MLD	101	15 (14.9)	90	19 (21.1)	0.70 (0.38, 1.30)	0.2619	

Cut-off date: 31-Mar-2023. Progression Terms include only the PT Myelodysplastic syndrome.
 Treatment-emergent AEs include events that started on or after the first dose of IP until 42 days after the last dose of IP,
 as well as those SAEs made known to the investigator at any time thereafter that are suspected of being related to IP.

(a) Unadjusted Risk Ratio. CI and p-value are based on normal approximation.

(b) p-value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups calculated using the Cochran's Q test.

Program: /./primary/./pgm_code/./primary/rpt/pgm_code/rt-ae-eplt200gelexpdw24sg.sas

27MAR2024:17:30:11

Protocol: ACE-536-MDS-002

Page 16 of 24

Table 50.2
 Proportion of Subjects with Treatment-Emergent AEs in Week 1-24 - Subgroup Analysis
 Main AE Categories Excluding Progression Terms
 Subjects with sEPO Level at Baseline <200 U/L
 Safety Population

	Luspatercept (N=145)		Epoetin Alfa (N=143)		Luspatercept vs. Epoetin Alfa		
	N	Response n (%)	N	Response n (%)	Risk ratio (95% CI) [a]	p-value [a]	Q test [b]
SUBJECT WITH AT LEAST ONE SERIOUS TEAE							
TIME SINCE INITIAL DIAGNOSIS AT BASELINE							
<= 1 YEARS	85	16 (18.8)	99	26 (26.3)	0.72 (0.41, 1.24)	0.2363	0.4663
> 1 to 2 YEARS	17	2 (11.8)	15	2 (13.3)	0.88 (0.14, 5.52)	0.8935	
> 2 to 5 YEARS	25	8 (32.0)	17	3 (17.6)	1.81 (0.56, 5.87)	0.3209	
> 5 YEARS	18	3 (16.7)	12	1 (8.3)	2.00 (0.23, 17.03)	0.5259	
ECOG PERFORMANCE STATUS AT BASELINE							
0 or 1	142	27 (19.0)	129	29 (22.5)	0.85 (0.53, 1.35)	0.4820	0.0615
2	3	2 (66.7)	14	3 (21.4)	3.11 (0.86, 11.22)	0.0830	

Cut-off date: 31-Mar-2023. Progression Terms include only the PT Myelodysplastic syndrome.
 Treatment-emergent AEs include events that started on or after the first dose of IP until 42 days after the last dose of IP,
 as well as those SAEs made known to the investigator at any time thereafter that are suspected of being related to IP.

(a) Unadjusted Risk Ratio. CI and p-value are based on normal approximation.

(b) p-value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups calculated using the Cochran's Q test.

Program: /./primary/./pgm_code/./primary/rpt/pgm_code/rt-ae-ep1t200ge1expdw24sg.sas

27MAR2024:17:30:11

Protocol: ACE-536-MDS-002

Page 17 of 24

Table 50.2
 Proportion of Subjects with Treatment-Emergent AEs in Week 1-24 - Subgroup Analysis
 Main AE Categories Excluding Progression Terms
 Subjects with sEPO Level at Baseline <200 U/L
 Safety Population

	Luspatercept (N=145)		Epoetin Alfa (N=143)		Luspatercept vs. Epoetin Alfa		
	N	Response n (%)	N	Response n (%)	Risk ratio (95% CI) [a]	p-value [a]	Q test [b]
SUBJECT WITH AT LEAST ONE SERIOUS TEAE							
BASELINE IPSS-R RISK							0.6741
VERY LOW	13	1 (7.7)	15	2 (13.3)	0.58 (0.06, 5.66)	0.6367	
LOW	103	22 (21.4)	106	23 (21.7)	0.98 (0.59, 1.65)	0.9525	
INTERMEDIATE	27	6 (22.2)	20	7 (35.0)	0.63 (0.25, 1.60)	0.3355	
SF3B1							0.4846
MUTATED	94	15 (16.0)	79	16 (20.3)	0.79 (0.42, 1.49)	0.4638	
NON-MUTATED	50	14 (28.0)	58	15 (25.9)	1.08 (0.58, 2.02)	0.8025	

Cut-off date: 31-Mar-2023. Progression Terms include only the PT Myelodysplastic syndrome.
 Treatment-emergent AEs include events that started on or after the first dose of IP until 42 days after the last dose of IP,
 as well as those SAEs made known to the investigator at any time thereafter that are suspected of being related to IP.

(a) Unadjusted Risk Ratio. CI and p-value are based on normal approximation.

(b) p-value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups calculated using the Cochran's Q test.

Program: /./primary/./pgm_code/./primary/rpt/pgm_code/rt-ae-eplt200gelexpdw24sg.sas

27MAR2024:17:30:11

Protocol: ACE-536-MDS-002

Page 18 of 24

Table 50.2
 Proportion of Subjects with Treatment-Emergent AEs in Week 1-24 - Subgroup Analysis
 Main AE Categories Excluding Progression Terms
 Subjects with sEPO Level at Baseline <200 U/L
 Safety Population

	Luspatercept (N=145)		Epoetin Alfa (N=143)		Luspatercept vs. Epoetin Alfa		
	N	Response n (%)	N	Response n (%)	Risk ratio (95% CI) [a]	p-value [a]	Q test [b]
SUBJECT WITH AT LEAST ONE SERIOUS TEAE							
BASELINE PLATELETS							
< 100 10 ⁹ /L	19	3 (15.8)	15	5 (33.3)	0.47 (0.13, 1.67)	0.2455	0.4655
100 to 450 10 ⁹ /L	122	25 (20.5)	119	26 (21.8)	0.94 (0.58, 1.53)	0.7966	
> 450 10 ⁹ /L	4	1 (25.0)	9	1 (11.1)	2.25 (0.18, 27.66)	0.5264	
REGION							
NORTH AMERICA	8	0	8	2 (25.0)	N.D. (N.D., N.D.)	N.D.	0.7184
EUROPE	90	21 (23.3)	88	20 (22.7)	1.03 (0.60, 1.76)	0.9235	
ASIA	15	2 (13.3)	20	5 (25.0)	0.53 (0.12, 2.38)	0.4105	
REST OF WORLD	32	6 (18.8)	27	5 (18.5)	1.01 (0.35, 2.95)	0.9819	

Cut-off date: 31-Mar-2023. Progression Terms include only the PT Myelodysplastic syndrome.
 Treatment-emergent AEs include events that started on or after the first dose of IP until 42 days after the last dose of IP,
 as well as those SAEs made known to the investigator at any time thereafter that are suspected of being related to IP.

(a) Unadjusted Risk Ratio. CI and p-value are based on normal approximation.

(b) p-value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups calculated using the Cochran's Q test.

Program: ./primary/./pgm_code/./primary/rpt/pgm_code/rt-ae-eplt200gelexpdw24sg.sas

27MAR2024:17:30:11

Protocol: ACE-536-MDS-002

Page 19 of 24

Table 50.2
 Proportion of Subjects with Treatment-Emergent AEs in Week 1-24 - Subgroup Analysis
 Main AE Categories Excluding Progression Terms
 Subjects with sEPO Level at Baseline <200 U/L
 Safety Population

	Luspatercept (N=145)		Epoetin Alfa (N=143)		Luspatercept vs. Epoetin Alfa		
	N	Response n (%)	N	Response n (%)	Risk ratio (95% CI) [a]	p-value [a]	Q test [b]
SUBJECT WITH AT LEAST ONE TEAE LEADING TO TREATMENT DISCONTINUATION							
AGE CATEGORIES (YEARS)							
<= 64	20	0	18	1 (5.6)	N.D. (N.D., N.D.)	N.D.	N.D.
65-74	48	1 (2.1)	48	1 (2.1)	N.D. (N.D., N.D.)	N.D.	
>= 75	77	3 (3.9)	77	3 (3.9)	N.D. (N.D., N.D.)	N.D.	
GENDER							
MALE	84	2 (2.4)	72	1 (1.4)	N.D. (N.D., N.D.)	N.D.	N.D.
FEMALE	61	2 (3.3)	71	4 (5.6)	N.D. (N.D., N.D.)	N.D.	
RACE							
WHITE	114	4 (3.5)	112	5 (4.5)	N.D. (N.D., N.D.)	N.D.	N.D.
NON-WHITE	18	0	21	0	N.D. (N.D., N.D.)	N.D.	

Cut-off date: 31-Mar-2023. Progression Terms include only the PT Myelodysplastic syndrome.
 Treatment-emergent AEs include events that started on or after the first dose of IP until 42 days after the last dose of IP,
 as well as those SAEs made known to the investigator at any time thereafter that are suspected of being related to IP.

(a) Unadjusted Risk Ratio. CI and p-value are based on normal approximation.

(b) p-value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups calculated using the Cochran's Q test.

Program: ./primary/./pgm_code/./primary/rpt/pgm_code/rt-ae-eplt200gelexpdw24sg.sas

27MAR2024:17:30:11

Protocol: ACE-536-MDS-002

Page 20 of 24

Table 50.2
 Proportion of Subjects with Treatment-Emergent AEs in Week 1-24 - Subgroup Analysis
 Main AE Categories Excluding Progression Terms
 Subjects with sEPO Level at Baseline <200 U/L
 Safety Population

	Luspatercept (N=145)		Epoetin Alfa (N=143)		Luspatercept vs. Epoetin Alfa		
	N	Response n (%)	N	Response n (%)	Risk ratio (95% CI) [a]	p-value [a]	Q test [b]
SUBJECT WITH AT LEAST ONE TEAE LEADING TO TREATMENT DISCONTINUATION							
BASELINE TRANSFUSION BURDEN							
< 4 UNITS	98	3 (3.1)	95	2 (2.1)	N.D. (N.D., N.D.)	N.D.	N.D.
> 4 UNITS	47	1 (2.1)	48	3 (6.3)	N.D. (N.D., N.D.)	N.D.	
RING SIDEROBLAST STATUS							
RS+	106	2 (1.9)	100	3 (3.0)	N.D. (N.D., N.D.)	N.D.	N.D.
RS-	39	2 (5.1)	42	2 (4.8)	N.D. (N.D., N.D.)	N.D.	

Cut-off date: 31-Mar-2023. Progression Terms include only the PT Myelodysplastic syndrome.
 Treatment-emergent AEs include events that started on or after the first dose of IP until 42 days after the last dose of IP,
 as well as those SAEs made known to the investigator at any time thereafter that are suspected of being related to IP.

(a) Unadjusted Risk Ratio. CI and p-value are based on normal approximation.

(b) p-value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups calculated using the Cochran's Q test.

Program: ./primary/./pgm_code/./primary/rpt/pgm_code/rt-ae-ep1t200ge1expdw24sg.sas

27MAR2024:17:30:11

Protocol: ACE-536-MDS-002

Page 21 of 24

Table 50.2
 Proportion of Subjects with Treatment-Emergent AEs in Week 1-24 - Subgroup Analysis
 Main AE Categories Excluding Progression Terms
 Subjects with sEPO Level at Baseline <200 U/L
 Safety Population

	Luspatercept (N=145)		Epoetin Alfa (N=143)		Luspatercept vs. Epoetin Alfa		
	N	Response n (%)	N	Response n (%)	Risk ratio (95% CI) [a]	p-value [a]	Q test [b]
SUBJECT WITH AT LEAST ONE TEAE LEADING TO TREATMENT DISCONTINUATION							
BASELINE SERUM EPO <= 200 U/L	145	4 (2.8)	143	5 (3.5)	N.D. (N.D., N.D.)	N.D.	N.D.
MDS WHO CLASSIFICATION AT BASELINE							
MDS-MLD	40	2 (5.0)	39	2 (5.1)	N.D. (N.D., N.D.)	N.D.	N.D.
MDS-RS-MLD	101	2 (2.0)	90	3 (3.3)	N.D. (N.D., N.D.)	N.D.	

Cut-off date: 31-Mar-2023. Progression Terms include only the PT Myelodysplastic syndrome.
 Treatment-emergent AEs include events that started on or after the first dose of IP until 42 days after the last dose of IP, as well as those SAEs made known to the investigator at any time thereafter that are suspected of being related to IP.

(a) Unadjusted Risk Ratio. CI and p-value are based on normal approximation.

(b) p-value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups calculated using the Cochran's Q test.

Program: /./primary/./pgm_code/./primary/rpt/pgm_code/rt-ae-eplt200gelexpdw24sg.sas

27MAR2024:17:30:11

Protocol: ACE-536-MDS-002

Page 22 of 24

Table 50.2
 Proportion of Subjects with Treatment-Emergent AEs in Week 1-24 - Subgroup Analysis
 Main AE Categories Excluding Progression Terms
 Subjects with sEPO Level at Baseline <200 U/L
 Safety Population

	Luspatercept (N=145)		Epoetin Alfa (N=143)		Luspatercept vs. Epoetin Alfa		
	N	Response n (%)	N	Response n (%)	Risk ratio (95% CI) [a]	p-value [a]	Q test [b]
SUBJECT WITH AT LEAST ONE TEAE LEADING TO TREATMENT DISCONTINUATION							
TIME SINCE INITIAL DIAGNOSIS AT BASELINE							N.D.
<= 1 YEARS	85	2 (2.4)	99	2 (2.0)	N.D. (N.D., N.D.)	N.D.	
> 1 to 2 YEARS	17	0	15	1 (6.7)	N.D. (N.D., N.D.)	N.D.	
> 2 to 5 YEARS	25	2 (8.0)	17	1 (5.9)	N.D. (N.D., N.D.)	N.D.	
> 5 YEARS	18	0	12	1 (8.3)	N.D. (N.D., N.D.)	N.D.	
ECOG PERFORMANCE STATUS AT BASELINE							N.D.
0 or 1	142	3 (2.1)	129	4 (3.1)	N.D. (N.D., N.D.)	N.D.	
2	3	1 (33.3)	14	1 (7.1)	N.D. (N.D., N.D.)	N.D.	

Cut-off date: 31-Mar-2023. Progression Terms include only the PT Myelodysplastic syndrome.
 Treatment-emergent AEs include events that started on or after the first dose of IP until 42 days after the last dose of IP,
 as well as those SAEs made known to the investigator at any time thereafter that are suspected of being related to IP.

(a) Unadjusted Risk Ratio. CI and p-value are based on normal approximation.

(b) p-value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups calculated using the Cochran's Q test.

Program: /./primary/./pgm_code/./primary/rpt/pgm_code/rt-ae-eplt200gelexpdw24sg.sas

27MAR2024:17:30:11

Protocol: ACE-536-MDS-002

Page 23 of 24

Table 50.2
 Proportion of Subjects with Treatment-Emergent AEs in Week 1-24 - Subgroup Analysis
 Main AE Categories Excluding Progression Terms
 Subjects with sEPO Level at Baseline <200 U/L
 Safety Population

	Luspatercept (N=145)		Epoetin Alfa (N=143)		Luspatercept vs. Epoetin Alfa		
	N	Response n (%)	N	Response n (%)	Risk ratio (95% CI) [a]	p-value [a]	Q test [b]
SUBJECT WITH AT LEAST ONE TEAE LEADING TO TREATMENT DISCONTINUATION							
BASELINE IPSS-R RISK							
VERY LOW	13	0	15	0	N.D. (N.D., N.D.)	N.D.	N.D.
LOW	103	3 (2.9)	106	3 (2.8)	N.D. (N.D., N.D.)	N.D.	
INTERMEDIATE	27	1 (3.7)	20	2 (10.0)	N.D. (N.D., N.D.)	N.D.	
SF3B1							
MUTATED	94	2 (2.1)	79	2 (2.5)	N.D. (N.D., N.D.)	N.D.	N.D.
NON-MUTATED	50	2 (4.0)	58	3 (5.2)	N.D. (N.D., N.D.)	N.D.	

Cut-off date: 31-Mar-2023. Progression Terms include only the PT Myelodysplastic syndrome.
 Treatment-emergent AEs include events that started on or after the first dose of IP until 42 days after the last dose of IP, as well as those SAEs made known to the investigator at any time thereafter that are suspected of being related to IP.

(a) Unadjusted Risk Ratio. CI and p-value are based on normal approximation.

(b) p-value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups calculated using the Cochran's Q test.

Program: /./primary/./pgm_code/./primary/rpt/pgm_code/rt-ae-eplt200gelexpdw24sg.sas

27MAR2024:17:30:11

Protocol: ACE-536-MDS-002

Page 24 of 24

Table 50.2
 Proportion of Subjects with Treatment-Emergent AEs in Week 1-24 - Subgroup Analysis
 Main AE Categories Excluding Progression Terms
 Subjects with sEPO Level at Baseline <200 U/L
 Safety Population

	Luspatercept (N=145)		Epoetin Alfa (N=143)		Luspatercept vs. Epoetin Alfa		
	N	Response n (%)	N	Response n (%)	Risk ratio (95% CI) [a]	p-value [a]	Q test [b]
SUBJECT WITH AT LEAST ONE TEAE LEADING TO TREATMENT DISCONTINUATION							
BASELINE PLATELETS							
< 100 10 ⁹ /L	19	0	15	1 (6.7)	N.D. (N.D., N.D.)	N.D.	N.D.
100 to 450 10 ⁹ /L	122	4 (3.3)	119	3 (2.5)	N.D. (N.D., N.D.)	N.D.	
> 450 10 ⁹ /L	4	0	9	1 (11.1)	N.D. (N.D., N.D.)	N.D.	
REGION							
NORTH AMERICA	8	0	8	1 (12.5)	N.D. (N.D., N.D.)	N.D.	N.D.
EUROPE	90	2 (2.2)	88	3 (3.4)	N.D. (N.D., N.D.)	N.D.	
ASIA	15	0	20	0	N.D. (N.D., N.D.)	N.D.	
REST OF WORLD	32	2 (6.3)	27	1 (3.7)	N.D. (N.D., N.D.)	N.D.	

Cut-off date: 31-Mar-2023. Progression Terms include only the PT Myelodysplastic syndrome.
 Treatment-emergent AEs include events that started on or after the first dose of IP until 42 days after the last dose of IP,
 as well as those SAEs made known to the investigator at any time thereafter that are suspected of being related to IP.

(a) Unadjusted Risk Ratio. CI and p-value are based on normal approximation.

(b) p-value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups calculated using the Cochran's Q test.

Program: ./primary/./pgm_code/./primary/rpt/pgm_code/rt-ae-ep1t200ge1expdw24sg.sas

27MAR2024:17:30:11

Protocol: ACE-536-MDS-002

Page 1 of 4

Table 33.4
 Proportion of Subjects with Treatment-Emergent AEs in Week 1-24
 Frequent TEAEs by System Organ Class and Preferred Term
 Subjects with SEPO Level at Baseline <200 U/L
 Safety Population

System Organ Class Preferred Term	Luspatercept N = 145	Epoetin Alfa N = 143	Luspatercept vs. Epoetin Alfa			
	Response n (%)	Response n (%)	Risk difference (95% CI) (a)	Odds ratio (95% CI) (a)	Risk ratio (95% CI) (a)	p-value (b)
SUBJECTS WITH AT LEAST ONE TEAES	131 (90.3)	117 (81.8)	8.84 (0.84, 16.83)	2.12 (1.06, 4.26)	1.11 (1.01, 1.22)	0.0335
General disorders and administration site conditions	48 (33.1)	44 (30.8)	3.27 (-7.34, 13.87)	1.17 (0.70, 1.94)	1.11 (0.79, 1.55)	0.5463
Fatigue	18 (12.4)	11 (7.7)	5.28 (-1.48, 12.03)	1.87 (0.83, 4.25)	1.74 (0.84, 3.61)	0.1345
Asthenia	15 (10.3)	13 (9.1)	1.74 (-4.85, 8.33)	1.24 (0.55, 2.81)	1.20 (0.60, 2.37)	0.6069
Infections and infestations	36 (24.8)	46 (32.2)	-6.27 (-16.63, 4.09)	0.73 (0.43, 1.23)	0.80 (0.55, 1.16)	0.2363
Pneumonia	2 (1.4)	10 (7.0)	-4.93 (-9.35, -0.52)	0.20 (0.04, 0.98)	0.22 (0.05, 1.00)	0.0497
Upper respiratory tract infection	3 (2.1)	10 (7.0)	-5.07 (-9.87, -0.27)	0.27 (0.07, 1.00)	0.29 (0.08, 1.02)	0.0545
Gastrointestinal disorders	40 (27.6)	41 (28.7)	-1.52 (-11.93, 8.89)	0.93 (0.55, 1.55)	0.95 (0.66, 1.37)	0.7741
Diarrhoea	17 (11.7)	12 (8.4)	3.02 (-3.92, 9.96)	1.40 (0.64, 3.06)	1.35 (0.67, 2.74)	0.3996

Cut-off date: 31-Mar-2023

Treatment-emergent AEs include events that started on or after the first dose of IP until 42 days after the last dose of IP, as well as those SAEs made known to the investigator at any time thereafter that are suspected of being related to IP.

(a) Risk difference, Odds ratio, and Risk ratio estimated using Mantel-Haenszel method stratified by baseline RBC transfusion burden (< 4, >= 4 pRBC units) and RS status (RS+, RS-), excluding one subject due to missing RS status. CIs are based on normal approximation.

(b) p-value for the Risk ratio based on normal approximation.

Program Source: /opt/zfs001/prd/bms214671/stats/market/prog/tables/rt-ae-teaew24-eb1705.sas

16OCT2023:01:16:48

Protocol: ACE-536-MDS-002

Page 2 of 4

Table 33.4
 Proportion of Subjects with Treatment-Emergent AEs in Week 1-24
 Frequent TEAEs by System Organ Class and Preferred Term
 Subjects with SEPO Level at Baseline <200 U/L
 Safety Population

System Organ Class Preferred Term	Luspatercept N = 145	Epoetin Alfa N = 143	Luspatercept vs. Epoetin Alfa			
	Response n (%)	Response n (%)	Risk difference (95% CI) (a)	Odds ratio (95% CI) (a)	Risk ratio (95% CI) (a)	p-value (b)
Nausea	12 (8.3)	10 (7.0)	1.29 (-4.92, 7.49)	1.20 (0.50, 2.85)	1.18 (0.53, 2.65)	0.6835
Musculoskeletal and connective tissue disorders	38 (26.2)	38 (26.6)	0.03 (-10.09, 10.15)	1.00 (0.59, 1.70)	1.00 (0.68, 1.48)	0.9955
Arthralgia	6 (4.1)	10 (7.0)	-2.99 (-8.27, 2.29)	0.56 (0.19, 1.59)	0.58 (0.21, 1.55)	0.2755
Metabolism and nutrition disorders	31 (21.4)	34 (23.8)	-2.34 (-11.96, 7.29)	0.87 (0.50, 1.53)	0.90 (0.59, 1.38)	0.6354
Nervous system disorders	34 (23.4)	23 (16.1)	7.18 (-1.99, 16.34)	1.58 (0.88, 2.85)	1.44 (0.90, 2.32)	0.1304
Headache	12 (8.3)	6 (4.2)	3.91 (-1.63, 9.46)	2.01 (0.73, 5.55)	1.91 (0.75, 4.88)	0.1775
Dizziness	11 (7.6)	9 (6.3)	1.21 (-4.83, 7.26)	1.20 (0.49, 2.91)	1.19 (0.50, 2.82)	0.6937
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	29 (20.0)	19 (13.3)	7.68 (-0.69, 16.06)	1.80 (0.94, 3.46)	1.61 (0.95, 2.75)	0.0785

Cut-off date: 31-Mar-2023

Treatment-emergent AEs include events that started on or after the first dose of IP until 42 days after the last dose of IP, as well as those SAEs made known to the investigator at any time thereafter that are suspected of being related to IP.

(a) Risk difference, Odds ratio, and Risk ratio estimated using Mantel-Haenszel method stratified by baseline RBC transfusion burden (< 4, >= 4 pRBC units) and RS status (RS+, RS-), excluding one subject due to missing RS status. CIs are based on normal approximation.

(b) p-value for the Risk ratio based on normal approximation.

Program Source: /opt/zfs001/prd/bms214671/stats/market/prog/tables/rt-ae-teaew24-eb1705.sas

16OCT2023:01:16:48

Protocol: ACE-536-MDS-002

Page 3 of 4

Table 33.4
 Proportion of Subjects with Treatment-Emergent AEs in Week 1-24
 Frequent TEAEs by System Organ Class and Preferred Term
 Subjects with SEPO Level at Baseline <200 U/L
 Safety Population

System Organ Class Preferred Term	Luspatercept N = 145	Epoetin Alfa N = 143	Luspatercept vs. Epoetin Alfa			
	Response n (%)	Response n (%)	Risk difference (95% CI) (a)	Odds ratio (95% CI) (a)	Risk ratio (95% CI) (a)	p-value (b)
Dyspnoea	14 (9.7)	4 (2.8)	6.97 (1.40, 12.53)	3.71 (1.21, 11.33)	3.41 (1.18, 9.85)	0.0231
Vascular disorders	24 (16.6)	25 (17.5)	-1.10 (-9.78, 7.59)	0.93 (0.50, 1.72)	0.94 (0.56, 1.56)	0.8048
Hypertension	15 (10.3)	11 (7.7)	2.39 (-4.21, 9.00)	1.34 (0.59, 3.04)	1.31 (0.62, 2.74)	0.4806
Eye disorders	23 (15.9)	3 (2.1)	13.72 (7.35, 20.10)	9.00 (2.59, 31.27)	7.70 (2.31, 25.69)	0.0009
Blood and lymphatic system disorders	20 (13.8)	22 (15.4)	-0.46 (-8.53, 7.61)	0.96 (0.49, 1.87)	0.97 (0.56, 1.68)	0.9103
Anaemia	8 (5.5)	11 (7.7)	-1.21 (-6.90, 4.49)	0.82 (0.32, 2.12)	0.83 (0.35, 1.99)	0.6732
Injury, poisoning and procedural complications	17 (11.7)	22 (15.4)	-3.77 (-11.77, 4.24)	0.73 (0.37, 1.43)	0.76 (0.42, 1.36)	0.3557
Investigations	22 (15.2)	15 (10.5)	4.82 (-2.91, 12.54)	1.54 (0.76, 3.12)	1.46 (0.79, 2.71)	0.2282

Cut-off date: 31-Mar-2023

Treatment-emergent AEs include events that started on or after the first dose of IP until 42 days after the last dose of IP, as well as those SAEs made known to the investigator at any time thereafter that are suspected of being related to IP.

(a) Risk difference, Odds ratio, and Risk ratio estimated using Mantel-Haenszel method stratified by baseline RBC transfusion burden (< 4, >= 4 pRBC units) and RS status (RS+, RS-), excluding one subject due to missing RS status. CIs are based on normal approximation.

(b) p-value for the Risk ratio based on normal approximation.

Program Source: /opt/zfs001/prd/bms214671/stats/market/prog/tables/rt-ae-teaew24-eb1705.sas

16OCT2023:01:16:48

Protocol: ACE-536-MDS-002

Page 4 of 4

Table 33.4
 Proportion of Subjects with Treatment-Emergent AEs in Week 1-24
 Frequent TEAEs by System Organ Class and Preferred Term
 Subjects with SEPO Level at Baseline <200 U/L
 Safety Population

System Organ Class Preferred Term	Luspatercept N = 145	Epoetin Alfa N = 143	Luspatercept vs. Epoetin Alfa			
	Response n (%)	Response n (%)	Risk difference (95% CI) (a)	Odds ratio (95% CI) (a)	Risk ratio (95% CI) (a)	p-value (b)
Cardiac disorders	13 (9.0)	16 (11.2)	-2.25 (-9.25, 4.76)	0.78 (0.36, 1.69)	0.80 (0.40, 1.60)	0.5302
Skin and subcutaneous tissue disorders	16 (11.0)	11 (7.7)	3.74 (-2.87, 10.35)	1.59 (0.69, 3.63)	1.50 (0.72, 3.12)	0.2752
Psychiatric disorders	12 (8.3)	8 (5.6)	2.76 (-3.04, 8.57)	1.56 (0.61, 4.00)	1.51 (0.63, 3.62)	0.3602
Renal and urinary disorders	12 (8.3)	8 (5.6)	2.79 (-3.09, 8.68)	1.55 (0.61, 3.91)	1.50 (0.63, 3.54)	0.3558

Cut-off date: 31-Mar-2023

Treatment-emergent AEs include events that started on or after the first dose of IP until 42 days after the last dose of IP, as well as those SAEs made known to the investigator at any time thereafter that are suspected of being related to IP.

(a) Risk difference, Odds ratio, and Risk ratio estimated using Mantel-Haenszel method stratified by baseline RBC transfusion burden (< 4, >= 4 pRBC units) and RS status (RS+, RS-), excluding one subject due to missing RS status. CIs are based on normal approximation.

(b) p-value for the Risk ratio based on normal approximation.

Program Source: /opt/zfs001/prd/bms214671/stats/market/prog/tables/rt-ae-teaew24-eb1705.sas

16OCT2023:01:16:48

Protocol: ACE-536-MDS-002

Page 1 of 1

Table 33.5
 Proportion of Subjects with Treatment-Emergent AEs in Week 1-24
 Frequent Severe (NCI-CTCAE Grade ≥3) TEAEs by System Organ Class and Preferred Term
 Subjects with SEPO Level at Baseline <200 U/L
 Safety Population

System Organ Class Preferred Term	Luspatercept N = 145	Epoetin Alfa N = 143	Luspatercept vs. Epoetin Alfa			
	Response n (%)	Response n (%)	Risk difference (95% CI) (a)	Odds ratio (95% CI) (a)	Risk ratio (95% CI) (a)	p-value (b)
SUBJECTS WITH AT LEAST ONE SEVERE (NCI-CTCAE GRADE ≥3) TEAES	56 (38.6)	51 (35.7)	3.91 (-7.22, 15.04)	1.18 (0.73, 1.92)	1.11 (0.82, 1.50)	0.4905
Infections and infestations	12 (8.3)	14 (9.8)	-0.55 (-7.07, 5.96)	0.93 (0.41, 2.13)	0.94 (0.45, 1.96)	0.8668
Pneumonia	2 (1.4)	8 (5.6)	-3.60 (-7.62, 0.43)	0.26 (0.05, 1.29)	0.28 (0.06, 1.30)	0.1030
Vascular disorders	14 (9.7)	9 (6.3)	3.17 (-3.07, 9.40)	1.55 (0.65, 3.73)	1.50 (0.67, 3.36)	0.3272
Hypertension	11 (7.6)	6 (4.2)	3.21 (-2.22, 8.65)	1.81 (0.65, 5.04)	1.75 (0.66, 4.61)	0.2569
Blood and lymphatic system disorders	12 (8.3)	13 (9.1)	0.31 (-6.07, 6.70)	1.04 (0.45, 2.41)	1.04 (0.49, 2.18)	0.9224
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	8 (5.5)	2 (1.4)	4.30 (0.15, 8.45)	4.64 (0.92, 23.36)	4.22 (0.91, 19.70)	0.0667

Cut-off date: 31-Mar-2023

Treatment-emergent AEs include events that started on or after the first dose of IP until 42 days after the last dose of IP, as well as those SAEs made known to the investigator at any time thereafter that are suspected of being related to IP.

(a) Risk difference, Odds ratio, and Risk ratio estimated using Mantel-Haenszel method stratified by baseline RBC transfusion burden (< 4, ≥ 4 pRBC units) and RS status (RS+, RS-), excluding one subject due to missing RS status. CIs are based on normal approximation.

(b) p-value for the Risk ratio based on normal approximation.

Program Source: /opt/zfs001/prd/bms214671/stats/market/prog/tables/rt-ae-teaew24-eb1705.sas

16OCT2023:01:16:54

Protocol: ACE-536-MDS-002

Page 1 of 1

Table 33.6
 Proportion of Subjects with Treatment-Emergent AEs in Week 1-24
 Frequent Serious TEAEs by System Organ Class and Preferred Term
 Subjects with sEPO Level at Baseline <200 U/L
 Safety Population

System Organ Class Preferred Term	Luspatercept N = 145	Epoetin Alfa N = 143	Luspatercept vs. Epoetin Alfa			
	Response n (%)	Response n (%)	Risk difference (95% CI) (a)	Odds ratio (95% CI) (a)	Risk ratio (95% CI) (a)	p-value (b)
SUBJECTS WITH AT LEAST ONE SERIOUS TEAEs	29 (20.0)	33 (23.1)	-2.09 (-11.48, 7.30)	0.88 (0.50, 1.56)	0.91 (0.58, 1.41)	0.6626
Infections and infestations	11 (7.6)	15 (10.5)	-2.06 (-8.58, 4.46)	0.77 (0.34, 1.76)	0.79 (0.37, 1.67)	0.5359

Cut-off date: 31-Mar-2023

Treatment-emergent AEs include events that started on or after the first dose of IP until 42 days after the last dose of IP, as well as those SAEs made known to the investigator at any time thereafter that are suspected of being related to IP.

(a) Risk difference, Odds ratio, and Risk ratio estimated using Mantel-Haenszel method stratified by baseline RBC transfusion burden (< 4, >= 4 pRBC units) and RS status (RS+, RS-), excluding one subject due to missing RS status. CIs are based on normal approximation.

(b) p-value for the Risk ratio based on normal approximation.

Program Source: /opt/zfs001/prd/bms214671/stats/market/prog/tables/rt-ae-teaew24-eb1705.sas

16OCT2023:01:17:00

Protocol: ACE-536-MDS-002

Page 1 of 2

Table 32.3
 Proportion of Subjects with Treatment-Emergent AEs in Week 1-24
 Descriptive Summary of AEs Leading to Treatment Discontinuation by System Organ Class and Preferred Term
 Subjects with sEPO Level at Baseline <200 U/L
 Safety Population

System Organ Class Preferred Term	Luspatercept N = 145 n (%)	Epoetin Alfa N = 143 n (%)
SUBJECTS WITH AT LEAST ONE TEAE LEADING TO TREATMENT DISCONTINUATION	5 (3.4)	5 (3.5)
Infections and infestations	1 (0.7)	2 (1.4)
Cellulitis	1 (0.7)	0
Sepsis	0	1 (0.7)
Septic shock	0	1 (0.7)
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	2 (1.4)	0
Myelodysplastic syndrome	1 (0.7)	0
Transformation to acute myeloid leukaemia	1 (0.7)	0
Gastrointestinal disorders	1 (0.7)	0
Small intestinal obstruction	1 (0.7)	0
Injury, poisoning and procedural complications	0	1 (0.7)
Spinal fracture	0	1 (0.7)
Renal and urinary disorders	1 (0.7)	1 (0.7)
Acute kidney injury	0	1 (0.7)
Hypertensive nephropathy	1 (0.7)	0
Reproductive system and breast disorders	0	1 (0.7)
Intermenstrual bleeding	0	1 (0.7)
Vascular disorders	0	1 (0.7)

Cut-off date: 31-Mar-2023

Treatment-emergent AEs include events that started on or after the first dose of IP until 42 days after the last dose of IP, as well as those SAEs made known to the investigator at any time thereafter that are suspected of being related to IP. Coded using the MedDRA version 25.1. The SOCs (and the PTs within the SOCs) are listed in descending order of their frequency in either the Luspatercept or the Epoetin alfa arm, whichever frequency is higher for the respective SOC or PT. A subject is counted only once for multiple events within the same preferred term/system organ class.

Program Source: /projects/bms214671/stats/market/mamds002_202305/prog/tables/rt-ae-eplt200scpt-ebr1705.sas

16APR2024:05:43:47

Protocol: ACE-536-MDS-002

Page 2 of 2

Table 32.3
 Proportion of Subjects with Treatment-Emergent AEs in Week 1-24
 Descriptive Summary of AEs Leading to Treatment Discontinuation by System Organ Class and Preferred Term
 Subjects with SEPO Level at Baseline <200 U/L
 Safety Population

System Organ Class Preferred Term	Luspatercept N = 145 n (%)	Epoetin Alfa N = 143 n (%)
Labile hypertension	0	1 (0.7)

Cut-off date: 31-Mar-2023

Treatment-emergent AEs include events that started on or after the first dose of IP until 42 days after the last dose of IP, as well as those SAEs made known to the investigator at any time thereafter that are suspected of being related to IP. Coded using the MedDRA version 25.1. The SOCs (and the PTs within the SOCs) are listed in descending order of their frequency in either the Luspatercept or the Epoetin alfa arm, whichever frequency is higher for the respective SOC or PT. A subject is counted only once for multiple events within the same preferred term/system organ class.

Program Source: /projects/bms214671/stats/market/mamds002_202305/prog/tables/rt-ae-eplt200scpt-ebr1705.sas

16APR2024:05:43:47

Protocol: ACE-536-MDS-002

Page 1 of 18

Table 51.2
 Proportion of Subjects with Treatment-Emergent AEs in Week 1-24 - Subgroup Analysis for significant SOC and PT
 Frequent TEAEs by System Organ Class and Preferred Term
 Subjects with sEPO Level at Baseline <200 U/L
 Safety Population

	Luspatercept (N=145)		Epoetin Alfa (N=143)		Luspatercept vs. Epoetin Alfa		
	N	Response n (%)	N	Response n (%)	Risk ratio (95% CI) [a]	p-value [a]	Q test [b]
PT: Pneumonia							
AGE CATEGORIES (YEARS)							0.3860
<= 64	20	0	18	0	N.D. (N.D., N.D.)	N.D.	
65-74	48	1 (2.1)	48	1 (2.1)	1.00 (0.06, 15.53)	1.0000	
>= 75	77	2 (2.6)	77	8 (10.4)	0.25 (0.05, 1.14)	0.0733	
GENDER							N.D.
MALE	84	3 (3.6)	72	6 (8.3)	N.D. (N.D., N.D.)	N.D.	
FEMALE	61	0	71	3 (4.2)	N.D. (N.D., N.D.)	N.D.	
RACE							N.D.
WHITE	114	3 (2.6)	112	7 (6.3)	0.42 (0.11, 1.59)	0.2014	
NON-WHITE	31	0	31	2 (6.5)	N.D. (N.D., N.D.)	N.D.	

Cut-off date: 31-Mar-2023

Treatment-emergent AEs include events that started on or after the first dose of IP until 42 days after the last dose of IP, as well as those SAEs made known to the investigator at any time thereafter that are suspected of being related to IP.

(a) Unadjusted Risk Ratio. CI and p-value are based on normal approximation.

(b) p-value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups calculated using the Cochran's Q test.

Program: ./primary/./pgm_code/./primary/rpt/pgm_code/rt-ae-eplt200gelscptanyw24sg.sas

27MAR2024:17:15:58

Protocol: ACE-536-MDS-002

Page 2 of 18

Table 51.2
 Proportion of Subjects with Treatment-Emergent AEs in Week 1-24 - Subgroup Analysis for significant SOC and PT
 Frequent TEAEs by System Organ Class and Preferred Term
 Subjects with sEPO Level at Baseline <200 U/L
 Safety Population

	Luspatercept (N=145)		Epoetin Alfa (N=143)		Luspatercept vs. Epoetin Alfa		
	N	Response n (%)	N	Response n (%)	Risk ratio (95% CI) [a]	p-value [a]	Q test [b]
PT: Pneumonia							
BASELINE TRANSFUSION BURDEN							
< 4 UNITS	98	1 (1.0)	95	6 (6.3)	N.D. (N.D., N.D.)	N.D.	N.D.
>= 4 UNITS	47	2 (4.3)	48	3 (6.3)	N.D. (N.D., N.D.)	N.D.	
RING SIDEROBLAST STATUS							
RS+	106	1 (0.9)	100	5 (5.0)	N.D. (N.D., N.D.)	N.D.	N.D.
RS-	39	2 (5.1)	42	3 (7.1)	N.D. (N.D., N.D.)	N.D.	

Cut-off date: 31-Mar-2023

Treatment-emergent AEs include events that started on or after the first dose of IP until 42 days after the last dose of IP, as well as those SAEs made known to the investigator at any time thereafter that are suspected of being related to IP.

(a) Unadjusted Risk Ratio. CI and p-value are based on normal approximation.

(b) p-value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups calculated using the Cochran's Q test.

Program: ./primary/./pgm_code/./primary/rpt/pgm_code/rt-ae-eplt200gelscptanyw24sg.sas

27MAR2024:17:15:58

Protocol: ACE-536-MDS-002

Page 3 of 18

Table 51.2
 Proportion of Subjects with Treatment-Emergent AEs in Week 1-24 - Subgroup Analysis for significant SOC and PT
 Frequent TEAEs by System Organ Class and Preferred Term
 Subjects with sEPO Level at Baseline <200 U/L
 Safety Population

	Luspatercept (N=145)		Epoetin Alfa (N=143)		Luspatercept vs. Epoetin Alfa		
	N	Response n (%)	N	Response n (%)	Risk ratio (95% CI) [a]	p-value [a]	Q test [b]
PT: Pneumonia							
MDS WHO CLASSIFICATION AT BASELINE							N.D.
MDS-MLD	40	2 (5.0)	39	3 (7.7)	N.D. (N.D., N.D.)	N.D.	
MDS-RS-MLD	101	1 (1.0)	90	5 (5.6)	N.D. (N.D., N.D.)	N.D.	
TIME SINCE INITIAL DIAGNOSIS AT BASELINE							N.D.
<= 1 YEARS	85	2 (2.4)	99	7 (7.1)	N.D. (N.D., N.D.)	N.D.	
> 1 to 2 YEARS	17	0	15	1 (6.7)	N.D. (N.D., N.D.)	N.D.	
> 2 to 5 YEARS	25	1 (4.0)	17	1 (5.9)	N.D. (N.D., N.D.)	N.D.	
> 5 YEARS	18	0	12	0	N.D. (N.D., N.D.)	N.D.	

Cut-off date: 31-Mar-2023

Treatment-emergent AEs include events that started on or after the first dose of IP until 42 days after the last dose of IP, as well as those SAEs made known to the investigator at any time thereafter that are suspected of being related to IP.

(a) Unadjusted Risk Ratio. CI and p-value are based on normal approximation.

(b) p-value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups calculated using the Cochran's Q test.

Program: ./primary/./pgm_code/./primary/rpt/pgm_code/rt-ae-ep1t200gelscptanyw24sg.sas

27MAR2024:17:15:58

Protocol: ACE-536-MDS-002

Page 4 of 18

Table 51.2
 Proportion of Subjects with Treatment-Emergent AEs in Week 1-24 - Subgroup Analysis for significant SOC and PT
 Frequent TEAEs by System Organ Class and Preferred Term
 Subjects with sEPO Level at Baseline <200 U/L
 Safety Population

	Luspatercept (N=145)		Epoetin Alfa (N=143)		Luspatercept vs. Epoetin Alfa		
	N	Response n (%)	N	Response n (%)	Risk ratio (95% CI) [a]	p-value [a]	Q test [b]
PT: Pneumonia							
ECCO PERFORMANCE STATUS AT BASELINE							
0 or 1	142	3 (2.1)	129	8 (6.2)	0.34 (0.09, 1.26)	0.1059	N.D.
2	3	0	14	1 (7.1)	N.D. (N.D., N.D.)	N.D.	
BASELINE IPSS-R RISK							
VERY LOW	13	0	15	1 (6.7)	N.D. (N.D., N.D.)	N.D.	N.D.
LOW	103	3 (2.9)	106	6 (5.7)	N.D. (N.D., N.D.)	N.D.	
INTERMEDIATE	27	0	20	2 (10.0)	N.D. (N.D., N.D.)	N.D.	

Cut-off date: 31-Mar-2023

Treatment-emergent AEs include events that started on or after the first dose of IP until 42 days after the last dose of IP, as well as those SAEs made known to the investigator at any time thereafter that are suspected of being related to IP.

(a) Unadjusted Risk Ratio. CI and p-value are based on normal approximation.

(b) p-value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups calculated using the Cochran's Q test.

Program: /./primary/./pgm_code/./primary/rpt/pgm_code/rt-ae-ep1t200gelscptanyw24sg.sas

27MAR2024:17:15:58

Protocol: ACE-536-MDS-002

Page 5 of 18

Table 51.2
 Proportion of Subjects with Treatment-Emergent AEs in Week 1-24 - Subgroup Analysis for significant SOC and PT
 Frequent TEAEs by System Organ Class and Preferred Term
 Subjects with sEPO Level at Baseline <200 U/L
 Safety Population

	Luspatercept (N=145)		Epoetin Alfa (N=143)		Luspatercept vs. Epoetin Alfa		
	N	Response n (%)	N	Response n (%)	Risk ratio (95% CI) [a]	p-value [a]	Q test [b]
PT: Pneumonia							
SF3B1							N.D.
MUTATED	94	1 (1.1)	79	4 (5.1)	N.D. (N.D., N.D.)	N.D.	
NON-MUTATED	50	2 (4.0)	58	4 (6.9)	N.D. (N.D., N.D.)	N.D.	
BASELINE PLATELETS							N.D.
< 100 10 ⁹ /L	19	1 (5.3)	15	0	N.D. (N.D., N.D.)	N.D.	
100 to 450 10 ⁹ /L	122	2 (1.6)	119	8 (6.7)	0.24 (0.05, 1.12)	0.0704	
> 450 10 ⁹ /L	4	0	9	1 (11.1)	N.D. (N.D., N.D.)	N.D.	

Cut-off date: 31-Mar-2023

Treatment-emergent AEs include events that started on or after the first dose of IP until 42 days after the last dose of IP, as well as those SAEs made known to the investigator at any time thereafter that are suspected of being related to IP.

(a) Unadjusted Risk Ratio. CI and p-value are based on normal approximation.

(b) p-value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups calculated using the Cochran's Q test.

Program: ./primary/./pgm_code/./primary/rpt/pgm_code/rt-ae-ep1t200gelscptanyw24sg.sas

27MAR2024:17:15:58

Protocol: ACE-536-MDS-002

Page 6 of 18

Table 51.2
 Proportion of Subjects with Treatment-Emergent AEs in Week 1-24 - Subgroup Analysis for significant SOC and PT
 Frequent TEAEs by System Organ Class and Preferred Term
 Subjects with sEPO Level at Baseline <200 U/L
 Safety Population

	Luspatercept (N=145)		Epoetin Alfa (N=143)		Luspatercept vs. Epoetin Alfa		
	N	Response n (%)	N	Response n (%)	Risk ratio (95% CI) [a]	p-value [a]	Q test [b]
PT: Pneumonia							
REGION							N.D.
NORTH AMERICA	8	0	8	1 (12.5)	N.D. (N.D., N.D.)	N.D.	
EUROPE	90	3 (3.3)	88	6 (6.8)	N.D. (N.D., N.D.)	N.D.	
ASIA	15	0	20	2 (10.0)	N.D. (N.D., N.D.)	N.D.	
REST OF WORLD	32	0	27	0	N.D. (N.D., N.D.)	N.D.	

Cut-off date: 31-Mar-2023

Treatment-emergent AEs include events that started on or after the first dose of IP until 42 days after the last dose of IP, as well as those SAEs made known to the investigator at any time thereafter that are suspected of being related to IP.

(a) Unadjusted Risk Ratio. CI and p-value are based on normal approximation.

(b) p-value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups calculated using the Cochran's Q test.

Program: ./primary/./pgm_code/./primary/rpt/pgm_code/rt-ae-eplt200gelscptanyw24sg.sas

27MAR2024:17:15:58

Protocol: ACE-536-MDS-002

Page 7 of 18

Table 51.2
 Proportion of Subjects with Treatment-Emergent AEs in Week 1-24 - Subgroup Analysis for significant SOC and PT
 Frequent TEAEs by System Organ Class and Preferred Term
 Subjects with sEPO Level at Baseline <200 U/L
 Safety Population

	Luspatercept (N=145)		Epoetin Alfa (N=143)		Luspatercept vs. Epoetin Alfa		
	N	Response n (%)	N	Response n (%)	Risk ratio (95% CI) [a]	p-value [a]	Q test [b]
PT: Dyspnoea							
AGE CATEGORIES (YEARS)							0.8216
<= 64	20	1 (5.0)	18	0	N.D. (N.D., N.D.)	N.D.	
65-74	48	4 (8.3)	48	1 (2.1)	4.00 (0.46, 34.49)	0.2073	
>= 75	77	9 (11.7)	77	3 (3.9)	3.00 (0.84, 10.66)	0.0895	
GENDER							0.5933
MALE	84	6 (7.1)	72	2 (2.8)	2.57 (0.54, 12.35)	0.2381	
FEMALE	61	8 (13.1)	71	2 (2.8)	4.66 (1.03, 21.10)	0.0461	
RACE							0.3424
WHITE	114	13 (11.4)	112	3 (2.7)	4.26 (1.25, 14.54)	0.0208	
NON-WHITE	31	1 (3.2)	31	1 (3.2)	1.00 (0.07, 15.28)	1.0000	

Cut-off date: 31-Mar-2023

Treatment-emergent AEs include events that started on or after the first dose of IP until 42 days after the last dose of IP, as well as those SAEs made known to the investigator at any time thereafter that are suspected of being related to IP.

(a) Unadjusted Risk Ratio. CI and p-value are based on normal approximation.

(b) p-value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups calculated using the Cochran's Q test.

Program: ./primary/./pgm_code/./primary/rpt/pgm_code/rt-ae-ep1t200gelscptanyw24sg.sas

27MAR2024:17:15:58

Protocol: ACE-536-MDS-002

Page 8 of 18

Table 51.2
 Proportion of Subjects with Treatment-Emergent AEs in Week 1-24 - Subgroup Analysis for significant SOC and PT
 Frequent TEAEs by System Organ Class and Preferred Term
 Subjects with sEPO Level at Baseline <200 U/L
 Safety Population

	Luspatercept (N=145)		Epoetin Alfa (N=143)		Luspatercept vs. Epoetin Alfa		
	N	Response n (%)	N	Response n (%)	Risk ratio (95% CI) [a]	p-value [a]	Q test [b]
PT: Dyspnoea							
BASELINE TRANSFUSION BURDEN							
< 4 UNITS	98	4 (4.1)	95	2 (2.1)	1.94 (0.36, 10.34)	0.4382	0.3933
>= 4 UNITS	47	10 (21.3)	48	2 (4.2)	5.11 (1.18, 22.07)	0.0290	
RING SIDEROBLAST STATUS							
RS+	106	9 (8.5)	100	4 (4.0)	2.12 (0.68, 6.67)	0.1979	N.D.
RS-	39	5 (12.8)	42	0	N.D. (N.D., N.D.)	N.D.	

Cut-off date: 31-Mar-2023

Treatment-emergent AEs include events that started on or after the first dose of IP until 42 days after the last dose of IP, as well as those SAEs made known to the investigator at any time thereafter that are suspected of being related to IP.

(a) Unadjusted Risk Ratio. CI and p-value are based on normal approximation.

(b) p-value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups calculated using the Cochran's Q test.

Program: ./primary/./pgm_code/./primary/rpt/pgm_code/rt-ae-eplt200gelscptanyw24sg.sas

27MAR2024:17:15:58

Protocol: ACE-536-MDS-002

Page 9 of 18

Table 51.2
 Proportion of Subjects with Treatment-Emergent AEs in Week 1-24 - Subgroup Analysis for significant SOC and PT
 Frequent TEAEs by System Organ Class and Preferred Term
 Subjects with sEPO Level at Baseline <200 U/L
 Safety Population

	Luspatercept (N=145)		Epoetin Alfa (N=143)		Luspatercept vs. Epoetin Alfa		
	N	Response n (%)	N	Response n (%)	Risk ratio (95% CI) [a]	p-value [a]	Q test [b]
PT: Dyspnoea							
MDS WHO CLASSIFICATION AT BASELINE							N.D.
MDS-MLD	40	6 (15.0)	39	0	N.D. (N.D., N.D.)	N.D.	
MDS-RS-MLD	101	8 (7.9)	90	3 (3.3)	2.38 (0.65, 8.69)	0.1906	
TIME SINCE INITIAL DIAGNOSIS AT BASELINE							N.D.
<= 1 YEARS	85	8 (9.4)	99	1 (1.0)	N.D. (N.D., N.D.)	N.D.	
> 1 to 2 YEARS	17	2 (11.8)	15	0	N.D. (N.D., N.D.)	N.D.	
> 2 to 5 YEARS	25	3 (12.0)	17	2 (11.8)	N.D. (N.D., N.D.)	N.D.	
> 5 YEARS	18	1 (5.6)	12	1 (8.3)	N.D. (N.D., N.D.)	N.D.	

Cut-off date: 31-Mar-2023

Treatment-emergent AEs include events that started on or after the first dose of IP until 42 days after the last dose of IP, as well as those SAEs made known to the investigator at any time thereafter that are suspected of being related to IP.

(a) Unadjusted Risk Ratio. CI and p-value are based on normal approximation.

(b) p-value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups calculated using the Cochran's Q test.

Program: ./primary/./pgm_code/./primary/rpt/pgm_code/rt-ae-ep1t200gelscptanyw24sg.sas

27MAR2024:17:15:58

Protocol: ACE-536-MDS-002

Page 10 of 18

Table 51.2
 Proportion of Subjects with Treatment-Emergent AEs in Week 1-24 - Subgroup Analysis for significant SOC and PT
 Frequent TEAEs by System Organ Class and Preferred Term
 Subjects with sEPO Level at Baseline <200 U/L
 Safety Population

	Luspatercept (N=145)		Epoetin Alfa (N=143)		Luspatercept vs. Epoetin Alfa		
	N	Response n (%)	N	Response n (%)	Risk ratio (95% CI) [a]	p-value [a]	Q test [b]
PT: Dyspnoea							
ECCO PERFORMANCE STATUS AT BASELINE							N.D.
0 or 1	142	14 (9.9)	129	4 (3.1)	3.18 (1.07, 9.41)	0.0367	
2	3	0	14	0	N.D. (N.D., N.D.)	N.D.	
BASELINE IPSS-R RISK							N.D.
VERY LOW	13	0	15	0	N.D. (N.D., N.D.)	N.D.	
LOW	103	11 (10.7)	106	4 (3.8)	2.83 (0.93, 8.60)	0.0667	
INTERMEDIATE	27	3 (11.1)	20	0	N.D. (N.D., N.D.)	N.D.	

Cut-off date: 31-Mar-2023

Treatment-emergent AEs include events that started on or after the first dose of IP until 42 days after the last dose of IP, as well as those SAEs made known to the investigator at any time thereafter that are suspected of being related to IP.

(a) Unadjusted Risk Ratio. CI and p-value are based on normal approximation.

(b) p-value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups calculated using the Cochran's Q test.

Program: /./primary/./pgm_code/./primary/rpt/pgm_code/rt-ae-eplt200gelscptanyw24sg.sas

27MAR2024:17:15:58

Protocol: ACE-536-MDS-002

Page 11 of 18

Table 51.2
 Proportion of Subjects with Treatment-Emergent AEs in Week 1-24 - Subgroup Analysis for significant SOC and PT
 Frequent TEAEs by System Organ Class and Preferred Term
 Subjects with sEPO Level at Baseline <200 U/L
 Safety Population

	Luspatercept (N=145)		Epoetin Alfa (N=143)		Luspatercept vs. Epoetin Alfa		
	N	Response n (%)	N	Response n (%)	Risk ratio (95% CI) [a]	p-value [a]	Q test [b]
PT: Dyspnoea							
SF3B1							N.D.
MUTATED	94	5 (5.3)	79	4 (5.1)	N.D. (N.D., N.D.)	N.D.	
NON-MUTATED	50	9 (18.0)	58	0	N.D. (N.D., N.D.)	N.D.	
BASELINE PLATELETS							N.D.
< 100 10 ⁹ /L	19	3 (15.8)	15	0	N.D. (N.D., N.D.)	N.D.	
100 to 450 10 ⁹ /L	122	11 (9.0)	119	4 (3.4)	2.68 (0.88, 8.19)	0.0832	
> 450 10 ⁹ /L	4	0	9	0	N.D. (N.D., N.D.)	N.D.	

Cut-off date: 31-Mar-2023

Treatment-emergent AEs include events that started on or after the first dose of IP until 42 days after the last dose of IP, as well as those SAEs made known to the investigator at any time thereafter that are suspected of being related to IP.

(a) Unadjusted Risk Ratio. CI and p-value are based on normal approximation.

(b) p-value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups calculated using the Cochran's Q test.

Program: ./primary/./pgm_code/./primary/rpt/pgm_code/rt-ae-ep1t200gelscptanyw24sg.sas

27MAR2024:17:15:58

Protocol: ACE-536-MDS-002

Page 12 of 18

Table 51.2
 Proportion of Subjects with Treatment-Emergent AEs in Week 1-24 - Subgroup Analysis for significant SOC and PT
 Frequent TEAEs by System Organ Class and Preferred Term
 Subjects with sEPO Level at Baseline <200 U/L
 Safety Population

	Luspatercept (N=145)		Epoetin Alfa (N=143)		Luspatercept vs. Epoetin Alfa		
	N	Response n (%)	N	Response n (%)	Risk ratio (95% CI) [a]	p-value [a]	Q test [b]
PT: Dyspnoea							
REGION							0.9118
NORTH AMERICA	8	1 (12.5)	8	0	N.D. (N.D., N.D.)	N.D.	
EUROPE	90	9 (10.0)	88	3 (3.4)	2.93 (0.82, 10.48)	0.0976	
ASIA	15	0	20	0	N.D. (N.D., N.D.)	N.D.	
REST OF WORLD	32	4 (12.5)	27	1 (3.7)	3.37 (0.40, 28.42)	0.2632	

Cut-off date: 31-Mar-2023

Treatment-emergent AEs include events that started on or after the first dose of IP until 42 days after the last dose of IP, as well as those SAEs made known to the investigator at any time thereafter that are suspected of being related to IP.

(a) Unadjusted Risk Ratio. CI and p-value are based on normal approximation.

(b) p-value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups calculated using the Cochran's Q test.

Program: /./primary/./pgm_code/./primary/rpt/pgm_code/rt-ae-eplt200gelscptanyw24sg.sas

27MAR2024:17:15:58

Protocol: ACE-536-MDS-002

Page 13 of 18

Table 51.2
 Proportion of Subjects with Treatment-Emergent AEs in Week 1-24 - Subgroup Analysis for significant SOC and PT
 Frequent TEAEs by System Organ Class and Preferred Term
 Subjects with sEPO Level at Baseline <200 U/L
 Safety Population

	Luspatercept (N=145)		Epoetin Alfa (N=143)		Luspatercept vs. Epoetin Alfa		
	N	Response n (%)	N	Response n (%)	Risk ratio (95% CI) [a]	p-value [a]	Q test [b]
SOC: Eye disorders							
AGE CATEGORIES (YEARS)							0.7389
<= 64	20	2 (10.0)	18	0	N.D. (N.D., N.D.)	N.D.	
65-74	48	7 (14.6)	48	1 (2.1)	7.00 (0.90, 54.74)	0.0637	
>= 75	77	14 (18.2)	77	3 (3.9)	4.67 (1.40, 15.59)	0.0123	
GENDER							0.4255
MALE	84	14 (16.7)	72	3 (4.2)	4.00 (1.20, 13.37)	0.0243	
FEMALE	61	9 (14.8)	71	1 (1.4)	10.48 (1.37, 80.36)	0.0238	
RACE							0.2435
WHITE	114	18 (15.8)	112	2 (1.8)	8.84 (2.10, 37.22)	0.0030	
NON-WHITE	31	5 (16.1)	31	2 (6.5)	2.50 (0.52, 11.93)	0.2504	

Cut-off date: 31-Mar-2023

Treatment-emergent AEs include events that started on or after the first dose of IP until 42 days after the last dose of IP, as well as those SAEs made known to the investigator at any time thereafter that are suspected of being related to IP.

(a) Unadjusted Risk Ratio. CI and p-value are based on normal approximation.

(b) p-value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups calculated using the Cochran's Q test.

Program: ./primary/./pgm_code/./primary/rpt/pgm_code/rt-ae-ep1t200gelscptanyw24sg.sas

27MAR2024:17:15:58

Protocol: ACE-536-MDS-002

Page 14 of 18

Table 51.2
 Proportion of Subjects with Treatment-Emergent AEs in Week 1-24 - Subgroup Analysis for significant SOC and PT
 Frequent TEAEs by System Organ Class and Preferred Term
 Subjects with sEPO Level at Baseline <200 U/L
 Safety Population

	Luspatercept (N=145)		Epoetin Alfa (N=143)		Luspatercept vs. Epoetin Alfa		
	N	Response n (%)	N	Response n (%)	Risk ratio (95% CI) [a]	p-value [a]	Q test [b]
SOC: Eye disorders							
BASELINE TRANSFUSION BURDEN							
< 4 UNITS	98	17 (17.3)	95	3 (3.2)	5.49 (1.66, 18.14)	0.0052	0.9288
>= 4 UNITS	47	6 (12.8)	48	1 (2.1)	6.13 (0.77, 48.97)	0.0874	
RING SIDEROBLAST STATUS							
RS+	106	19 (17.9)	100	2 (2.0)	8.96 (2.14, 37.49)	0.0027	0.1993
RS-	39	4 (10.3)	42	2 (4.8)	2.15 (0.42, 11.11)	0.3593	

Cut-off date: 31-Mar-2023

Treatment-emergent AEs include events that started on or after the first dose of IP until 42 days after the last dose of IP, as well as those SAEs made known to the investigator at any time thereafter that are suspected of being related to IP.

(a) Unadjusted Risk Ratio. CI and p-value are based on normal approximation.

(b) p-value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups calculated using the Cochran's Q test.

Program: ./primary/./pgm_code/./primary/rpt/pgm_code/rt-ae-eplt200gelscptanyw24sg.sas

27MAR2024:17:15:58

Protocol: ACE-536-MDS-002

Page 15 of 18

Table 51.2
 Proportion of Subjects with Treatment-Emergent AEs in Week 1-24 - Subgroup Analysis for significant SOC and PT
 Frequent TEAEs by System Organ Class and Preferred Term
 Subjects with sEPO Level at Baseline <200 U/L
 Safety Population

	Luspatercept (N=145)		Epoetin Alfa (N=143)		Luspatercept vs. Epoetin Alfa		
	N	Response n (%)	N	Response n (%)	Risk ratio (95% CI) [a]	p-value [a]	Q test [b]
SOC: Eye disorders							
MDS WHO CLASSIFICATION AT BASELINE							0.2030
MDS-MLD	40	4 (10.0)	39	2 (5.1)	1.95 (0.38, 10.04)	0.4245	
MDS-RS-MLD	101	18 (17.8)	90	2 (2.2)	8.02 (1.91, 33.61)	0.0044	
TIME SINCE INITIAL DIAGNOSIS AT BASELINE							0.6608
<= 1 YEARS	85	9 (10.6)	99	3 (3.0)	3.49 (0.98, 12.49)	0.0543	
> 1 to 2 YEARS	17	4 (23.5)	15	0	N.D. (N.D., N.D.)	N.D.	
> 2 to 5 YEARS	25	7 (28.0)	17	0	N.D. (N.D., N.D.)	N.D.	
> 5 YEARS	18	3 (16.7)	12	1 (8.3)	2.00 (0.23, 17.03)	0.5259	

Cut-off date: 31-Mar-2023

Treatment-emergent AEs include events that started on or after the first dose of IP until 42 days after the last dose of IP, as well as those SAEs made known to the investigator at any time thereafter that are suspected of being related to IP.

(a) Unadjusted Risk Ratio. CI and p-value are based on normal approximation.

(b) p-value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups calculated using the Cochran's Q test.

Program: ./primary/./pgm_code/./primary/rpt/pgm_code/rt-ae-ep1t200gelscptanyw24sg.sas

27MAR2024:17:15:58

Protocol: ACE-536-MDS-002

Page 16 of 18

Table 51.2
 Proportion of Subjects with Treatment-Emergent AEs in Week 1-24 - Subgroup Analysis for significant SOC and PT
 Frequent TEAEs by System Organ Class and Preferred Term
 Subjects with sEPO Level at Baseline <200 U/L
 Safety Population

	Luspatercept (N=145)		Epoetin Alfa (N=143)		Luspatercept vs. Epoetin Alfa		
	N	Response n (%)	N	Response n (%)	Risk ratio (95% CI) [a]	p-value [a]	Q test [b]
SOC: Eye disorders							
ECCO PERFORMANCE STATUS AT BASELINE							N.D.
0 or 1	142	23 (16.2)	129	4 (3.1)	5.22 (1.86, 14.70)	0.0017	
2	3	0	14	0	N.D. (N.D., N.D.)	N.D.	
BASELINE IPSS-R RISK							N.D.
VERY LOW	13	4 (30.8)	15	0	N.D. (N.D., N.D.)	N.D.	
LOW	103	15 (14.6)	106	4 (3.8)	3.86 (1.32, 11.24)	0.0133	
INTERMEDIATE	27	4 (14.8)	20	0	N.D. (N.D., N.D.)	N.D.	

Cut-off date: 31-Mar-2023

Treatment-emergent AEs include events that started on or after the first dose of IP until 42 days after the last dose of IP, as well as those SAEs made known to the investigator at any time thereafter that are suspected of being related to IP.

(a) Unadjusted Risk Ratio. CI and p-value are based on normal approximation.

(b) p-value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups calculated using the Cochran's Q test.

Program: /./primary/./pgm_code/./primary/rpt/pgm_code/rt-ae-eplt200gelscptanyw24sg.sas

27MAR2024:17:15:58

Protocol: ACE-536-MDS-002

Page 17 of 18

Table 51.2
 Proportion of Subjects with Treatment-Emergent AEs in Week 1-24 - Subgroup Analysis for significant SOC and PT
 Frequent TEAEs by System Organ Class and Preferred Term
 Subjects with sEPO Level at Baseline <200 U/L
 Safety Population

	Luspatercept (N=145)		Epoetin Alfa (N=143)		Luspatercept vs. Epoetin Alfa		
	N	Response n (%)	N	Response n (%)	Risk ratio (95% CI) [a]	p-value [a]	Q test [b]
SOC: Eye disorders							
SF3B1							
MUTATED	94	17 (18.1)	79	2 (2.5)	7.14 (1.70, 29.98)	0.0072	0.5052
NON-MUTATED	50	6 (12.0)	58	2 (3.4)	3.48 (0.73, 16.48)	0.1160	
BASELINE PLATELETS							
< 100 10 ⁹ /L	19	3 (15.8)	15	1 (6.7)	2.37 (0.27, 20.53)	0.4339	0.4218
100 to 450 10 ⁹ /L	122	20 (16.4)	119	3 (2.5)	6.50 (1.98, 21.31)	0.0020	
> 450 10 ⁹ /L	4	0	9	0	N.D. (N.D., N.D.)	N.D.	

Cut-off date: 31-Mar-2023

Treatment-emergent AEs include events that started on or after the first dose of IP until 42 days after the last dose of IP, as well as those SAEs made known to the investigator at any time thereafter that are suspected of being related to IP.

(a) Unadjusted Risk Ratio. CI and p-value are based on normal approximation.

(b) p-value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups calculated using the Cochran's Q test.

Program: ./primary/./pgm_code/./primary/rpt/pgm_code/rt-ae-ep1t200gelscptanyw24sg.sas

27MAR2024:17:15:58

Protocol: ACE-536-MDS-002

Page 18 of 18

Table 51.2
 Proportion of Subjects with Treatment-Emergent AEs in Week 1-24 - Subgroup Analysis for significant SOC and PT
 Frequent TEAEs by System Organ Class and Preferred Term
 Subjects with sEPO Level at Baseline <200 U/L
 Safety Population

	Luspatercept (N=145)		Epoetin Alfa (N=143)		Luspatercept vs. Epoetin Alfa		
	N	Response n (%)	N	Response n (%)	Risk ratio (95% CI) [a]	p-value [a]	Q test [b]
SOC: Eye disorders							
REGION							0.7104
NORTH AMERICA	8	2 (25.0)	8	0	N.D. (N.D., N.D.)	N.D.	
EUROPE	90	15 (16.7)	88	2 (2.3)	7.33 (1.73, 31.13)	0.0069	
ASIA	15	2 (13.3)	20	1 (5.0)	2.67 (0.27, 26.74)	0.4043	
REST OF WORLD	32	4 (12.5)	27	1 (3.7)	3.37 (0.40, 28.42)	0.2632	

Cut-off date: 31-Mar-2023

Treatment-emergent AEs include events that started on or after the first dose of IP until 42 days after the last dose of IP, as well as those SAEs made known to the investigator at any time thereafter that are suspected of being related to IP.

(a) Unadjusted Risk Ratio. CI and p-value are based on normal approximation.

(b) p-value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups calculated using the Cochran's Q test.

Program: ./primary/./pgm_code/./primary/rpt/pgm_code/rt-ae-eplt200gelscptanyw24sg.sas

27MAR2024:17:15:58

Protocol: ACE-536-MDS-002

Page 1 of 29

Table 82.2
 Proportion of Subjects with Treatment-Emergent AEs
 Descriptive Summary of TEAEs by System Organ Class and Preferred Term
 Subjects with sEPO Level at Baseline <200 U/L - New Cutoff
 Safety Population

System Organ Class Preferred Term	Luspatercept N = 145 n (%)	Epoetin Alfa N = 143 n (%)
SUBJECTS WITH AT LEAST ONE TEAES	142 (97.9)	135 (94.4)
Infections and infestations	88 (60.7)	72 (50.3)
COVID-19	26 (17.9)	27 (18.9)
Urinary tract infection	17 (11.7)	11 (7.7)
Pneumonia	10 (6.9)	16 (11.2)
Upper respiratory tract infection	7 (4.8)	12 (8.4)
Nasopharyngitis	9 (6.2)	3 (2.1)
COVID-19 pneumonia	4 (2.8)	6 (4.2)
Cystitis	6 (4.1)	1 (0.7)
Cellulitis	5 (3.4)	5 (3.5)
Gastroenteritis	5 (3.4)	1 (0.7)
Bronchitis	4 (2.8)	2 (1.4)
Escherichia urinary tract infection	4 (2.8)	0
Influenza	4 (2.8)	1 (0.7)
Conjunctivitis	3 (2.1)	1 (0.7)
Herpes zoster	3 (2.1)	3 (2.1)
Infection	0	3 (2.1)
Paronychia	3 (2.1)	0
Pharyngitis	3 (2.1)	2 (1.4)
Respiratory tract infection	3 (2.1)	2 (1.4)
Tooth infection	0	3 (2.1)
Diverticulitis	1 (0.7)	2 (1.4)
Gingivitis	2 (1.4)	0
Oral herpes	2 (1.4)	2 (1.4)

Cut-off date: 22-Sep-2023

Treatment-emergent AEs include events that started on or after the first dose of IP until 42 days after the last dose of IP, as well as those SAEs made known to the investigator at any time thereafter that are suspected of being related to IP.

Coded using the MedDRA version 26.0. The SOCs (and the PTs within the SOCs) are listed in descending order of their frequency in either the Luspatercept or the Epoetin alfa arm, whichever frequency is higher for the respective SOC or PT.

A subject is counted only once for multiple events within the same preferred term/system organ class.

Program Source: /projects/bms214671/stats/market/mamds002_202309/prog/tables/rt-ae-epltscpt16-ebr1705.sas

15MAR2024:05:55:57

Protocol: ACE-536-MDS-002

Page 2 of 29

Table 82.2
 Proportion of Subjects with Treatment-Emergent AEs
 Descriptive Summary of TEAEs by System Organ Class and Preferred Term
 Subjects with sEPO Level at Baseline <200 U/L - New Cutoff
 Safety Population

System Organ Class Preferred Term	Luspatercept N = 145 n (%)	Epoetin Alfa N = 143 n (%)
Pneumonia aspiration	2 (1.4)	0
Postoperative wound infection	1 (0.7)	2 (1.4)
Rhinitis	0	2 (1.4)
Sepsis	2 (1.4)	2 (1.4)
Sinusitis	2 (1.4)	1 (0.7)
Viral infection	2 (1.4)	0
Vulvovaginal candidiasis	0	2 (1.4)
Abscess	1 (0.7)	0
Aspergillus infection	1 (0.7)	0
Atypical pneumonia	0	1 (0.7)
Bacteriuria	0	1 (0.7)
Brain abscess	0	1 (0.7)
Bronchitis bacterial	1 (0.7)	0
Cellulitis staphylococcal	0	1 (0.7)
Chronic hepatitis C	0	1 (0.7)
Clostridium difficile infection	1 (0.7)	0
Conjunctivitis bacterial	1 (0.7)	0
Conjunctivitis viral	1 (0.7)	0
Coronavirus infection	1 (0.7)	0
Coronavirus pneumonia	1 (0.7)	0
Device related bacteraemia	1 (0.7)	0
Eczema infected	0	1 (0.7)
Erysipelas	1 (0.7)	0
Eye infection	1 (0.7)	0
Fungal foot infection	0	1 (0.7)

Cut-off date: 22-Sep-2023

Treatment-emergent AEs include events that started on or after the first dose of IP until 42 days after the last dose of IP, as well as those SAEs made known to the investigator at any time thereafter that are suspected of being related to IP. Coded using the MedDRA version 26.0. The SOCs (and the PTs within the SOCs) are listed in descending order of their frequency in either the Luspatercept or the Epoetin alfa arm, whichever frequency is higher for the respective SOC or PT. A subject is counted only once for multiple events within the same preferred term/system organ class.

Program Source: /projects/bms214671/stats/market/mamds002_202309/prog/tables/rt-ae-epltscpt16-ebr1705.sas

15MAR2024:05:55:57

Protocol: ACE-536-MDS-002

Page 3 of 29

Table 82.2
 Proportion of Subjects with Treatment-Emergent AEs
 Descriptive Summary of TEAEs by System Organ Class and Preferred Term
 Subjects with sEPO Level at Baseline <200 U/L - New Cutoff
 Safety Population

System Organ Class Preferred Term	Luspatercept N = 145 n (%)	Epoetin Alfa N = 143 n (%)
Gastroenteritis salmonella	0	1 (0.7)
Giardiasis	1 (0.7)	0
Groin infection	1 (0.7)	0
Helicobacter infection	1 (0.7)	0
Herpes simplex	0	1 (0.7)
Infected dermal cyst	1 (0.7)	0
Infected skin ulcer	0	1 (0.7)
Klebsiella bacteraemia	0	1 (0.7)
Labyrinthitis	1 (0.7)	0
Laryngitis	1 (0.7)	0
Localised infection	1 (0.7)	1 (0.7)
Lower respiratory tract infection	1 (0.7)	1 (0.7)
Lyme disease	1 (0.7)	0
Nail infection	0	1 (0.7)
Onychomycosis	1 (0.7)	0
Ophthalmic herpes zoster	0	1 (0.7)
Oral candidiasis	0	1 (0.7)
Oropharyngeal candidiasis	0	1 (0.7)
Otitis media acute	1 (0.7)	0
Otitis media chronic	1 (0.7)	0
Periodontitis	1 (0.7)	0
Pneumonia klebsiella	1 (0.7)	1 (0.7)
Pulmonary sepsis	1 (0.7)	0
Respiratory syncytial virus infection	1 (0.7)	0
Septic shock	0	1 (0.7)

Cut-off date: 22-Sep-2023

Treatment-emergent AEs include events that started on or after the first dose of IP until 42 days after the last dose of IP, as well as those SAEs made known to the investigator at any time thereafter that are suspected of being related to IP.

Coded using the MedDRA version 26.0. The SOCs (and the PTs within the SOCs) are listed in descending order of their frequency in either the Luspatercept or the Epoetin alfa arm, whichever frequency is higher for the respective SOC or PT.

A subject is counted only once for multiple events within the same preferred term/system organ class.

Program Source: /projects/bms214671/stats/market/mamds002_202309/prog/tables/rt-ae-epltscpt16-ebr1705.sas

15MAR2024:05:55:57

Protocol: ACE-536-MDS-002

Page 4 of 29

Table 82.2
 Proportion of Subjects with Treatment-Emergent AEs
 Descriptive Summary of TEAEs by System Organ Class and Preferred Term
 Subjects with sEPO Level at Baseline <200 U/L - New Cutoff
 Safety Population

System Organ Class Preferred Term	Luspatercept N = 145 n (%)	Epoetin Alfa N = 143 n (%)
Skin candida	1 (0.7)	0
Skin infection	1 (0.7)	1 (0.7)
Stenotrophomonas bacteraemia	0	1 (0.7)
Superinfection bacterial	0	1 (0.7)
Suspected COVID-19	1 (0.7)	0
Tonsillitis	1 (0.7)	0
Tooth abscess	1 (0.7)	0
Tracheobronchitis	1 (0.7)	0
Urinary tract infection bacterial	1 (0.7)	0
Urosepsis	1 (0.7)	0
Vaginal infection	0	1 (0.7)
Viral pharyngitis	0	1 (0.7)
Viral rhinitis	1 (0.7)	0
Viral upper respiratory tract infection	1 (0.7)	0
General disorders and administration site conditions	82 (56.6)	73 (51.0)
Fatigue	29 (20.0)	15 (10.5)
Asthenia	21 (14.5)	24 (16.8)
Oedema peripheral	20 (13.8)	17 (11.9)
Pyrexia	10 (6.9)	12 (8.4)
Non-cardiac chest pain	8 (5.5)	7 (4.9)
Peripheral swelling	2 (1.4)	5 (3.5)
Death	4 (2.8)	0
General physical health deterioration	4 (2.8)	2 (1.4)
Chills	0	3 (2.1)

Cut-off date: 22-Sep-2023

Treatment-emergent AEs include events that started on or after the first dose of IP until 42 days after the last dose of IP, as well as those SAEs made known to the investigator at any time thereafter that are suspected of being related to IP.

Coded using the MedDRA version 26.0. The SOCs (and the PTs within the SOCs) are listed in descending order of their frequency in either the Luspatercept or the Epoetin alfa arm, whichever frequency is higher for the respective SOC or PT.

A subject is counted only once for multiple events within the same preferred term/system organ class.

Program Source: /projects/bms214671/stats/market/mamds002_202309/prog/tables/rt-ae-epltscpt16-ebr1705.sas

15MAR2024:05:55:57

Protocol: ACE-536-MDS-002

Page 5 of 29

Table 82.2
 Proportion of Subjects with Treatment-Emergent AEs
 Descriptive Summary of TEAEs by System Organ Class and Preferred Term
 Subjects with sEPO Level at Baseline <200 U/L - New Cutoff
 Safety Population

System Organ Class Preferred Term	Luspatercept N = 145 n (%)	Epoetin Alfa N = 143 n (%)
Chest pain	2 (1.4)	2 (1.4)
Gait disturbance	2 (1.4)	1 (0.7)
Inflammation	0	2 (1.4)
Influenza like illness	2 (1.4)	0
Injection site erythema	2 (1.4)	0
Malaise	2 (1.4)	2 (1.4)
Pain	2 (1.4)	0
Adverse drug reaction	1 (0.7)	1 (0.7)
Axillary pain	0	1 (0.7)
Feeling hot	1 (0.7)	0
Hypothermia	0	1 (0.7)
Injection site bruising	0	1 (0.7)
Injection site induration	0	1 (0.7)
Injection site pain	1 (0.7)	1 (0.7)
Injection site pruritus	1 (0.7)	1 (0.7)
Medical device site haemorrhage	1 (0.7)	0
Multiple organ dysfunction syndrome	1 (0.7)	0
Swelling	0	1 (0.7)
Vessel puncture site bruise	1 (0.7)	0
Gastrointestinal disorders	70 (48.3)	58 (40.6)
Diarrhoea	31 (21.4)	21 (14.7)
Nausea	18 (12.4)	13 (9.1)
Constipation	11 (7.6)	13 (9.1)
Vomiting	8 (5.5)	2 (1.4)

Cut-off date: 22-Sep-2023

Treatment-emergent AEs include events that started on or after the first dose of IP until 42 days after the last dose of IP, as well as those SAEs made known to the investigator at any time thereafter that are suspected of being related to IP. Coded using the MedDRA version 26.0. The SOCs (and the PTs within the SOCs) are listed in descending order of their frequency in either the Luspatercept or the Epoetin alfa arm, whichever frequency is higher for the respective SOC or PT. A subject is counted only once for multiple events within the same preferred term/system organ class.

Program Source: /projects/bms214671/stats/market/mamds002_202309/prog/tables/rt-ae-epltscpt16-ebr1705.sas

15MAR2024:05:55:57

Protocol: ACE-536-MDS-002

Page 6 of 29

Table 82.2
 Proportion of Subjects with Treatment-Emergent AEs
 Descriptive Summary of TEAEs by System Organ Class and Preferred Term
 Subjects with sEPO Level at Baseline <200 U/L - New Cutoff
 Safety Population

System Organ Class Preferred Term	Luspatercept N = 145 n (%)	Epoetin Alfa N = 143 n (%)
Abdominal pain	7 (4.8)	4 (2.8)
Abdominal pain upper	3 (2.1)	5 (3.5)
Gastrooesophageal reflux disease	3 (2.1)	5 (3.5)
Gastritis	5 (3.4)	2 (1.4)
Toothache	5 (3.4)	0
Chronic gastritis	1 (0.7)	4 (2.8)
Haemorrhoids	1 (0.7)	4 (2.8)
Abdominal discomfort	3 (2.1)	0
Dyspepsia	3 (2.1)	1 (0.7)
Large intestine polyp	1 (0.7)	3 (2.1)
Dental caries	2 (1.4)	0
Eructation	0	2 (1.4)
Gastric disorder	0	2 (1.4)
Gastritis erosive	2 (1.4)	1 (0.7)
Haemorrhoidal haemorrhage	0	2 (1.4)
Hiatus hernia	0	2 (1.4)
Odynophagia	2 (1.4)	1 (0.7)
Small intestinal obstruction	2 (1.4)	0
Abdominal distension	1 (0.7)	1 (0.7)
Abdominal hernia	1 (0.7)	0
Abdominal mass	1 (0.7)	0
Abdominal pain lower	0	1 (0.7)
Abdominal rigidity	1 (0.7)	0
Anal incontinence	1 (0.7)	0
Aphthous ulcer	1 (0.7)	0

Cut-off date: 22-Sep-2023

Treatment-emergent AEs include events that started on or after the first dose of IP until 42 days after the last dose of IP, as well as those SAEs made known to the investigator at any time thereafter that are suspected of being related to IP. Coded using the MedDRA version 26.0. The SOCs (and the PTs within the SOCs) are listed in descending order of their frequency in either the Luspatercept or the Epoetin alfa arm, whichever frequency is higher for the respective SOC or PT. A subject is counted only once for multiple events within the same preferred term/system organ class.

Program Source: /projects/bms214671/stats/market/mamds002_202309/prog/tables/rt-ae-epltscpt16-ebr1705.sas

15MAR2024:05:55:57

Protocol: ACE-536-MDS-002

Page 7 of 29

Table 82.2
 Proportion of Subjects with Treatment-Emergent AEs
 Descriptive Summary of TEAEs by System Organ Class and Preferred Term
 Subjects with sEPO Level at Baseline <200 U/L - New Cutoff
 Safety Population

System Organ Class Preferred Term	Luspatercept N = 145 n (%)	Epoetin Alfa N = 143 n (%)
Cheilitis	1 (0.7)	0
Cheilosis	1 (0.7)	0
Colitis ulcerative	0	1 (0.7)
Diverticulum	0	1 (0.7)
Diverticulum intestinal	1 (0.7)	1 (0.7)
Dry mouth	1 (0.7)	1 (0.7)
Duodenal ulcer	1 (0.7)	0
Duodenogastric reflux	1 (0.7)	0
Dysphagia	1 (0.7)	0
Food poisoning	0	1 (0.7)
Gastric haemorrhage	0	1 (0.7)
Gastric polyps	1 (0.7)	0
Gastric ulcer	1 (0.7)	0
Gastritis haemorrhagic	0	1 (0.7)
Gastrointestinal angiectasia	1 (0.7)	0
Gastrointestinal disorder	1 (0.7)	0
Gastrointestinal haemorrhage	1 (0.7)	0
Gastrointestinal wall thickening	0	1 (0.7)
Haematemesis	1 (0.7)	0
Haematochezia	1 (0.7)	0
Inguinal hernia	0	1 (0.7)
Intestinal haemorrhage	1 (0.7)	0
Irritable bowel syndrome	1 (0.7)	0
Oesophagitis	1 (0.7)	1 (0.7)
Oral discomfort	1 (0.7)	0

Cut-off date: 22-Sep-2023

Treatment-emergent AEs include events that started on or after the first dose of IP until 42 days after the last dose of IP, as well as those SAEs made known to the investigator at any time thereafter that are suspected of being related to IP.

Coded using the MedDRA version 26.0. The SOCs (and the PTs within the SOCs) are listed in descending order of their frequency in either the Luspatercept or the Epoetin alfa arm, whichever frequency is higher for the respective SOC or PT.

A subject is counted only once for multiple events within the same preferred term/system organ class.

Program Source: /projects/bms214671/stats/market/mamds002_202309/prog/tables/rt-ae-epltscpt16-ebr1705.sas

15MAR2024:05:55:57

Protocol: ACE-536-MDS-002

Page 8 of 29

Table 82.2
 Proportion of Subjects with Treatment-Emergent AEs
 Descriptive Summary of TEAEs by System Organ Class and Preferred Term
 Subjects with sEPO Level at Baseline <200 U/L - New Cutoff
 Safety Population

System Organ Class Preferred Term	Luspatercept N = 145 n (%)	Epoetin Alfa N = 143 n (%)
Pancreatitis chronic	0	1 (0.7)
Parotid gland enlargement	0	1 (0.7)
Periodontal disease	0	1 (0.7)
Rectal polyp	1 (0.7)	0
Rectal ulcer	0	1 (0.7)
Spigelian hernia	0	1 (0.7)
Stomatitis	1 (0.7)	1 (0.7)
Tooth disorder	0	1 (0.7)
Umbilical hernia	0	1 (0.7)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	62 (42.8)	60 (42.0)
Back pain	21 (14.5)	15 (10.5)
Arthralgia	15 (10.3)	18 (12.6)
Pain in extremity	7 (4.8)	8 (5.6)
Myalgia	8 (5.5)	5 (3.5)
Osteoarthritis	7 (4.8)	7 (4.9)
Muscle spasms	6 (4.1)	3 (2.1)
Bone pain	5 (3.4)	3 (2.1)
Muscular weakness	3 (2.1)	4 (2.8)
Musculoskeletal chest pain	4 (2.8)	1 (0.7)
Flank pain	2 (1.4)	3 (2.1)
Neck pain	3 (2.1)	1 (0.7)
Spinal osteoarthritis	3 (2.1)	1 (0.7)
Arthritis	2 (1.4)	0
Arthropathy	2 (1.4)	0

Cut-off date: 22-Sep-2023

Treatment-emergent AEs include events that started on or after the first dose of IP until 42 days after the last dose of IP, as well as those SAEs made known to the investigator at any time thereafter that are suspected of being related to IP. Coded using the MedDRA version 26.0. The SOCs (and the PTs within the SOCs) are listed in descending order of their frequency in either the Luspatercept or the Epoetin alfa arm, whichever frequency is higher for the respective SOC or PT. A subject is counted only once for multiple events within the same preferred term/system organ class.

Program Source: /projects/bms214671/stats/market/mamds002_202309/prog/tables/rt-ae-epltscpt16-ebr1705.sas

15MAR2024:05:55:57

Protocol: ACE-536-MDS-002

Page 9 of 29

Table 82.2
 Proportion of Subjects with Treatment-Emergent AEs
 Descriptive Summary of TEAEs by System Organ Class and Preferred Term
 Subjects with sEPO Level at Baseline <200 U/L - New Cutoff
 Safety Population

System Organ Class Preferred Term	Luspatercept N = 145 n (%)	Epoetin Alfa N = 143 n (%)
Bursitis	1 (0.7)	2 (1.4)
Groin pain	2 (1.4)	1 (0.7)
Muscle fatigue	0	2 (1.4)
Myositis	2 (1.4)	0
Osteoporosis	2 (1.4)	0
Sacral pain	0	2 (1.4)
Sarcopenia	0	2 (1.4)
Spinal pain	0	2 (1.4)
Tendonitis	2 (1.4)	0
Bone lesion	1 (0.7)	0
Chondrocalcinosis	1 (0.7)	0
Coccydynia	1 (0.7)	0
Intervertebral disc degeneration	0	1 (0.7)
Intervertebral disc protrusion	1 (0.7)	1 (0.7)
Joint instability	1 (0.7)	0
Joint swelling	1 (0.7)	0
Medial tibial stress syndrome	0	1 (0.7)
Mobility decreased	1 (0.7)	0
Muscle atrophy	0	1 (0.7)
Musculoskeletal pain	0	1 (0.7)
Osteopenia	1 (0.7)	1 (0.7)
Osteoporotic fracture	0	1 (0.7)
Periarthritis	0	1 (0.7)
Sjogren's syndrome	0	1 (0.7)
Spinal stenosis	1 (0.7)	0

Cut-off date: 22-Sep-2023

Treatment-emergent AEs include events that started on or after the first dose of IP until 42 days after the last dose of IP, as well as those SAEs made known to the investigator at any time thereafter that are suspected of being related to IP.

Coded using the MedDRA version 26.0. The SOCs (and the PTs within the SOCs) are listed in descending order of their frequency in either the Luspatercept or the Epoetin alfa arm, whichever frequency is higher for the respective SOC or PT.

A subject is counted only once for multiple events within the same preferred term/system organ class.

Program Source: /projects/bms214671/stats/market/mamds002_202309/prog/tables/rt-ae-epltscpt16-ebr1705.sas

15MAR2024:05:55:57

Protocol: ACE-536-MDS-002

Page 10 of 29

Table 82.2
 Proportion of Subjects with Treatment-Emergent AEs
 Descriptive Summary of TEAEs by System Organ Class and Preferred Term
 Subjects with sEPO Level at Baseline <200 U/L - New Cutoff
 Safety Population

System Organ Class Preferred Term	Luspatercept N = 145 n (%)	Epoetin Alfa N = 143 n (%)
Synovial cyst	0	1 (0.7)
Nervous system disorders	54 (37.2)	38 (26.6)
Dizziness	20 (13.8)	14 (9.8)
Headache	16 (11.0)	12 (8.4)
Syncope	12 (8.3)	5 (3.5)
Sciatica	4 (2.8)	2 (1.4)
Cognitive disorder	1 (0.7)	3 (2.1)
Dementia Alzheimer's type	3 (2.1)	0
Peripheral sensory neuropathy	3 (2.1)	0
Presyncope	3 (2.1)	2 (1.4)
Amnesia	2 (1.4)	0
Cerebral ischaemia	2 (1.4)	0
Cerebrovascular accident	2 (1.4)	0
Dizziness postural	2 (1.4)	1 (0.7)
Dysgeusia	1 (0.7)	2 (1.4)
Ageusia	1 (0.7)	0
Altered state of consciousness	0	1 (0.7)
Anosmia	1 (0.7)	0
Ataxia	1 (0.7)	0
Balance disorder	1 (0.7)	1 (0.7)
Cervicobrachial syndrome	1 (0.7)	0
Dysmetria	1 (0.7)	0
Encephalopathy	0	1 (0.7)
Essential tremor	1 (0.7)	0

Cut-off date: 22-Sep-2023

Treatment-emergent AEs include events that started on or after the first dose of IP until 42 days after the last dose of IP, as well as those SAEs made known to the investigator at any time thereafter that are suspected of being related to IP.

Coded using the MedDRA version 26.0. The SOCs (and the PTs within the SOCs) are listed in descending order of their frequency in either the Luspatercept or the Epoetin alfa arm, whichever frequency is higher for the respective SOC or PT.

A subject is counted only once for multiple events within the same preferred term/system organ class.

Program Source: /projects/bms214671/stats/market/mamds002_202309/prog/tables/rt-ae-epltscpt16-ebr1705.sas

15MAR2024:05:55:57

Protocol: ACE-536-MDS-002

Page 11 of 29

Table 82.2
 Proportion of Subjects with Treatment-Emergent AEs
 Descriptive Summary of TEAEs by System Organ Class and Preferred Term
 Subjects with sEPO Level at Baseline <200 U/L - New Cutoff
 Safety Population

System Organ Class Preferred Term	Luspatercept N = 145 n (%)	Epoetin Alfa N = 143 n (%)
Extrapyramidal disorder	1 (0.7)	0
Hemiparesis	0	1 (0.7)
Hydrocephalus	0	1 (0.7)
Hypersomnia	0	1 (0.7)
Ischaemic stroke	1 (0.7)	0
Lethargy	1 (0.7)	1 (0.7)
Memory impairment	1 (0.7)	1 (0.7)
Meningorrhagia	0	1 (0.7)
Migraine	1 (0.7)	0
Muscle contractions involuntary	1 (0.7)	0
Myasthenia gravis	1 (0.7)	0
Myoclonus	1 (0.7)	0
Neuralgia	1 (0.7)	1 (0.7)
Neurodegenerative disorder	1 (0.7)	0
Occipital neuralgia	1 (0.7)	1 (0.7)
Paraesthesia	1 (0.7)	1 (0.7)
Parkinsonism	0	1 (0.7)
Pseudoradicular syndrome	1 (0.7)	0
Radiculopathy	0	1 (0.7)
Restless legs syndrome	0	1 (0.7)
Seizure	1 (0.7)	0
Status epilepticus	1 (0.7)	0
Subdural hygroma	1 (0.7)	0
Transient ischaemic attack	0	1 (0.7)
Tremor	1 (0.7)	1 (0.7)

Cut-off date: 22-Sep-2023

Treatment-emergent AEs include events that started on or after the first dose of IP until 42 days after the last dose of IP, as well as those SAEs made known to the investigator at any time thereafter that are suspected of being related to IP.

Coded using the MedDRA version 26.0. The SOCs (and the PTs within the SOCs) are listed in descending order of their frequency in either the Luspatercept or the Epoetin alfa arm, whichever frequency is higher for the respective SOC or PT.

A subject is counted only once for multiple events within the same preferred term/system organ class.

Program Source: /projects/bms214671/stats/market/mamds002_202309/prog/tables/rt-ae-epltscpt16-ebr1705.sas

15MAR2024:05:55:57

Protocol: ACE-536-MDS-002

Page 12 of 29

Table 82.2
 Proportion of Subjects with Treatment-Emergent AEs
 Descriptive Summary of TEAEs by System Organ Class and Preferred Term
 Subjects with sEPO Level at Baseline <200 U/L - New Cutoff
 Safety Population

System Organ Class Preferred Term	Luspatercept N = 145 n (%)	Epoetin Alfa N = 143 n (%)
Vascular dementia	1 (0.7)	0
Metabolism and nutrition disorders	51 (35.2)	52 (36.4)
Decreased appetite	12 (8.3)	9 (6.3)
Hyperuricaemia	11 (7.6)	10 (7.0)
Hyperkalaemia	8 (5.5)	10 (7.0)
Hyperglycaemia	9 (6.2)	3 (2.1)
Dehydration	7 (4.8)	2 (1.4)
Hyperferritinaemia	5 (3.4)	5 (3.5)
Hypokalaemia	3 (2.1)	5 (3.5)
Iron overload	2 (1.4)	5 (3.5)
Hyponatraemia	5 (3.4)	2 (1.4)
Iron deficiency	0	4 (2.8)
Type 2 diabetes mellitus	3 (2.1)	4 (2.8)
Folate deficiency	3 (2.1)	1 (0.7)
Hypoglycaemia	3 (2.1)	1 (0.7)
Vitamin D deficiency	3 (2.1)	3 (2.1)
Diabetes mellitus	2 (1.4)	2 (1.4)
Gout	1 (0.7)	2 (1.4)
Hypocalcaemia	1 (0.7)	2 (1.4)
Magnesium deficiency	2 (1.4)	0
Malnutrition	1 (0.7)	2 (1.4)
Calcium deficiency	1 (0.7)	0
Cholesterosis	0	1 (0.7)
Electrolyte imbalance	0	1 (0.7)

Cut-off date: 22-Sep-2023

Treatment-emergent AEs include events that started on or after the first dose of IP until 42 days after the last dose of IP, as well as those SAEs made known to the investigator at any time thereafter that are suspected of being related to IP. Coded using the MedDRA version 26.0. The SOCs (and the PTs within the SOCs) are listed in descending order of their frequency in either the Luspatercept or the Epoetin alfa arm, whichever frequency is higher for the respective SOC or PT. A subject is counted only once for multiple events within the same preferred term/system organ class.

Program Source: /projects/bms214671/stats/market/mamds002_202309/prog/tables/rt-ae-epltscpt16-ebr1705.sas

15MAR2024:05:55:57

Protocol: ACE-536-MDS-002

Page 13 of 29

Table 82.2
 Proportion of Subjects with Treatment-Emergent AEs
 Descriptive Summary of TEAEs by System Organ Class and Preferred Term
 Subjects with sEPO Level at Baseline <200 U/L - New Cutoff
 Safety Population

System Organ Class Preferred Term	Luspatercept N = 145 n (%)	Epoetin Alfa N = 143 n (%)
Glucose tolerance impaired	1 (0.7)	0
Haemochromatosis	1 (0.7)	0
Hypercalcaemia	1 (0.7)	1 (0.7)
Hypernatraemia	1 (0.7)	0
Hyperphosphataemia	1 (0.7)	0
Hypertriglyceridaemia	1 (0.7)	0
Hypoalbuminaemia	1 (0.7)	0
Hypomagnesaemia	1 (0.7)	1 (0.7)
Hypophosphataemia	0	1 (0.7)
Vitamin B6 deficiency	0	1 (0.7)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	52 (35.9)	41 (28.7)
Dyspnoea	22 (15.2)	11 (7.7)
Cough	13 (9.0)	9 (6.3)
Epistaxis	10 (6.9)	5 (3.5)
Dyspnoea exertional	7 (4.8)	2 (1.4)
Productive cough	0	5 (3.5)
Pleural effusion	3 (2.1)	4 (2.8)
Chronic obstructive pulmonary disease	3 (2.1)	0
Oropharyngeal pain	3 (2.1)	1 (0.7)
Rhinitis allergic	3 (2.1)	1 (0.7)
Pneumonitis	1 (0.7)	2 (1.4)
Pneumothorax	2 (1.4)	0
Respiratory acidosis	0	2 (1.4)
Rhinorrhoea	0	2 (1.4)

Cut-off date: 22-Sep-2023

Treatment-emergent AEs include events that started on or after the first dose of IP until 42 days after the last dose of IP, as well as those SAEs made known to the investigator at any time thereafter that are suspected of being related to IP.

Coded using the MedDRA version 26.0. The SOCs (and the PTs within the SOCs) are listed in descending order of their frequency in either the Luspatercept or the Epoetin alfa arm, whichever frequency is higher for the respective SOC or PT.

A subject is counted only once for multiple events within the same preferred term/system organ class.

Program Source: /projects/bms214671/stats/market/mamds002_202309/prog/tables/rt-ae-epltscpt16-ebr1705.sas

15MAR2024:05:55:57

Protocol: ACE-536-MDS-002

Page 14 of 29

Table 82.2
 Proportion of Subjects with Treatment-Emergent AEs
 Descriptive Summary of TEAEs by System Organ Class and Preferred Term
 Subjects with sEPO Level at Baseline <200 U/L - New Cutoff
 Safety Population

System Organ Class Preferred Term	Luspatercept N = 145 n (%)	Epoetin Alfa N = 143 n (%)
Acute respiratory failure	0	1 (0.7)
Aspiration	0	1 (0.7)
Bronchospasm	0	1 (0.7)
Dyspnoea paroxysmal nocturnal	1 (0.7)	0
Emphysema	1 (0.7)	0
Hypersensitivity pneumonitis	0	1 (0.7)
Hypoxia	1 (0.7)	1 (0.7)
Interstitial lung disease	1 (0.7)	0
Laryngeal pain	1 (0.7)	0
Lung disorder	0	1 (0.7)
Nasal congestion	0	1 (0.7)
Nasal dryness	1 (0.7)	0
Paranasal sinus inflammation	1 (0.7)	0
Pharyngeal lesion	0	1 (0.7)
Pulmonary embolism	1 (0.7)	0
Pulmonary mass	0	1 (0.7)
Rales	0	1 (0.7)
Sputum increased	1 (0.7)	0
Upper respiratory tract inflammation	1 (0.7)	1 (0.7)
Injury, poisoning and procedural complications	47 (32.4)	37 (25.9)
Fall	13 (9.0)	13 (9.1)
Contusion	5 (3.4)	7 (4.9)
Rib fracture	3 (2.1)	5 (3.5)
Immunisation reaction	4 (2.8)	0

Cut-off date: 22-Sep-2023

Treatment-emergent AEs include events that started on or after the first dose of IP until 42 days after the last dose of IP, as well as those SAEs made known to the investigator at any time thereafter that are suspected of being related to IP. Coded using the MedDRA version 26.0. The SOCs (and the PTs within the SOCs) are listed in descending order of their frequency in either the Luspatercept or the Epoetin alfa arm, whichever frequency is higher for the respective SOC or PT. A subject is counted only once for multiple events within the same preferred term/system organ class.

Program Source: /projects/bms214671/stats/market/mamds002_202309/prog/tables/rt-ae-epltscpt16-ebr1705.sas

15MAR2024:05:55:57

Protocol: ACE-536-MDS-002

Page 15 of 29

Table 82.2
 Proportion of Subjects with Treatment-Emergent AEs
 Descriptive Summary of TEAEs by System Organ Class and Preferred Term
 Subjects with sEPO Level at Baseline <200 U/L - New Cutoff
 Safety Population

System Organ Class Preferred Term	Luspatercept N = 145 n (%)	Epoetin Alfa N = 143 n (%)
Pelvic fracture	4 (2.8)	0
Procedural pain	4 (2.8)	1 (0.7)
Spinal fracture	2 (1.4)	4 (2.8)
Head injury	3 (2.1)	1 (0.7)
Hip fracture	1 (0.7)	3 (2.1)
Lumbar vertebral fracture	3 (2.1)	0
Skin laceration	3 (2.1)	0
Acetabulum fracture	0	2 (1.4)
Animal bite	0	2 (1.4)
Eye contusion	2 (1.4)	0
Hand fracture	0	2 (1.4)
Joint injury	2 (1.4)	0
Ligament sprain	2 (1.4)	0
Spinal compression fracture	2 (1.4)	1 (0.7)
Subdural haematoma	2 (1.4)	1 (0.7)
Thermal burn	2 (1.4)	1 (0.7)
Upper limb fracture	1 (0.7)	2 (1.4)
Wrist fracture	1 (0.7)	2 (1.4)
Accident	1 (0.7)	1 (0.7)
Animal scratch	0	1 (0.7)
Arthropod bite	1 (0.7)	0
Clavicle fracture	1 (0.7)	0
Craniocerebral injury	0	1 (0.7)
Epicondylitis	0	1 (0.7)
Facial bones fracture	0	1 (0.7)

Cut-off date: 22-Sep-2023

Treatment-emergent AEs include events that started on or after the first dose of IP until 42 days after the last dose of IP, as well as those SAEs made known to the investigator at any time thereafter that are suspected of being related to IP.

Coded using the MedDRA version 26.0. The SOCs (and the PTs within the SOCs) are listed in descending order of their frequency in either the Luspatercept or the Epoetin alfa arm, whichever frequency is higher for the respective SOC or PT.

A subject is counted only once for multiple events within the same preferred term/system organ class.

Program Source: /projects/bms214671/stats/market/mamds002_202309/prog/tables/rt-ae-epltscpt16-ebr1705.sas

15MAR2024:05:55:57

Protocol: ACE-536-MDS-002

Page 16 of 29

Table 82.2
 Proportion of Subjects with Treatment-Emergent AEs
 Descriptive Summary of TEAEs by System Organ Class and Preferred Term
 Subjects with sEPO Level at Baseline <200 U/L - New Cutoff
 Safety Population

System Organ Class Preferred Term	Luspatercept N = 145 n (%)	Epoetin Alfa N = 143 n (%)
Febrile nonhaemolytic transfusion reaction	0	1 (0.7)
Femoral neck fracture	1 (0.7)	0
Femur fracture	1 (0.7)	1 (0.7)
Foot fracture	1 (0.7)	0
Foreign body in throat	1 (0.7)	0
Fracture displacement	0	1 (0.7)
Fractured sacrum	1 (0.7)	0
Heat stroke	1 (0.7)	0
Incisional hernia	0	1 (0.7)
Infusion related reaction	1 (0.7)	0
Injury	0	1 (0.7)
Joint dislocation	0	1 (0.7)
Ligament rupture	0	1 (0.7)
Limb injury	1 (0.7)	1 (0.7)
Post procedural haematoma	0	1 (0.7)
Post procedural haemorrhage	1 (0.7)	1 (0.7)
Scratch	0	1 (0.7)
Skeletal injury	0	1 (0.7)
Skin injury	0	1 (0.7)
Skin wound	1 (0.7)	0
Synovial rupture	1 (0.7)	0
Tendon rupture	1 (0.7)	0
Thoracic vertebral fracture	0	1 (0.7)
Tooth fracture	1 (0.7)	0
Transfusion reaction	1 (0.7)	0

Cut-off date: 22-Sep-2023

Treatment-emergent AEs include events that started on or after the first dose of IP until 42 days after the last dose of IP, as well as those SAEs made known to the investigator at any time thereafter that are suspected of being related to IP.

Coded using the MedDRA version 26.0. The SOCs (and the PTs within the SOCs) are listed in descending order of their frequency in either the Luspatercept or the Epoetin alfa arm, whichever frequency is higher for the respective SOC or PT.

A subject is counted only once for multiple events within the same preferred term/system organ class.

Program Source: /projects/bms214671/stats/market/mamds002_202309/prog/tables/rt-ae-epltscpt16-ebr1705.sas

15MAR2024:05:55:57

Protocol: ACE-536-MDS-002

Page 17 of 29

Table 82.2
 Proportion of Subjects with Treatment-Emergent AEs
 Descriptive Summary of TEAEs by System Organ Class and Preferred Term
 Subjects with sEPO Level at Baseline <200 U/L - New Cutoff
 Safety Population

System Organ Class Preferred Term	Luspatercept N = 145 n (%)	Epoetin Alfa N = 143 n (%)
Traumatic haematoma	0	1 (0.7)
Wound	1 (0.7)	0
Wound complication	1 (0.7)	0
Vascular disorders	41 (28.3)	35 (24.5)
Hypertension	23 (15.9)	16 (11.2)
Hypotension	8 (5.5)	3 (2.1)
Haematoma	4 (2.8)	3 (2.1)
Orthostatic hypotension	4 (2.8)	2 (1.4)
Angiodysplasia	0	1 (0.7)
Aortic arteriosclerosis	0	1 (0.7)
Aortic stenosis	1 (0.7)	1 (0.7)
Arteriosclerosis	1 (0.7)	1 (0.7)
Deep vein thrombosis	1 (0.7)	1 (0.7)
Essential hypertension	1 (0.7)	0
Extremity necrosis	0	1 (0.7)
Flushing	1 (0.7)	0
Intermittent claudication	0	1 (0.7)
Internal haemorrhage	0	1 (0.7)
Labile hypertension	0	1 (0.7)
Lymphoedema	0	1 (0.7)
Peripheral arterial occlusive disease	0	1 (0.7)
Peripheral ischaemia	1 (0.7)	0
Peripheral vascular disorder	1 (0.7)	0
Poor peripheral circulation	1 (0.7)	0

Cut-off date: 22-Sep-2023

Treatment-emergent AEs include events that started on or after the first dose of IP until 42 days after the last dose of IP, as well as those SAEs made known to the investigator at any time thereafter that are suspected of being related to IP. Coded using the MedDRA version 26.0. The SOCs (and the PTs within the SOCs) are listed in descending order of their frequency in either the Luspatercept or the Epoetin alfa arm, whichever frequency is higher for the respective SOC or PT. A subject is counted only once for multiple events within the same preferred term/system organ class.

Program Source: /projects/bms214671/stats/market/mamds002_202309/prog/tables/rt-ae-epltscpt16-ebr1705.sas

15MAR2024:05:55:57

Protocol: ACE-536-MDS-002

Page 18 of 29

Table 82.2
 Proportion of Subjects with Treatment-Emergent AEs
 Descriptive Summary of TEAEs by System Organ Class and Preferred Term
 Subjects with sEPO Level at Baseline <200 U/L - New Cutoff
 Safety Population

System Organ Class Preferred Term	Luspatercept N = 145 n (%)	Epoetin Alfa N = 143 n (%)
Thrombophlebitis	0	1 (0.7)
Thrombosis	1 (0.7)	0
Varicose vein	0	1 (0.7)
White coat hypertension	0	1 (0.7)
Investigations	37 (25.5)	25 (17.5)
Blood creatinine increased	12 (8.3)	3 (2.1)
Weight decreased	6 (4.1)	9 (6.3)
Aspartate aminotransferase increased	6 (4.1)	8 (5.6)
Alanine aminotransferase increased	7 (4.8)	7 (4.9)
Blood bilirubin increased	6 (4.1)	2 (1.4)
Gamma-glutamyltransferase increased	6 (4.1)	2 (1.4)
Blood alkaline phosphatase increased	5 (3.4)	2 (1.4)
Blood lactate dehydrogenase increased	3 (2.1)	1 (0.7)
C-reactive protein increased	3 (2.1)	0
International normalised ratio increased	3 (2.1)	0
Cardiac murmur	0	2 (1.4)
Glomerular filtration rate decreased	2 (1.4)	0
Neutrophil count decreased	0	2 (1.4)
Serum ferritin increased	2 (1.4)	0
Amylase increased	1 (0.7)	0
Anion gap increased	1 (0.7)	0
Blood erythropoietin increased	1 (0.7)	0
Blood folate decreased	1 (0.7)	0
Blood thyroid stimulating hormone increased	1 (0.7)	0

Cut-off date: 22-Sep-2023

Treatment-emergent AEs include events that started on or after the first dose of IP until 42 days after the last dose of IP, as well as those SAEs made known to the investigator at any time thereafter that are suspected of being related to IP.

Coded using the MedDRA version 26.0. The SOCs (and the PTs within the SOCs) are listed in descending order of their frequency in either the Luspatercept or the Epoetin alfa arm, whichever frequency is higher for the respective SOC or PT.

A subject is counted only once for multiple events within the same preferred term/system organ class.

Program Source: /projects/bms214671/stats/market/mamds002_202309/prog/tables/rt-ae-epltscpt16-ebr1705.sas

15MAR2024:05:55:57

Protocol: ACE-536-MDS-002

Page 19 of 29

Table 82.2
 Proportion of Subjects with Treatment-Emergent AEs
 Descriptive Summary of TEAEs by System Organ Class and Preferred Term
 Subjects with sEPO Level at Baseline <200 U/L - New Cutoff
 Safety Population

System Organ Class Preferred Term	Luspatercept N = 145 n (%)	Epoetin Alfa N = 143 n (%)
Blood triglycerides increased	1 (0.7)	0
Blood uric acid increased	0	1 (0.7)
Carbohydrate antigen 19-9 increased	0	1 (0.7)
Creatinine renal clearance decreased	1 (0.7)	0
Heart rate increased	1 (0.7)	0
Interleukin level increased	0	1 (0.7)
Lipase increased	1 (0.7)	1 (0.7)
Platelet count decreased	1 (0.7)	0
Proteus test positive	1 (0.7)	0
Red blood cell sedimentation rate increased	1 (0.7)	1 (0.7)
Serum ferritin decreased	1 (0.7)	0
Transferrin saturation decreased	0	1 (0.7)
Transferrin saturation increased	1 (0.7)	0
Blood and lymphatic system disorders	34 (23.4)	35 (24.5)
Anaemia	19 (13.1)	17 (11.9)
Neutropenia	10 (6.9)	13 (9.1)
Thrombocytopenia	8 (5.5)	5 (3.5)
Leukocytosis	4 (2.8)	3 (2.1)
Leukopenia	1 (0.7)	3 (2.1)
Thrombocytosis	2 (1.4)	3 (2.1)
Iron deficiency anaemia	0	2 (1.4)
Lymphopenia	1 (0.7)	2 (1.4)
Neutrophilia	2 (1.4)	0
Autoimmune haemolytic anaemia	0	1 (0.7)

Cut-off date: 22-Sep-2023

Treatment-emergent AEs include events that started on or after the first dose of IP until 42 days after the last dose of IP, as well as those SAEs made known to the investigator at any time thereafter that are suspected of being related to IP. Coded using the MedDRA version 26.0. The SOCs (and the PTs within the SOCs) are listed in descending order of their frequency in either the Luspatercept or the Epoetin alfa arm, whichever frequency is higher for the respective SOC or PT. A subject is counted only once for multiple events within the same preferred term/system organ class.

Program Source: /projects/bms214671/stats/market/mamds002_202309/prog/tables/rt-ae-epltscpt16-ebr1705.sas

15MAR2024:05:55:57

Protocol: ACE-536-MDS-002

Page 20 of 29

Table 82.2
 Proportion of Subjects with Treatment-Emergent AEs
 Descriptive Summary of TEAEs by System Organ Class and Preferred Term
 Subjects with sEPO Level at Baseline <200 U/L - New Cutoff
 Safety Population

System Organ Class Preferred Term	Luspatercept N = 145 n (%)	Epoetin Alfa N = 143 n (%)
Eosinophilia	0	1 (0.7)
Haemolysis	0	1 (0.7)
Hypofibrinogenaemia	0	1 (0.7)
Lymphadenopathy	1 (0.7)	0
Lymphocytosis	0	1 (0.7)
Pancytopenia	0	1 (0.7)
Reticulocytosis	1 (0.7)	0
Cardiac disorders	31 (21.4)	27 (18.9)
Palpitations	2 (1.4)	7 (4.9)
Atrial fibrillation	7 (4.8)	2 (1.4)
Angina pectoris	4 (2.8)	3 (2.1)
Cardiac failure	3 (2.1)	3 (2.1)
Sinus tachycardia	3 (2.1)	3 (2.1)
Myocardial infarction	2 (1.4)	1 (0.7)
Supraventricular extrasystoles	2 (1.4)	0
Tachycardia	2 (1.4)	1 (0.7)
Ventricular tachycardia	0	2 (1.4)
Acute coronary syndrome	0	1 (0.7)
Acute left ventricular failure	1 (0.7)	0
Acute myocardial infarction	1 (0.7)	0
Aortic valve stenosis	1 (0.7)	0
Atrial flutter	1 (0.7)	0
Atrioventricular block first degree	1 (0.7)	0
Bradycardia	1 (0.7)	0

Cut-off date: 22-Sep-2023

Treatment-emergent AEs include events that started on or after the first dose of IP until 42 days after the last dose of IP, as well as those SAEs made known to the investigator at any time thereafter that are suspected of being related to IP.

Coded using the MedDRA version 26.0. The SOCs (and the PTs within the SOCs) are listed in descending order of their frequency in either the Luspatercept or the Epoetin alfa arm, whichever frequency is higher for the respective SOC or PT.

A subject is counted only once for multiple events within the same preferred term/system organ class.

Program Source: /projects/bms214671/stats/market/mamds002_202309/prog/tables/rt-ae-epltscpt16-ebr1705.sas

15MAR2024:05:55:57

Protocol: ACE-536-MDS-002

Page 21 of 29

Table 82.2
 Proportion of Subjects with Treatment-Emergent AEs
 Descriptive Summary of TEAEs by System Organ Class and Preferred Term
 Subjects with sEPO Level at Baseline <200 U/L - New Cutoff
 Safety Population

System Organ Class Preferred Term	Luspatercept N = 145 n (%)	Epoetin Alfa N = 143 n (%)
Bundle branch block left	1 (0.7)	1 (0.7)
Cardiac arrest	0	1 (0.7)
Cardiac failure chronic	1 (0.7)	1 (0.7)
Cardiac failure congestive	1 (0.7)	1 (0.7)
Cardiogenic shock	0	1 (0.7)
Cardiomegaly	1 (0.7)	0
Cardiovascular disorder	1 (0.7)	0
Coronary artery disease	1 (0.7)	0
Coronary artery insufficiency	1 (0.7)	1 (0.7)
Extrasystoles	0	1 (0.7)
Left ventricular dysfunction	1 (0.7)	1 (0.7)
Mitral valve incompetence	0	1 (0.7)
Pericardial effusion	1 (0.7)	1 (0.7)
Pericarditis	0	1 (0.7)
Sinus bradycardia	0	1 (0.7)
Tricuspid valve incompetence	0	1 (0.7)
Ventricular fibrillation	0	1 (0.7)
Eye disorders	31 (21.4)	5 (3.5)
Cataract	8 (5.5)	3 (2.1)
Blepharitis	3 (2.1)	0
Swelling of eyelid	3 (2.1)	0
Visual impairment	3 (2.1)	0
Glaucoma	2 (1.4)	0
Ocular hyperaemia	2 (1.4)	0

Cut-off date: 22-Sep-2023

Treatment-emergent AEs include events that started on or after the first dose of IP until 42 days after the last dose of IP, as well as those SAEs made known to the investigator at any time thereafter that are suspected of being related to IP. Coded using the MedDRA version 26.0. The SOCs (and the PTs within the SOCs) are listed in descending order of their frequency in either the Luspatercept or the Epoetin alfa arm, whichever frequency is higher for the respective SOC or PT.

A subject is counted only once for multiple events within the same preferred term/system organ class.

Program Source: /projects/bms214671/stats/market/mamds002_202309/prog/tables/rt-ae-epltscpt16-ebr1705.sas

15MAR2024:05:55:57

Protocol: ACE-536-MDS-002

Page 22 of 29

Table 82.2
 Proportion of Subjects with Treatment-Emergent AEs
 Descriptive Summary of TEAEs by System Organ Class and Preferred Term
 Subjects with sEPO Level at Baseline <200 U/L - New Cutoff
 Safety Population

System Organ Class Preferred Term	Luspatercept N = 145 n (%)	Epoetin Alfa N = 143 n (%)
Blindness transient	1 (0.7)	0
Conjunctival haemorrhage	1 (0.7)	1 (0.7)
Conjunctivitis allergic	1 (0.7)	0
Diplopia	1 (0.7)	0
Dry eye	1 (0.7)	1 (0.7)
Ectropion	0	1 (0.7)
Eye pruritus	1 (0.7)	0
Eye swelling	1 (0.7)	0
Eyelid bleeding	0	1 (0.7)
Eyelid ptosis	1 (0.7)	0
Lacrimation increased	1 (0.7)	1 (0.7)
Macular hole	1 (0.7)	0
Retinal artery occlusion	0	1 (0.7)
Retinal detachment	1 (0.7)	0
Ulcerative keratitis	1 (0.7)	0
Vision blurred	1 (0.7)	0
Vitreoretinal traction syndrome	1 (0.7)	0
Skin and subcutaneous tissue disorders	31 (21.4)	20 (14.0)
Pruritus	6 (4.1)	5 (3.5)
Hyperhidrosis	4 (2.8)	0
Decubitus ulcer	0	3 (2.1)
Erythema	3 (2.1)	0
Rash	3 (2.1)	3 (2.1)
Dermal cyst	2 (1.4)	0

Cut-off date: 22-Sep-2023

Treatment-emergent AEs include events that started on or after the first dose of IP until 42 days after the last dose of IP, as well as those SAEs made known to the investigator at any time thereafter that are suspected of being related to IP. Coded using the MedDRA version 26.0. The SOCs (and the PTs within the SOCs) are listed in descending order of their frequency in either the Luspatercept or the Epoetin alfa arm, whichever frequency is higher for the respective SOC or PT. A subject is counted only once for multiple events within the same preferred term/system organ class.

Program Source: /projects/bms214671/stats/market/mamds002_202309/prog/tables/rt-ae-epltscpt16-ebr1705.sas

15MAR2024:05:55:57

Protocol: ACE-536-MDS-002

Page 23 of 29

Table 82.2
 Proportion of Subjects with Treatment-Emergent AEs
 Descriptive Summary of TEAEs by System Organ Class and Preferred Term
 Subjects with sEPO Level at Baseline <200 U/L - New Cutoff
 Safety Population

System Organ Class Preferred Term	Luspatercept N = 145 n (%)	Epoetin Alfa N = 143 n (%)
Dry skin	2 (1.4)	1 (0.7)
Ecchymosis	2 (1.4)	0
Eczema	2 (1.4)	1 (0.7)
Rash maculo-papular	0	2 (1.4)
Rash pruritic	2 (1.4)	1 (0.7)
Skin ulcer	1 (0.7)	2 (1.4)
Acquired perforating dermatosis	1 (0.7)	0
Actinic keratosis	0	1 (0.7)
Acute febrile neutrophilic dermatosis	0	1 (0.7)
Dermatitis bullous	1 (0.7)	0
Drug eruption	1 (0.7)	1 (0.7)
Eczema nummular	0	1 (0.7)
Hand dermatitis	0	1 (0.7)
Hyperkeratosis	1 (0.7)	1 (0.7)
Ingrowing nail	1 (0.7)	1 (0.7)
Miliaria	1 (0.7)	0
Nail bed inflammation	1 (0.7)	0
Night sweats	1 (0.7)	1 (0.7)
Papule	0	1 (0.7)
Prurigo	1 (0.7)	0
Rash vesicular	1 (0.7)	0
Urticaria	0	1 (0.7)
Yellow skin	1 (0.7)	0
Renal and urinary disorders	30 (20.7)	20 (14.0)

Cut-off date: 22-Sep-2023

Treatment-emergent AEs include events that started on or after the first dose of IP until 42 days after the last dose of IP, as well as those SAEs made known to the investigator at any time thereafter that are suspected of being related to IP. Coded using the MedDRA version 26.0. The SOCs (and the PTs within the SOCs) are listed in descending order of their frequency in either the Luspatercept or the Epoetin alfa arm, whichever frequency is higher for the respective SOC or PT. A subject is counted only once for multiple events within the same preferred term/system organ class.

Program Source: /projects/bms214671/stats/market/mamds002_202309/prog/tables/rt-ae-epltscpt16-ebr1705.sas

15MAR2024:05:55:57

Protocol: ACE-536-MDS-002

Page 24 of 29

Table 82.2
 Proportion of Subjects with Treatment-Emergent AEs
 Descriptive Summary of TEAEs by System Organ Class and Preferred Term
 Subjects with sEPO Level at Baseline <200 U/L - New Cutoff
 Safety Population

System Organ Class Preferred Term	Luspatercept N = 145 n (%)	Epoetin Alfa N = 143 n (%)
Chronic kidney disease	8 (5.5)	3 (2.1)
Pollakiuria	4 (2.8)	0
Acute kidney injury	2 (1.4)	3 (2.1)
Dysuria	2 (1.4)	3 (2.1)
Haematuria	0	3 (2.1)
Renal impairment	2 (1.4)	3 (2.1)
Lower urinary tract symptoms	2 (1.4)	0
Renal failure	1 (0.7)	2 (1.4)
Urinary incontinence	2 (1.4)	1 (0.7)
Urine flow decreased	2 (1.4)	0
Azotaemia	0	1 (0.7)
Chromaturia	0	1 (0.7)
Glycosuria	1 (0.7)	0
Hypertensive nephropathy	1 (0.7)	0
Microalbuminuria	1 (0.7)	0
Nephrolithiasis	1 (0.7)	1 (0.7)
Nocturia	1 (0.7)	0
Proteinuria	1 (0.7)	1 (0.7)
Renal colic	0	1 (0.7)
Renal disorder	1 (0.7)	0
Renal pain	1 (0.7)	0
Tubulointerstitial nephritis	0	1 (0.7)
Urethral pain	1 (0.7)	0
Urinary retention	0	1 (0.7)
Urinary tract discomfort	1 (0.7)	0

Cut-off date: 22-Sep-2023

Treatment-emergent AEs include events that started on or after the first dose of IP until 42 days after the last dose of IP, as well as those SAEs made known to the investigator at any time thereafter that are suspected of being related to IP.

Coded using the MedDRA version 26.0. The SOCs (and the PTs within the SOCs) are listed in descending order of their frequency in either the Luspatercept or the Epoetin alfa arm, whichever frequency is higher for the respective SOC or PT.

A subject is counted only once for multiple events within the same preferred term/system organ class.

Program Source: /projects/bms214671/stats/market/mamds002_202309/prog/tables/rt-ae-epltscpt16-ebr1705.sas

15MAR2024:05:55:57

Protocol: ACE-536-MDS-002

Page 25 of 29

Table 82.2
 Proportion of Subjects with Treatment-Emergent AEs
 Descriptive Summary of TEAEs by System Organ Class and Preferred Term
 Subjects with sEPO Level at Baseline <200 U/L - New Cutoff
 Safety Population

System Organ Class Preferred Term	Luspatercept N = 145 n (%)	Epoetin Alfa N = 143 n (%)
Psychiatric disorders	24 (16.6)	18 (12.6)
Insomnia	10 (6.9)	7 (4.9)
Anxiety	9 (6.2)	3 (2.1)
Confusional state	6 (4.1)	1 (0.7)
Delirium	1 (0.7)	3 (2.1)
Depression	1 (0.7)	2 (1.4)
Affective disorder	0	1 (0.7)
Anxiety disorder	0	1 (0.7)
Hallucination, visual	0	1 (0.7)
Irritability	1 (0.7)	0
Panic attack	0	1 (0.7)
Restlessness	1 (0.7)	0
Sleep disorder	0	1 (0.7)
Suicidal ideation	1 (0.7)	0
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	21 (14.5)	20 (14.0)
Myelodysplastic syndrome	3 (2.1)	6 (4.2)
Squamous cell carcinoma of skin	2 (1.4)	3 (2.1)
Basal cell carcinoma	2 (1.4)	2 (1.4)
Transformation to acute myeloid leukaemia	2 (1.4)	1 (0.7)
Acrochordon	0	1 (0.7)
Acute myeloid leukaemia	1 (0.7)	1 (0.7)
Adenocarcinoma	0	1 (0.7)
B-cell lymphoma	1 (0.7)	0
Benign neoplasm of thyroid gland	1 (0.7)	0

Cut-off date: 22-Sep-2023

Treatment-emergent AEs include events that started on or after the first dose of IP until 42 days after the last dose of IP, as well as those SAEs made known to the investigator at any time thereafter that are suspected of being related to IP. Coded using the MedDRA version 26.0. The SOCs (and the PTs within the SOCs) are listed in descending order of their frequency in either the Luspatercept or the Epoetin alfa arm, whichever frequency is higher for the respective SOC or PT. A subject is counted only once for multiple events within the same preferred term/system organ class.

Program Source: /projects/bms214671/stats/market/mamds002_202309/prog/tables/rt-ae-epltscpt16-ebr1705.sas

15MAR2024:05:55:57

Protocol: ACE-536-MDS-002

Page 26 of 29

Table 82.2
 Proportion of Subjects with Treatment-Emergent AEs
 Descriptive Summary of TEAEs by System Organ Class and Preferred Term
 Subjects with sEPO Level at Baseline <200 U/L - New Cutoff
 Safety Population

System Organ Class Preferred Term	Luspatercept N = 145 n (%)	Epoetin Alfa N = 143 n (%)
Cervix carcinoma	1 (0.7)	0
Cholangiocarcinoma	0	1 (0.7)
Chronic myelomonocytic leukaemia	1 (0.7)	0
Colorectal adenoma	1 (0.7)	1 (0.7)
Ductal adenocarcinoma of pancreas	0	1 (0.7)
Large granular lymphocytosis	0	1 (0.7)
Laryngeal squamous cell carcinoma	0	1 (0.7)
Lipoma	0	1 (0.7)
Malignant fibrous histiocytoma	0	1 (0.7)
Metastases to liver	1 (0.7)	0
Neoplasm	1 (0.7)	0
Neuroendocrine tumour	0	1 (0.7)
Ovarian adenoma	1 (0.7)	0
Papillary cystadenoma lymphomatosum	1 (0.7)	0
Papilloma	0	1 (0.7)
Paraganglion neoplasm	1 (0.7)	0
Paraganglion neoplasm benign	1 (0.7)	0
Paraneoplastic syndrome	0	1 (0.7)
Prostate cancer	1 (0.7)	0
Rectal cancer metastatic	1 (0.7)	0
Seborrhoeic keratosis	1 (0.7)	1 (0.7)
Small intestine neuroendocrine tumour	1 (0.7)	0
Squamous cell carcinoma	1 (0.7)	1 (0.7)
Squamous cell carcinoma of the oral cavity	1 (0.7)	0
Tonsil cancer	1 (0.7)	0

Cut-off date: 22-Sep-2023

Treatment-emergent AEs include events that started on or after the first dose of IP until 42 days after the last dose of IP, as well as those SAEs made known to the investigator at any time thereafter that are suspected of being related to IP.

Coded using the MedDRA version 26.0. The SOCs (and the PTs within the SOCs) are listed in descending order of their frequency in either the Luspatercept or the Epoetin alfa arm, whichever frequency is higher for the respective SOC or PT.

A subject is counted only once for multiple events within the same preferred term/system organ class.

Program Source: /projects/bms214671/stats/market/mamds002_202309/prog/tables/rt-ae-epltscpt16-ebr1705.sas

15MAR2024:05:55:57

Protocol: ACE-536-MDS-002

Page 27 of 29

Table 82.2
 Proportion of Subjects with Treatment-Emergent AEs
 Descriptive Summary of TEAEs by System Organ Class and Preferred Term
 Subjects with sEPO Level at Baseline <200 U/L - New Cutoff
 Safety Population

System Organ Class Preferred Term	Luspatercept N = 145 n (%)	Epoetin Alfa N = 143 n (%)
Transitional cell carcinoma	1 (0.7)	0
Hepatobiliary disorders	17 (11.7)	14 (9.8)
Hyperbilirubinaemia	7 (4.8)	4 (2.8)
Cholelithiasis	3 (2.1)	2 (1.4)
Bile duct stone	2 (1.4)	0
Hepatic steatosis	2 (1.4)	0
Liver disorder	0	2 (1.4)
Bile duct stenosis	0	1 (0.7)
Cholangitis	1 (0.7)	0
Cholecystitis	1 (0.7)	0
Cholecystitis acute	0	1 (0.7)
Cholecystitis chronic	0	1 (0.7)
Hepatic function abnormal	0	1 (0.7)
Hepatic pain	1 (0.7)	0
Hepatitis	0	1 (0.7)
Hepatomegaly	1 (0.7)	0
Hepatosplenomegaly	0	1 (0.7)
Hypertransaminasaemia	1 (0.7)	0
Jaundice	0	1 (0.7)
Ocular icterus	1 (0.7)	0
Portal hypertension	1 (0.7)	1 (0.7)
Ear and labyrinth disorders	12 (8.3)	5 (3.5)
Vertigo	5 (3.4)	4 (2.8)

Cut-off date: 22-Sep-2023

Treatment-emergent AEs include events that started on or after the first dose of IP until 42 days after the last dose of IP, as well as those SAEs made known to the investigator at any time thereafter that are suspected of being related to IP. Coded using the MedDRA version 26.0. The SOCs (and the PTs within the SOCs) are listed in descending order of their frequency in either the Luspatercept or the Epoetin alfa arm, whichever frequency is higher for the respective SOC or PT. A subject is counted only once for multiple events within the same preferred term/system organ class.

Program Source: /projects/bms214671/stats/market/mamds002_202309/prog/tables/rt-ae-epltscpt16-ebr1705.sas

15MAR2024:05:55:57

Protocol: ACE-536-MDS-002

Page 28 of 29

Table 82.2
 Proportion of Subjects with Treatment-Emergent AEs
 Descriptive Summary of TEAEs by System Organ Class and Preferred Term
 Subjects with sEPO Level at Baseline <200 U/L - New Cutoff
 Safety Population

System Organ Class Preferred Term	Luspatercept N = 145 n (%)	Epoetin Alfa N = 143 n (%)
Hypoacusis	3 (2.1)	1 (0.7)
Tinnitus	2 (1.4)	0
Tympanic membrane perforation	2 (1.4)	0
Deafness	0	1 (0.7)
Deafness unilateral	0	1 (0.7)
Ear discomfort	1 (0.7)	0
Ear pain	1 (0.7)	1 (0.7)
Presbycusis	1 (0.7)	0
Reproductive system and breast disorders	6 (4.1)	7 (4.9)
Benign prostatic hyperplasia	4 (2.8)	3 (2.1)
Breast pain	1 (0.7)	0
Hypomenorrhoea	1 (0.7)	0
Intermenstrual bleeding	0	1 (0.7)
Pelvic pain	0	1 (0.7)
Penile curvature	1 (0.7)	0
Penile pain	1 (0.7)	0
Postmenopausal haemorrhage	0	1 (0.7)
Prostatomegaly	1 (0.7)	0
Vaginal discharge	0	1 (0.7)
Immune system disorders	2 (1.4)	4 (2.8)
Allergy to plants	1 (0.7)	0
Allergy to vaccine	0	1 (0.7)
Anaphylactic reaction	0	1 (0.7)

Cut-off date: 22-Sep-2023

Treatment-emergent AEs include events that started on or after the first dose of IP until 42 days after the last dose of IP, as well as those SAEs made known to the investigator at any time thereafter that are suspected of being related to IP. Coded using the MedDRA version 26.0. The SOCs (and the PTs within the SOCs) are listed in descending order of their frequency in either the Luspatercept or the Epoetin alfa arm, whichever frequency is higher for the respective SOC or PT. A subject is counted only once for multiple events within the same preferred term/system organ class.

Program Source: /projects/bms214671/stats/market/mamds002_202309/prog/tables/rt-ae-epltscpt16-ebr1705.sas

15MAR2024:05:55:57

Protocol: ACE-536-MDS-002

Page 29 of 29

Table 82.2
 Proportion of Subjects with Treatment-Emergent AEs
 Descriptive Summary of TEAEs by System Organ Class and Preferred Term
 Subjects with sEPO Level at Baseline <200 U/L - New Cutoff
 Safety Population

System Organ Class Preferred Term	Luspatercept N = 145 n (%)	Epoetin Alfa N = 143 n (%)
Contrast media reaction	1 (0.7)	0
Drug hypersensitivity	0	1 (0.7)
Seasonal allergy	0	1 (0.7)
Congenital, familial and genetic disorders	0	2 (1.4)
Transcobalamin deficiency	0	1 (0.7)
Uterine cervix canal atresia	0	1 (0.7)
Endocrine disorders	2 (1.4)	1 (0.7)
Adrenal insufficiency	1 (0.7)	0
Autoimmune thyroiditis	0	1 (0.7)
Hypothyroidism	1 (0.7)	0
Surgical and medical procedures	2 (1.4)	0
Prostatectomy	1 (0.7)	0
Transcatheter aortic valve implantation	1 (0.7)	0

Cut-off date: 22-Sep-2023

Treatment-emergent AEs include events that started on or after the first dose of IP until 42 days after the last dose of IP, as well as those SAEs made known to the investigator at any time thereafter that are suspected of being related to IP.

Coded using the MedDRA version 26.0. The SOCs (and the PTs within the SOCs) are listed in descending order of their frequency in either the Luspatercept or the Epoetin alfa arm, whichever frequency is higher for the respective SOC or PT.

A subject is counted only once for multiple events within the same preferred term/system organ class.

Program Source: /projects/bms214671/stats/market/mamds002_202309/prog/tables/rt-ae-epltscpt16-ebr1705.sas

15MAR2024:05:55:57

Protocol: ACE-536-MDS-002

Page 1 of 11

Table 82.4
 Proportion of Subjects with Treatment-Emergent AEs
 Descriptive Summary of Severe (NCI-CTCAE Grade ≥ 3) TEAEs by System Organ Class and Preferred Term
 Subjects with sEPO Level at Baseline < 200 U/L - New Cutoff
 Safety Population

System Organ Class Preferred Term	Luspatercept N = 145 n (%)	Epoetin Alfa N = 143 n (%)
SUBJECTS WITH AT LEAST ONE SEVERE (NCI-CTCAE GRADE ≥ 3) TEAEs	96 (66.2)	78 (54.5)
Infections and infestations	25 (17.2)	30 (21.0)
Pneumonia	9 (6.2)	12 (8.4)
COVID-19 pneumonia	4 (2.8)	6 (4.2)
COVID-19	4 (2.8)	2 (1.4)
Cellulitis	3 (2.1)	1 (0.7)
Pneumonia aspiration	2 (1.4)	0
Sepsis	2 (1.4)	2 (1.4)
Urinary tract infection	2 (1.4)	2 (1.4)
Abscess	1 (0.7)	0
Brain abscess	0	1 (0.7)
Chronic hepatitis C	0	1 (0.7)
Coronavirus pneumonia	1 (0.7)	0
Cystitis	1 (0.7)	0
Diverticulitis	1 (0.7)	0
Erysipelas	1 (0.7)	0
Gastroenteritis salmonella	0	1 (0.7)
Infected skin ulcer	0	1 (0.7)
Infection	0	1 (0.7)
Klebsiella bacteraemia	0	1 (0.7)
Oral herpes	0	1 (0.7)
Pharyngitis	1 (0.7)	0
Pneumonia klebsiella	0	1 (0.7)
Pulmonary sepsis	1 (0.7)	0

Cut-off date: 22-Sep-2023

Treatment-emergent AEs include events that started on or after the first dose of IP until 42 days after the last dose of IP, as well as those SAEs made known to the investigator at any time thereafter that are suspected of being related to IP. Coded using the MedDRA version 26.0. The SOCs (and the PTs within the SOCs) are listed in descending order of their frequency in either the Luspatercept or the Epoetin alfa arm, whichever frequency is higher for the respective SOC or PT. A subject is counted only once for multiple events within the same preferred term/system organ class.

Program Source: /projects/bms214671/stats/market/mamds002_202309/prog/tables/rt-ae-epltscpt16-ebr1705.sas

15MAR2024:05:55:59

Protocol: ACE-536-MDS-002

Page 2 of 11

Table 82.4
 Proportion of Subjects with Treatment-Emergent AEs
 Descriptive Summary of Severe (NCI-CTCAE Grade ≥ 3) TEAEs by System Organ Class and Preferred Term
 Subjects with sEPO Level at Baseline < 200 U/L - New Cutoff
 Safety Population

System Organ Class Preferred Term	Luspatercept N = 145 n (%)	Epoetin Alfa N = 143 n (%)
Respiratory tract infection	1 (0.7)	1 (0.7)
Septic shock	0	1 (0.7)
Sinusitis	0	1 (0.7)
Suspected COVID-19	1 (0.7)	0
Tracheobronchitis	1 (0.7)	0
Blood and lymphatic system disorders	23 (15.9)	22 (15.4)
Anaemia	14 (9.7)	12 (8.4)
Neutropenia	6 (4.1)	10 (7.0)
Thrombocytopenia	5 (3.4)	2 (1.4)
Leukopenia	1 (0.7)	2 (1.4)
Autoimmune haemolytic anaemia	0	1 (0.7)
Haemolysis	0	1 (0.7)
Leukocytosis	1 (0.7)	1 (0.7)
Lymphopenia	1 (0.7)	1 (0.7)
Vascular disorders	22 (15.2)	11 (7.7)
Hypertension	16 (11.0)	8 (5.6)
Hypotension	2 (1.4)	0
Aortic stenosis	1 (0.7)	0
Deep vein thrombosis	1 (0.7)	0
Essential hypertension	1 (0.7)	0
Haematoma	1 (0.7)	0
Intermittent claudication	0	1 (0.7)
Labile hypertension	0	1 (0.7)

Cut-off date: 22-Sep-2023

Treatment-emergent AEs include events that started on or after the first dose of IP until 42 days after the last dose of IP, as well as those SAEs made known to the investigator at any time thereafter that are suspected of being related to IP. Coded using the MedDRA version 26.0. The SOCs (and the PTs within the SOCs) are listed in descending order of their frequency in either the Luspatercept or the Epoetin alfa arm, whichever frequency is higher for the respective SOC or PT.

A subject is counted only once for multiple events within the same preferred term/system organ class.

Program Source: /projects/bms214671/stats/market/mamds002_202309/prog/tables/rt-ae-epltscpt16-ebr1705.sas

15MAR2024:05:55:59

Protocol: ACE-536-MDS-002

Page 3 of 11

Table 82.4
 Proportion of Subjects with Treatment-Emergent AEs
 Descriptive Summary of Severe (NCI-CTCAE Grade >=3) TEAEs by System Organ Class and Preferred Term
 Subjects with sEPO Level at Baseline <200 U/L - New Cutoff
 Safety Population

System Organ Class Preferred Term	Luspatercept N = 145 n (%)	Epoetin Alfa N = 143 n (%)
Orthostatic hypotension	1 (0.7)	0
Peripheral ischaemia	1 (0.7)	0
White coat hypertension	0	1 (0.7)
Cardiac disorders	15 (10.3)	9 (6.3)
Atrial fibrillation	3 (2.1)	1 (0.7)
Cardiac failure	2 (1.4)	1 (0.7)
Myocardial infarction	2 (1.4)	1 (0.7)
Acute coronary syndrome	0	1 (0.7)
Acute left ventricular failure	1 (0.7)	0
Acute myocardial infarction	1 (0.7)	0
Angina pectoris	0	1 (0.7)
Aortic valve stenosis	1 (0.7)	0
Atrial flutter	1 (0.7)	0
Bradycardia	1 (0.7)	0
Bundle branch block left	1 (0.7)	0
Cardiac arrest	0	1 (0.7)
Cardiac failure chronic	1 (0.7)	0
Cardiac failure congestive	1 (0.7)	1 (0.7)
Cardiogenic shock	0	1 (0.7)
Coronary artery disease	1 (0.7)	0
Coronary artery insufficiency	1 (0.7)	1 (0.7)
Mitral valve incompetence	0	1 (0.7)
Pericardial effusion	0	1 (0.7)
Tachycardia	1 (0.7)	0

Cut-off date: 22-Sep-2023

Treatment-emergent AEs include events that started on or after the first dose of IP until 42 days after the last dose of IP, as well as those SAEs made known to the investigator at any time thereafter that are suspected of being related to IP.

Coded using the MedDRA version 26.0. The SOCs (and the PTs within the SOCs) are listed in descending order of their frequency in either the Luspatercept or the Epoetin alfa arm, whichever frequency is higher for the respective SOC or PT.

A subject is counted only once for multiple events within the same preferred term/system organ class.

Program Source: /projects/bms214671/stats/market/mamds002_202309/prog/tables/rt-ae-epltscpt16-ebr1705.sas

15MAR2024:05:55:59

Protocol: ACE-536-MDS-002

Page 4 of 11

Table 82.4
 Proportion of Subjects with Treatment-Emergent AEs
 Descriptive Summary of Severe (NCI-CTCAE Grade >=3) TEAEs by System Organ Class and Preferred Term
 Subjects with sEPO Level at Baseline <200 U/L - New Cutoff
 Safety Population

System Organ Class Preferred Term	Luspatercept N = 145 n (%)	Epoetin Alfa N = 143 n (%)
Tricuspid valve incompetence	0	1 (0.7)
Ventricular fibrillation	0	1 (0.7)
Ventricular tachycardia	0	1 (0.7)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	15 (10.3)	7 (4.9)
Dyspnoea	7 (4.8)	2 (1.4)
Epistaxis	3 (2.1)	0
Pleural effusion	2 (1.4)	1 (0.7)
Acute respiratory failure	0	1 (0.7)
Aspiration	0	1 (0.7)
Dyspnoea exertional	1 (0.7)	0
Hypoxia	0	1 (0.7)
Pneumonitis	1 (0.7)	0
Pneumothorax	1 (0.7)	0
Pulmonary embolism	1 (0.7)	0
Pulmonary mass	0	1 (0.7)
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	14 (9.7)	13 (9.1)
Myelodysplastic syndrome	3 (2.1)	6 (4.2)
Transformation to acute myeloid leukaemia	2 (1.4)	1 (0.7)
Acute myeloid leukaemia	1 (0.7)	1 (0.7)
Adenocarcinoma	0	1 (0.7)
B-cell lymphoma	1 (0.7)	0
Basal cell carcinoma	0	1 (0.7)
Cervix carcinoma	1 (0.7)	0

Cut-off date: 22-Sep-2023

Treatment-emergent AEs include events that started on or after the first dose of IP until 42 days after the last dose of IP, as well as those SAEs made known to the investigator at any time thereafter that are suspected of being related to IP. Coded using the MedDRA version 26.0. The SOCs (and the PTs within the SOCs) are listed in descending order of their frequency in either the Luspatercept or the Epoetin alfa arm, whichever frequency is higher for the respective SOC or PT. A subject is counted only once for multiple events within the same preferred term/system organ class.

Program Source: /projects/bms214671/stats/market/mamds002_202309/prog/tables/rt-ae-epltscpt16-ebr1705.sas

15MAR2024:05:55:59

Protocol: ACE-536-MDS-002

Page 5 of 11

Table 82.4
 Proportion of Subjects with Treatment-Emergent AEs
 Descriptive Summary of Severe (NCI-CTCAE Grade >=3) TEAEs by System Organ Class and Preferred Term
 Subjects with sEPO Level at Baseline <200 U/L - New Cutoff
 Safety Population

System Organ Class Preferred Term	Luspatercept N = 145 n (%)	Epoetin Alfa N = 143 n (%)
Cholangiocarcinoma	0	1 (0.7)
Chronic myelomonocytic leukaemia	1 (0.7)	0
Ductal adenocarcinoma of pancreas	0	1 (0.7)
Malignant fibrous histiocytoma	0	1 (0.7)
Metastases to liver	1 (0.7)	0
Neoplasm	1 (0.7)	0
Paraganglion neoplasm benign	1 (0.7)	0
Paraneoplastic syndrome	0	1 (0.7)
Prostate cancer	1 (0.7)	0
Rectal cancer metastatic	1 (0.7)	0
Small intestine neuroendocrine tumour	1 (0.7)	0
Squamous cell carcinoma of the oral cavity	1 (0.7)	0
Tonsil cancer	1 (0.7)	0
Transitional cell carcinoma	1 (0.7)	0
Nervous system disorders	14 (9.7)	7 (4.9)
Syncope	9 (6.2)	2 (1.4)
Altered state of consciousness	0	1 (0.7)
Cerebrovascular accident	1 (0.7)	0
Dizziness	1 (0.7)	0
Headache	1 (0.7)	1 (0.7)
Hydrocephalus	0	1 (0.7)
Ischaemic stroke	1 (0.7)	0
Meningorrhagia	0	1 (0.7)
Myasthenia gravis	1 (0.7)	0

Cut-off date: 22-Sep-2023

Treatment-emergent AEs include events that started on or after the first dose of IP until 42 days after the last dose of IP, as well as those SAEs made known to the investigator at any time thereafter that are suspected of being related to IP. Coded using the MedDRA version 26.0. The SOCs (and the PTs within the SOCs) are listed in descending order of their frequency in either the Luspatercept or the Epoetin alfa arm, whichever frequency is higher for the respective SOC or PT. A subject is counted only once for multiple events within the same preferred term/system organ class.

Program Source: /projects/bms214671/stats/market/mamds002_202309/prog/tables/rt-ae-epltscpt16-ebr1705.sas

15MAR2024:05:55:59

Protocol: ACE-536-MDS-002

Page 6 of 11

Table 82.4
 Proportion of Subjects with Treatment-Emergent AEs
 Descriptive Summary of Severe (NCI-CTCAE Grade >=3) TEAEs by System Organ Class and Preferred Term
 Subjects with sEPO Level at Baseline <200 U/L - New Cutoff
 Safety Population

System Organ Class Preferred Term	Luspatercept N = 145 n (%)	Epoetin Alfa N = 143 n (%)
Occipital neuralgia	1 (0.7)	0
Parkinsonism	0	1 (0.7)
Presyncope	1 (0.7)	0
Pseudoradicular syndrome	1 (0.7)	0
Sciatica	1 (0.7)	0
Status epilepticus	1 (0.7)	0
Metabolism and nutrition disorders	13 (9.0)	11 (7.7)
Dehydration	4 (2.8)	0
Iron overload	1 (0.7)	3 (2.1)
Hypokalaemia	0	2 (1.4)
Decreased appetite	1 (0.7)	1 (0.7)
Diabetes mellitus	1 (0.7)	1 (0.7)
Gout	1 (0.7)	0
Hyperkalaemia	1 (0.7)	1 (0.7)
Hyperuricaemia	1 (0.7)	0
Hyponatraemia	1 (0.7)	1 (0.7)
Malnutrition	1 (0.7)	1 (0.7)
Type 2 diabetes mellitus	1 (0.7)	1 (0.7)
Vitamin D deficiency	1 (0.7)	0
General disorders and administration site conditions	11 (7.6)	4 (2.8)
Death	4 (2.8)	0
General physical health deterioration	3 (2.1)	0
Pyrexia	2 (1.4)	1 (0.7)

Cut-off date: 22-Sep-2023

Treatment-emergent AEs include events that started on or after the first dose of IP until 42 days after the last dose of IP, as well as those SAEs made known to the investigator at any time thereafter that are suspected of being related to IP. Coded using the MedDRA version 26.0. The SOCs (and the PTs within the SOCs) are listed in descending order of their frequency in either the Luspatercept or the Epoetin alfa arm, whichever frequency is higher for the respective SOC or PT. A subject is counted only once for multiple events within the same preferred term/system organ class.

Program Source: /projects/bms214671/stats/market/mamds002_202309/prog/tables/rt-ae-epltscpt16-ebr1705.sas

15MAR2024:05:55:59

Protocol: ACE-536-MDS-002

Page 7 of 11

Table 82.4
 Proportion of Subjects with Treatment-Emergent AEs
 Descriptive Summary of Severe (NCI-CTCAE Grade >=3) TEAEs by System Organ Class and Preferred Term
 Subjects with sEPO Level at Baseline <200 U/L - New Cutoff
 Safety Population

System Organ Class Preferred Term	Luspatercept N = 145 n (%)	Epoetin Alfa N = 143 n (%)
Asthenia	0	1 (0.7)
Chest pain	0	1 (0.7)
Fatigue	0	1 (0.7)
Influenza like illness	1 (0.7)	0
Malaise	0	1 (0.7)
Multiple organ dysfunction syndrome	1 (0.7)	0
Non-cardiac chest pain	1 (0.7)	0
Injury, poisoning and procedural complications	11 (7.6)	10 (7.0)
Fall	5 (3.4)	1 (0.7)
Pelvic fracture	4 (2.8)	0
Spinal fracture	2 (1.4)	4 (2.8)
Rib fracture	2 (1.4)	0
Subdural haematoma	2 (1.4)	1 (0.7)
Acetabulum fracture	0	1 (0.7)
Clavicle fracture	1 (0.7)	0
Femoral neck fracture	1 (0.7)	0
Femur fracture	1 (0.7)	0
Hand fracture	0	1 (0.7)
Head injury	1 (0.7)	0
Hip fracture	1 (0.7)	1 (0.7)
Spinal compression fracture	1 (0.7)	0
Thoracic vertebral fracture	0	1 (0.7)
Upper limb fracture	0	1 (0.7)

Cut-off date: 22-Sep-2023

Treatment-emergent AEs include events that started on or after the first dose of IP until 42 days after the last dose of IP, as well as those SAEs made known to the investigator at any time thereafter that are suspected of being related to IP.

Coded using the MedDRA version 26.0. The SOCs (and the PTs within the SOCs) are listed in descending order of their frequency in either the Luspatercept or the Epoetin alfa arm, whichever frequency is higher for the respective SOC or PT.

A subject is counted only once for multiple events within the same preferred term/system organ class.

Program Source: /projects/bms214671/stats/market/mamds002_202309/prog/tables/rt-ae-epltscpt16-ebr1705.sas

15MAR2024:05:55:59

Protocol: ACE-536-MDS-002

Page 8 of 11

Table 82.4
 Proportion of Subjects with Treatment-Emergent AEs
 Descriptive Summary of Severe (NCI-CTCAE Grade ≥ 3) TEAEs by System Organ Class and Preferred Term
 Subjects with sEPO Level at Baseline < 200 U/L - New Cutoff
 Safety Population

System Organ Class Preferred Term	Luspatercept N = 145 n (%)	Epoetin Alfa N = 143 n (%)
Gastrointestinal disorders	10 (6.9)	5 (3.5)
Diarrhoea	5 (3.4)	1 (0.7)
Small intestinal obstruction	2 (1.4)	0
Abdominal pain	1 (0.7)	0
Dysphagia	1 (0.7)	0
Gastric haemorrhage	0	1 (0.7)
Gastrointestinal angiectasia	1 (0.7)	0
Gastrointestinal haemorrhage	1 (0.7)	0
Inguinal hernia	0	1 (0.7)
Intestinal haemorrhage	1 (0.7)	0
Oesophagitis	0	1 (0.7)
Umbilical hernia	0	1 (0.7)
Psychiatric disorders	6 (4.1)	7 (4.9)
Anxiety	2 (1.4)	1 (0.7)
Confusional state	2 (1.4)	1 (0.7)
Delirium	1 (0.7)	2 (1.4)
Insomnia	1 (0.7)	2 (1.4)
Hallucination, visual	0	1 (0.7)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	7 (4.8)	5 (3.5)
Back pain	2 (1.4)	3 (2.1)
Muscular weakness	2 (1.4)	0
Chondrocalcinosis	1 (0.7)	0
Joint instability	1 (0.7)	0

Cut-off date: 22-Sep-2023

Treatment-emergent AEs include events that started on or after the first dose of IP until 42 days after the last dose of IP, as well as those SAEs made known to the investigator at any time thereafter that are suspected of being related to IP. Coded using the MedDRA version 26.0. The SOCs (and the PTs within the SOCs) are listed in descending order of their frequency in either the Luspatercept or the Epoetin alfa arm, whichever frequency is higher for the respective SOC or PT. A subject is counted only once for multiple events within the same preferred term/system organ class.

Program Source: /projects/bms214671/stats/market/mamds002_202309/prog/tables/rt-ae-epltscpt16-ebr1705.sas

15MAR2024:05:55:59

Protocol: ACE-536-MDS-002

Page 9 of 11

Table 82.4
 Proportion of Subjects with Treatment-Emergent AEs
 Descriptive Summary of Severe (NCI-CTCAE Grade >=3) TEAEs by System Organ Class and Preferred Term
 Subjects with sEPO Level at Baseline <200 U/L - New Cutoff
 Safety Population

System Organ Class Preferred Term	Luspatercept N = 145 n (%)	Epoetin Alfa N = 143 n (%)
Myositis	1 (0.7)	0
Osteoarthritis	1 (0.7)	0
Sacral pain	0	1 (0.7)
Sarcopenia	0	1 (0.7)
Spinal pain	0	1 (0.7)
Investigations	6 (4.1)	5 (3.5)
Blood bilirubin increased	2 (1.4)	0
Gamma-glutamyltransferase increased	2 (1.4)	2 (1.4)
Alanine aminotransferase increased	1 (0.7)	1 (0.7)
Aspartate aminotransferase increased	1 (0.7)	1 (0.7)
Glomerular filtration rate decreased	1 (0.7)	0
International normalised ratio increased	1 (0.7)	0
Neutrophil count decreased	0	1 (0.7)
Weight decreased	1 (0.7)	1 (0.7)
Renal and urinary disorders	6 (4.1)	3 (2.1)
Acute kidney injury	2 (1.4)	1 (0.7)
Chronic kidney disease	2 (1.4)	2 (1.4)
Hypertensive nephropathy	1 (0.7)	0
Nephrolithiasis	1 (0.7)	0
Proteinuria	1 (0.7)	0
Renal failure	0	1 (0.7)
Hepatobiliary disorders	5 (3.4)	5 (3.5)

Cut-off date: 22-Sep-2023

Treatment-emergent AEs include events that started on or after the first dose of IP until 42 days after the last dose of IP, as well as those SAEs made known to the investigator at any time thereafter that are suspected of being related to IP.

Coded using the MedDRA version 26.0. The SOCs (and the PTs within the SOCs) are listed in descending order of their frequency in either the Luspatercept or the Epoetin alfa arm, whichever frequency is higher for the respective SOC or PT.

A subject is counted only once for multiple events within the same preferred term/system organ class.

Program Source: /projects/bms214671/stats/market/mamds002_202309/prog/tables/rt-ae-epltscpt16-ebr1705.sas

15MAR2024:05:55:59

Protocol: ACE-536-MDS-002

Page 10 of 11

Table 82.4
 Proportion of Subjects with Treatment-Emergent AEs
 Descriptive Summary of Severe (NCI-CTCAE Grade ≥ 3) TEAEs by System Organ Class and Preferred Term
 Subjects with sEPO Level at Baseline < 200 U/L - New Cutoff
 Safety Population

System Organ Class Preferred Term	Luspatercept N = 145 n (%)	Epoetin Alfa N = 143 n (%)
Cholelithiasis	1 (0.7)	2 (1.4)
Bile duct stenosis	0	1 (0.7)
Bile duct stone	1 (0.7)	0
Cholangitis	1 (0.7)	0
Cholecystitis	1 (0.7)	0
Cholecystitis acute	0	1 (0.7)
Hepatic function abnormal	0	1 (0.7)
Hepatic pain	1 (0.7)	0
Hepatitis	0	1 (0.7)
Ear and labyrinth disorders	1 (0.7)	2 (1.4)
Deafness	0	1 (0.7)
Hypoacusis	1 (0.7)	1 (0.7)
Eye disorders	2 (1.4)	1 (0.7)
Cataract	0	1 (0.7)
Eyelid ptosis	1 (0.7)	0
Macular hole	1 (0.7)	0
Immune system disorders	0	2 (1.4)
Anaphylactic reaction	0	1 (0.7)
Drug hypersensitivity	0	1 (0.7)
Skin and subcutaneous tissue disorders	0	2 (1.4)
Rash	0	1 (0.7)

Cut-off date: 22-Sep-2023

Treatment-emergent AEs include events that started on or after the first dose of IP until 42 days after the last dose of IP, as well as those SAEs made known to the investigator at any time thereafter that are suspected of being related to IP. Coded using the MedDRA version 26.0. The SOCs (and the PTs within the SOCs) are listed in descending order of their frequency in either the Luspatercept or the Epoetin alfa arm, whichever frequency is higher for the respective SOC or PT. A subject is counted only once for multiple events within the same preferred term/system organ class.

Program Source: /projects/bms214671/stats/market/mamds002_202309/prog/tables/rt-ae-epltscpt16-ebr1705.sas

15MAR2024:05:55:59

Protocol: ACE-536-MDS-002

Page 11 of 11

Table 82.4
 Proportion of Subjects with Treatment-Emergent AEs
 Descriptive Summary of Severe (NCI-CTCAE Grade ≥ 3) TEAEs by System Organ Class and Preferred Term
 Subjects with sEPO Level at Baseline < 200 U/L - New Cutoff
 Safety Population

System Organ Class Preferred Term	Luspatercept N = 145 n (%)	Epoetin Alfa N = 143 n (%)
Rash maculo-papular	0	1 (0.7)
Reproductive system and breast disorders Benign prostatic hyperplasia	0 0	1 (0.7) 1 (0.7)
Surgical and medical procedures Prostatectomy	1 (0.7) 1 (0.7)	0 0

Cut-off date: 22-Sep-2023

Treatment-emergent AEs include events that started on or after the first dose of IP until 42 days after the last dose of IP, as well as those SAEs made known to the investigator at any time thereafter that are suspected of being related to IP. Coded using the MedDRA version 26.0. The SOCs (and the PTs within the SOCs) are listed in descending order of their frequency in either the Luspatercept or the Epoetin alfa arm, whichever frequency is higher for the respective SOC or PT. A subject is counted only once for multiple events within the same preferred term/system organ class.

Program Source: /projects/bms214671/stats/market/mamds002_202309/prog/tables/rt-ae-epltscpt16-ebr1705.sas

15MAR2024:05:55:59

Protocol: ACE-536-MDS-002

Page 1 of 9

Table 82.6
 Proportion of Subjects with Treatment-Emergent AEs
 Descriptive Summary of Serious TEAEs by System Organ Class and Preferred Term
 Subjects with sEPO Level at Baseline <200 U/L - New Cutoff
 Safety Population

System Organ Class Preferred Term	Luspatercept N = 145 n (%)	Epoetin Alfa N = 143 n (%)
SUBJECTS WITH AT LEAST ONE SERIOUS TEAEs	73 (50.3)	67 (46.9)
Infections and infestations	26 (17.9)	37 (25.9)
Pneumonia	8 (5.5)	12 (8.4)
COVID-19	6 (4.1)	10 (7.0)
COVID-19 pneumonia	4 (2.8)	6 (4.2)
Cellulitis	3 (2.1)	1 (0.7)
Sepsis	2 (1.4)	2 (1.4)
Urinary tract infection	2 (1.4)	2 (1.4)
Abscess	1 (0.7)	0
Brain abscess	0	1 (0.7)
Chronic hepatitis C	0	1 (0.7)
Coronavirus pneumonia	1 (0.7)	0
Diverticulitis	1 (0.7)	0
Erysipelas	1 (0.7)	0
Gastroenteritis salmonella	0	1 (0.7)
Infected skin ulcer	0	1 (0.7)
Infection	0	1 (0.7)
Klebsiella bacteraemia	0	1 (0.7)
Oral herpes	0	1 (0.7)
Oropharyngeal candidiasis	0	1 (0.7)
Pneumonia aspiration	1 (0.7)	0
Pneumonia klebsiella	0	1 (0.7)
Pulmonary sepsis	1 (0.7)	0
Respiratory tract infection	1 (0.7)	1 (0.7)

Cut-off date: 22-Sep-2023

Treatment-emergent AEs include events that started on or after the first dose of IP until 42 days after the last dose of IP, as well as those SAEs made known to the investigator at any time thereafter that are suspected of being related to IP.

Coded using the MedDRA version 26.0. The SOCs (and the PTs within the SOCs) are listed in descending order of their frequency in either the Luspatercept or the Epoetin alfa arm, whichever frequency is higher for the respective SOC or PT.

A subject is counted only once for multiple events within the same preferred term/system organ class.

Program Source: /projects/bms214671/stats/market/mamds002_202309/prog/tables/rt-ae-epltscpt16-ebr1705.sas

15MAR2024:05:56:01

Protocol: ACE-536-MDS-002

Page 2 of 9

Table 82.6
 Proportion of Subjects with Treatment-Emergent AEs
 Descriptive Summary of Serious TEAEs by System Organ Class and Preferred Term
 Subjects with sEPO Level at Baseline <200 U/L - New Cutoff
 Safety Population

System Organ Class Preferred Term	Luspatercept N = 145 n (%)	Epoetin Alfa N = 143 n (%)
Septic shock	0	1 (0.7)
Suspected COVID-19	1 (0.7)	0
Tracheobronchitis	1 (0.7)	0
Upper respiratory tract infection	1 (0.7)	0
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	16 (11.0)	15 (10.5)
Myelodysplastic syndrome	3 (2.1)	6 (4.2)
Squamous cell carcinoma of skin	2 (1.4)	3 (2.1)
Transformation to acute myeloid leukaemia	2 (1.4)	1 (0.7)
Acute myeloid leukaemia	1 (0.7)	1 (0.7)
Adenocarcinoma	0	1 (0.7)
B-cell lymphoma	1 (0.7)	0
Basal cell carcinoma	1 (0.7)	1 (0.7)
Cervix carcinoma	1 (0.7)	0
Cholangiocarcinoma	0	1 (0.7)
Chronic myelomonocytic leukaemia	1 (0.7)	0
Colorectal adenoma	0	1 (0.7)
Ductal adenocarcinoma of pancreas	0	1 (0.7)
Laryngeal squamous cell carcinoma	0	1 (0.7)
Malignant fibrous histiocytoma	0	1 (0.7)
Metastases to liver	1 (0.7)	0
Neoplasm	1 (0.7)	0
Neuroendocrine tumour	0	1 (0.7)
Paraganglion neoplasm benign	1 (0.7)	0
Prostate cancer	1 (0.7)	0

Cut-off date: 22-Sep-2023

Treatment-emergent AEs include events that started on or after the first dose of IP until 42 days after the last dose of IP, as well as those SAEs made known to the investigator at any time thereafter that are suspected of being related to IP. Coded using the MedDRA version 26.0. The SOCs (and the PTs within the SOCs) are listed in descending order of their frequency in either the Luspatercept or the Epoetin alfa arm, whichever frequency is higher for the respective SOC or PT. A subject is counted only once for multiple events within the same preferred term/system organ class.

Program Source: /projects/bms214671/stats/market/mamds002_202309/prog/tables/rt-ae-epltscpt16-ebr1705.sas

15MAR2024:05:56:01

Protocol: ACE-536-MDS-002

Page 3 of 9

Table 82.6
 Proportion of Subjects with Treatment-Emergent AEs
 Descriptive Summary of Serious TEAEs by System Organ Class and Preferred Term
 Subjects with sEPO Level at Baseline <200 U/L - New Cutoff
 Safety Population

System Organ Class Preferred Term	Luspatercept N = 145 n (%)	Epoetin Alfa N = 143 n (%)
Rectal cancer metastatic	1 (0.7)	0
Small intestine neuroendocrine tumour	1 (0.7)	0
Squamous cell carcinoma	0	1 (0.7)
Squamous cell carcinoma of the oral cavity	1 (0.7)	0
Tonsil cancer	1 (0.7)	0
Transitional cell carcinoma	1 (0.7)	0
Cardiac disorders	13 (9.0)	7 (4.9)
Atrial fibrillation	3 (2.1)	0
Cardiac failure	2 (1.4)	0
Myocardial infarction	2 (1.4)	1 (0.7)
Acute coronary syndrome	0	1 (0.7)
Acute left ventricular failure	1 (0.7)	0
Acute myocardial infarction	1 (0.7)	0
Angina pectoris	1 (0.7)	0
Atrial flutter	1 (0.7)	0
Bradycardia	1 (0.7)	0
Bundle branch block left	1 (0.7)	0
Cardiac arrest	0	1 (0.7)
Cardiac failure chronic	1 (0.7)	0
Cardiac failure congestive	1 (0.7)	1 (0.7)
Cardiogenic shock	0	1 (0.7)
Coronary artery insufficiency	1 (0.7)	1 (0.7)
Mitral valve incompetence	0	1 (0.7)
Pericardial effusion	0	1 (0.7)

Cut-off date: 22-Sep-2023

Treatment-emergent AEs include events that started on or after the first dose of IP until 42 days after the last dose of IP, as well as those SAEs made known to the investigator at any time thereafter that are suspected of being related to IP.

Coded using the MedDRA version 26.0. The SOCs (and the PTs within the SOCs) are listed in descending order of their frequency in either the Luspatercept or the Epoetin alfa arm, whichever frequency is higher for the respective SOC or PT.

A subject is counted only once for multiple events within the same preferred term/system organ class.

Program Source: /projects/bms214671/stats/market/mamds002_202309/prog/tables/rt-ae-epltscpt16-ebr1705.sas

15MAR2024:05:56:01

Protocol: ACE-536-MDS-002

Page 4 of 9

Table 82.6
 Proportion of Subjects with Treatment-Emergent AEs
 Descriptive Summary of Serious TEAEs by System Organ Class and Preferred Term
 Subjects with sEPO Level at Baseline <200 U/L - New Cutoff
 Safety Population

System Organ Class Preferred Term	Luspatercept N = 145 n (%)	Epoetin Alfa N = 143 n (%)
Tachycardia	1 (0.7)	0
Tricuspid valve incompetence	0	1 (0.7)
Ventricular fibrillation	0	1 (0.7)
Ventricular tachycardia	0	1 (0.7)
Injury, poisoning and procedural complications	12 (8.3)	11 (7.7)
Pelvic fracture	4 (2.8)	0
Fall	3 (2.1)	2 (1.4)
Spinal fracture	2 (1.4)	3 (2.1)
Hip fracture	1 (0.7)	2 (1.4)
Rib fracture	2 (1.4)	0
Subdural haematoma	2 (1.4)	1 (0.7)
Acetabulum fracture	0	1 (0.7)
Clavicle fracture	1 (0.7)	0
Femoral neck fracture	1 (0.7)	0
Femur fracture	1 (0.7)	1 (0.7)
Hand fracture	0	1 (0.7)
Head injury	1 (0.7)	0
Ligament sprain	1 (0.7)	0
Spinal compression fracture	1 (0.7)	0
Thoracic vertebral fracture	0	1 (0.7)
General disorders and administration site conditions	11 (7.6)	4 (2.8)
Death	4 (2.8)	0
General physical health deterioration	3 (2.1)	1 (0.7)

Cut-off date: 22-Sep-2023

Treatment-emergent AEs include events that started on or after the first dose of IP until 42 days after the last dose of IP, as well as those SAEs made known to the investigator at any time thereafter that are suspected of being related to IP. Coded using the MedDRA version 26.0. The SOCs (and the PTs within the SOCs) are listed in descending order of their frequency in either the Luspatercept or the Epoetin alfa arm, whichever frequency is higher for the respective SOC or PT. A subject is counted only once for multiple events within the same preferred term/system organ class.

Program Source: /projects/bms214671/stats/market/mamds002_202309/prog/tables/rt-ae-epltscpt16-ebr1705.sas

15MAR2024:05:56:01

Protocol: ACE-536-MDS-002

Page 5 of 9

Table 82.6
 Proportion of Subjects with Treatment-Emergent AEs
 Descriptive Summary of Serious TEAEs by System Organ Class and Preferred Term
 Subjects with sEPO Level at Baseline <200 U/L - New Cutoff
 Safety Population

System Organ Class Preferred Term	Luspatercept N = 145 n (%)	Epoetin Alfa N = 143 n (%)
Pyrexia	3 (2.1)	3 (2.1)
Asthenia	0	1 (0.7)
Chest pain	0	1 (0.7)
Influenza like illness	1 (0.7)	0
Malaise	0	1 (0.7)
Multiple organ dysfunction syndrome	1 (0.7)	0
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	5 (3.4)	7 (4.9)
Dyspnoea	3 (2.1)	1 (0.7)
Acute respiratory failure	0	1 (0.7)
Aspiration	0	1 (0.7)
Epistaxis	1 (0.7)	0
Hypersensitivity pneumonitis	0	1 (0.7)
Pleural effusion	0	1 (0.7)
Pneumonitis	1 (0.7)	1 (0.7)
Pulmonary mass	0	1 (0.7)
Gastrointestinal disorders	7 (4.8)	4 (2.8)
Diarrhoea	3 (2.1)	0
Small intestinal obstruction	2 (1.4)	0
Gastric haemorrhage	0	1 (0.7)
Gastrointestinal haemorrhage	1 (0.7)	0
Inguinal hernia	0	1 (0.7)
Intestinal haemorrhage	1 (0.7)	0
Nausea	1 (0.7)	0

Cut-off date: 22-Sep-2023

Treatment-emergent AEs include events that started on or after the first dose of IP until 42 days after the last dose of IP, as well as those SAEs made known to the investigator at any time thereafter that are suspected of being related to IP. Coded using the MedDRA version 26.0. The SOCs (and the PTs within the SOCs) are listed in descending order of their frequency in either the Luspatercept or the Epoetin alfa arm, whichever frequency is higher for the respective SOC or PT. A subject is counted only once for multiple events within the same preferred term/system organ class.

Program Source: /projects/bms214671/stats/market/mamds002_202309/prog/tables/rt-ae-epltscpt16-ebr1705.sas

15MAR2024:05:56:01

Protocol: ACE-536-MDS-002

Page 6 of 9

Table 82.6
 Proportion of Subjects with Treatment-Emergent AEs
 Descriptive Summary of Serious TEAEs by System Organ Class and Preferred Term
 Subjects with sEPO Level at Baseline <200 U/L - New Cutoff
 Safety Population

System Organ Class Preferred Term	Luspatercept N = 145 n (%)	Epoetin Alfa N = 143 n (%)
Oesophagitis	0	1 (0.7)
Umbilical hernia	0	1 (0.7)
Vomiting	1 (0.7)	0
Metabolism and nutrition disorders	7 (4.8)	3 (2.1)
Dehydration	3 (2.1)	0
Decreased appetite	2 (1.4)	0
Diabetes mellitus	1 (0.7)	1 (0.7)
Hyponatraemia	0	1 (0.7)
Malnutrition	0	1 (0.7)
Type 2 diabetes mellitus	1 (0.7)	0
Blood and lymphatic system disorders	3 (2.1)	5 (3.5)
Anaemia	2 (1.4)	3 (2.1)
Autoimmune haemolytic anaemia	0	1 (0.7)
Leukocytosis	1 (0.7)	0
Neutropenia	0	1 (0.7)
Hepatobiliary disorders	5 (3.4)	5 (3.5)
Cholelithiasis	1 (0.7)	2 (1.4)
Bile duct stenosis	0	1 (0.7)
Bile duct stone	1 (0.7)	0
Cholangitis	1 (0.7)	0
Cholecystitis	1 (0.7)	0
Cholecystitis acute	0	1 (0.7)

Cut-off date: 22-Sep-2023

Treatment-emergent AEs include events that started on or after the first dose of IP until 42 days after the last dose of IP, as well as those SAEs made known to the investigator at any time thereafter that are suspected of being related to IP. Coded using the MedDRA version 26.0. The SOCs (and the PTs within the SOCs) are listed in descending order of their frequency in either the Luspatercept or the Epoetin alfa arm, whichever frequency is higher for the respective SOC or PT. A subject is counted only once for multiple events within the same preferred term/system organ class.

Program Source: /projects/bms214671/stats/market/mamds002_202309/prog/tables/rt-ae-epltscpt16-ebr1705.sas

15MAR2024:05:56:01

Protocol: ACE-536-MDS-002

Page 7 of 9

Table 82.6
 Proportion of Subjects with Treatment-Emergent AEs
 Descriptive Summary of Serious TEAEs by System Organ Class and Preferred Term
 Subjects with sEPO Level at Baseline <200 U/L - New Cutoff
 Safety Population

System Organ Class Preferred Term	Luspatercept N = 145 n (%)	Epoetin Alfa N = 143 n (%)
Hepatic function abnormal	0	1 (0.7)
Hepatic pain	1 (0.7)	0
Hepatitis	0	1 (0.7)
Vascular disorders	5 (3.4)	1 (0.7)
Hypotension	2 (1.4)	0
Deep vein thrombosis	1 (0.7)	0
Haematoma	1 (0.7)	1 (0.7)
Orthostatic hypotension	1 (0.7)	0
Peripheral ischaemia	1 (0.7)	0
Musculoskeletal and connective tissue disorders	4 (2.8)	2 (1.4)
Back pain	1 (0.7)	0
Chondrocalcinosis	1 (0.7)	0
Muscular weakness	1 (0.7)	0
Myositis	1 (0.7)	0
Osteoarthritis	1 (0.7)	1 (0.7)
Sacral pain	0	1 (0.7)
Nervous system disorders	3 (2.1)	4 (2.8)
Altered state of consciousness	0	1 (0.7)
Cerebrovascular accident	1 (0.7)	0
Dizziness	0	1 (0.7)
Hydrocephalus	0	1 (0.7)
Ischaemic stroke	1 (0.7)	0

Cut-off date: 22-Sep-2023

Treatment-emergent AEs include events that started on or after the first dose of IP until 42 days after the last dose of IP, as well as those SAEs made known to the investigator at any time thereafter that are suspected of being related to IP.

Coded using the MedDRA version 26.0. The SOCs (and the PTs within the SOCs) are listed in descending order of their frequency in either the Luspatercept or the Epoetin alfa arm, whichever frequency is higher for the respective SOC or PT.

A subject is counted only once for multiple events within the same preferred term/system organ class.

Program Source: /projects/bms214671/stats/market/mamds002_202309/prog/tables/rt-ae-epltscpt16-ebr1705.sas

15MAR2024:05:56:01

Protocol: ACE-536-MDS-002

Page 8 of 9

Table 82.6
 Proportion of Subjects with Treatment-Emergent AEs
 Descriptive Summary of Serious TEAEs by System Organ Class and Preferred Term
 Subjects with sEPO Level at Baseline <200 U/L - New Cutoff
 Safety Population

System Organ Class Preferred Term	Luspatercept N = 145 n (%)	Epoetin Alfa N = 143 n (%)
Meningorrhagia	0	1 (0.7)
Myasthenia gravis	1 (0.7)	0
Renal and urinary disorders	3 (2.1)	3 (2.1)
Acute kidney injury	1 (0.7)	1 (0.7)
Chronic kidney disease	1 (0.7)	0
Hypertensive nephropathy	1 (0.7)	0
Proteinuria	1 (0.7)	0
Tubulointerstitial nephritis	0	1 (0.7)
Urinary retention	0	1 (0.7)
Eye disorders	2 (1.4)	1 (0.7)
Cataract	1 (0.7)	0
Macular hole	1 (0.7)	0
Retinal artery occlusion	0	1 (0.7)
Ulcerative keratitis	1 (0.7)	0
Psychiatric disorders	2 (1.4)	2 (1.4)
Confusional state	1 (0.7)	1 (0.7)
Delirium	1 (0.7)	1 (0.7)
Immune system disorders	0	1 (0.7)
Anaphylactic reaction	0	1 (0.7)
Investigations	0	1 (0.7)

Cut-off date: 22-Sep-2023

Treatment-emergent AEs include events that started on or after the first dose of IP until 42 days after the last dose of IP, as well as those SAEs made known to the investigator at any time thereafter that are suspected of being related to IP. Coded using the MedDRA version 26.0. The SOCs (and the PTs within the SOCs) are listed in descending order of their frequency in either the Luspatercept or the Epoetin alfa arm, whichever frequency is higher for the respective SOC or PT. A subject is counted only once for multiple events within the same preferred term/system organ class.

Program Source: /projects/bms214671/stats/market/mamds002_202309/prog/tables/rt-ae-epltscpt16-ebr1705.sas

15MAR2024:05:56:01

Protocol: ACE-536-MDS-002

Page 9 of 9

Table 82.6
 Proportion of Subjects with Treatment-Emergent AEs
 Descriptive Summary of Serious TEAEs by System Organ Class and Preferred Term
 Subjects with sEPO Level at Baseline <200 U/L - New Cutoff
 Safety Population

System Organ Class Preferred Term	Luspatercept N = 145 n (%)	Epoetin Alfa N = 143 n (%)
Alanine aminotransferase increased	0	1 (0.7)
Aspartate aminotransferase increased	0	1 (0.7)
Reproductive system and breast disorders	0	1 (0.7)
Benign prostatic hyperplasia	0	1 (0.7)
Skin and subcutaneous tissue disorders	0	1 (0.7)
Acute febrile neutrophilic dermatosis	0	1 (0.7)
Surgical and medical procedures	1 (0.7)	0
Prostatectomy	1 (0.7)	0

Cut-off date: 22-Sep-2023

Treatment-emergent AEs include events that started on or after the first dose of IP until 42 days after the last dose of IP, as well as those SAEs made known to the investigator at any time thereafter that are suspected of being related to IP. Coded using the MedDRA version 26.0. The SOCs (and the PTs within the SOCs) are listed in descending order of their frequency in either the Luspatercept or the Epoetin alfa arm, whichever frequency is higher for the respective SOC or PT. A subject is counted only once for multiple events within the same preferred term/system organ class.

Program Source: /projects/bms214671/stats/market/mamds002_202309/prog/tables/rt-ae-epltscpt16-ebr1705.sas

15MAR2024:05:56:01

Protocol: ACE-536-MDS-002

Page 1 of 2

Table 83.2
 Proportion of Subjects with Treatment-Emergent AEs
 Descriptive Summary of AEs Leading to Treatment Discontinuation by System Organ Class and Preferred Term
 Subjects with sEPO Level at Baseline <200 U/L - New Cutoff
 Safety Population

System Organ Class Preferred Term	Luspatercept N = 145 n (%)	Epoetin Alfa N = 143 n (%)
SUBJECTS WITH AT LEAST ONE TEAE LEADING TO TREATMENT DISCONTINUATION	16 (11.0)	12 (8.4)
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	7 (4.8)	6 (4.2)
Myelodysplastic syndrome	2 (1.4)	3 (2.1)
Transformation to acute myeloid leukaemia	2 (1.4)	1 (0.7)
Adenocarcinoma	0	1 (0.7)
Chronic myelomonocytic leukaemia	1 (0.7)	0
Ductal adenocarcinoma of pancreas	0	1 (0.7)
Neoplasm	1 (0.7)	0
Tonsil cancer	1 (0.7)	0
Infections and infestations	2 (1.4)	3 (2.1)
Sepsis	1 (0.7)	2 (1.4)
Cellulitis	1 (0.7)	0
Septic shock	0	1 (0.7)
Renal and urinary disorders	2 (1.4)	1 (0.7)
Acute kidney injury	1 (0.7)	1 (0.7)
Hypertensive nephropathy	1 (0.7)	0
Proteinuria	1 (0.7)	0
Cardiac disorders	1 (0.7)	0
Coronary artery insufficiency	1 (0.7)	0
Gastrointestinal disorders	1 (0.7)	0

Cut-off date: 22-Sep-2023

Treatment-emergent AEs include events that started on or after the first dose of IP until 42 days after the last dose of IP, as well as those SAEs made known to the investigator at any time thereafter that are suspected of being related to IP.

Coded using the MedDRA version 26.0. The SOCs (and the PTs within the SOCs) are listed in descending order of their frequency in either the Luspatercept or the Epoetin alfa arm, whichever frequency is higher for the respective SOC or PT.

A subject is counted only once for multiple events within the same preferred term/system organ class.

Program Source: /projects/bms214671/stats/market/mamds002_202309/prog/tables/rt-ae-allsubscptbh16-ebr1705.sas

15MAR2024:05:55:49

Protocol: ACE-536-MDS-002

Page 2 of 2

Table 83.2
 Proportion of Subjects with Treatment-Emergent AEs
 Descriptive Summary of AEs Leading to Treatment Discontinuation by System Organ Class and Preferred Term
 Subjects with sEPO Level at Baseline <200 U/L – New Cutoff
 Safety Population

System Organ Class Preferred Term	Luspatercept N = 145 n (%)	Epoetin Alfa N = 143 n (%)
Small intestinal obstruction	1 (0.7)	0
General disorders and administration site conditions General physical health deterioration	1 (0.7) 1 (0.7)	0 0
Injury, poisoning and procedural complications Femoral neck fracture Spinal fracture	1 (0.7) 1 (0.7) 0	1 (0.7) 0 1 (0.7)
Reproductive system and breast disorders Intermenstrual bleeding	0 0	1 (0.7) 1 (0.7)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders Dyspnoea exertional	1 (0.7) 1 (0.7)	0 0
Vascular disorders Labile hypertension	0 0	1 (0.7) 1 (0.7)

Cut-off date: 22-Sep-2023

Treatment-emergent AEs include events that started on or after the first dose of IP until 42 days after the last dose of IP, as well as those SAEs made known to the investigator at any time thereafter that are suspected of being related to IP. Coded using the MedDRA version 26.0. The SOCs (and the PTs within the SOCs) are listed in descending order of their frequency in either the Luspatercept or the Epoetin alfa arm, whichever frequency is higher for the respective SOC or PT. A subject is counted only once for multiple events within the same preferred term/system organ class.

Program Source: /projects/bms214671/stats/market/mamds002_202309/prog/tables/rt-ae-allsubscptbh16-ebr1705.sas

15MAR2024:05:55:49

Protocol: ACE-536-MDS-002

Page 1 of 2

Table 29.4
 Proportion of Subjects with Treatment-Emergent AEs in Week 1-24
 Events of Interest (EOIs)
 Subjects with sEPO Level at Baseline <200 U/L
 Safety Population

	Luspatercept	Epoetin Alfa	Luspatercept vs. Epoetin Alfa			
	N = 145	N = 143	Risk difference (95% CI) (a)	Odds ratio (95% CI) (a)	Risk ratio (95% CI) (a)	p-value (b)
ASTHENIA	32 (22.1)	26 (18.2)	4.91 (-3.98, 13.79)	1.40 (0.76, 2.56)	1.28 (0.81, 2.02)	0.2826
HYPERTENSION	17 (11.7)	12 (8.4)	3.03 (-3.90, 9.96)	1.40 (0.64, 3.07)	1.35 (0.67, 2.72)	0.3950
THROMBOEMBOLIC EVENTS (TEE)	3 (2.1)	4 (2.8)	-0.63 (-4.20, 2.93)	0.76 (0.17, 3.49)	0.77 (0.18, 3.30)	0.7264
PREMALIGNANT DISORDERS	2 (1.4)	2 (1.4)	0.05 (-2.61, 2.70)	1.04 (0.14, 7.80)	1.04 (0.14, 7.78)	0.9732
MALIGNANCIES	5 (3.4)	7 (4.9)	-1.50 (-6.04, 3.04)	0.67 (0.20, 2.23)	0.70 (0.23, 2.09)	0.5181
EXTRAMEDULLARY HEMOPOIESIS (EMH) MASSES	0 (0.0)	0 (0.0)	N.A. (N.A., N.A.)	N.A. (N.A., N.A.)	N.A. (N.A., N.A.)	N.A.
KIDNEY TOXICITY	9 (6.2)	4 (2.8)	3.55 (-1.15, 8.26)	2.46 (0.71, 8.50)	2.31 (0.73, 7.34)	0.1561

Cut-off date: 31-Mar-2023

EOI categories are based on MedDRA version 25.1 SMQs, sub-SMQs, SOCs, HLTs or list of PTs.

(a) Risk difference, Odds ratio, and Risk ratio estimated using Mantel-Haenszel method stratified by baseline RBC transfusion burden (< 4, >= 4 pRBC units) and RS status (RS+, RS-), excluding one subject due to missing RS status. CIs are based on normal approximation.

(b) p-value for the Risk ratio based on normal approximation.

Program Source: /opt/zfs001/prd/bms214671/stats/market/prog/tables/rt-ae-geleoiv24-ebr1705.sas

16OCT2023:01:14:35

Protocol: ACE-536-MDS-002

Page 2 of 2

Table 29.4
 Proportion of Subjects with Treatment-Emergent AEs in Week 1-24
 Events of Interest (EOIs)
 Subjects with sEPO Level at Baseline <200 U/L
 Safety Population

	Luspatercept	Epoetin Alfa	Luspatercept vs. Epoetin Alfa			
	N = 145	N = 143	Risk difference (95% CI) (a)	Odds ratio (95% CI) (a)	Risk ratio (95% CI) (a)	p-value (b)
LIVER TOXICITY	0 (0.0)	2 (1.4)	-1.33 (-3.22, 0.56)	0.00 (N.A., N.A.)	0.00 (N.A., N.A.)	N.A.
IMMUNOGENICITY INJECTION LOCAL TYPE REACTIONS	2 (1.4)	0 (0.0)	1.35 (-0.53, 3.23)	N.A. (N.A., N.A.)	N.A. (N.A., N.A.)	N.A.
IMMUNOGENICITY HYPERSENSITIVITY TYPE REACTIONS	3 (2.1)	2 (1.4)	0.71 (-2.28, 3.71)	1.54 (0.25, 9.62)	1.54 (0.24, 9.96)	0.6493

Cut-off date: 31-Mar-2023

EOI categories are based on MedDRA version 25.1 SMQs, sub-SMQs, SOCs, HLTs or list of PTs.

(a) Risk difference, Odds ratio, and Risk ratio estimated using Mantel-Haenszel method stratified by baseline RBC transfusion burden (< 4, >= 4 pRBC units) and RS status (RS+, RS-), excluding one subject due to missing RS status. CIs are based on normal approximation.

(b) p-value for the Risk ratio based on normal approximation.

Program Source: /opt/zfs001/prd/bms214671/stats/market/prog/tables/rt-ae-geleoiv24-ebr1705.sas

16OCT2023:01:14:35

Protocol: ACE-536-MDS-002

Page 1 of 2

Table 29.5
 Proportion of Subjects with Treatment-Emergent AEs in Week 1-24
 Severe (NCI-CTCAE Grade ≥ 3) Events of Interest (EOIs)
 Subjects with SEPO Level at Baseline < 200 U/L
 Safety Population

	Luspatercept	Epoetin Alfa	Luspatercept vs. Epoetin Alfa			
	N = 145	N = 143	Risk difference (95% CI) (a)	Odds ratio (95% CI) (a)	Risk ratio (95% CI) (a)	p-value (b)
ASTHENIA	0 (0.0)	2 (1.4)	-1.24 (-3.07, 0.58)	0.00 (N.A., N.A.)	0.00 (N.A., N.A.)	N.A.
HYPERTENSION	13 (9.0)	7 (4.9)	3.85 (-1.99, 9.69)	1.85 (0.71, 4.80)	1.77 (0.73, 4.29)	0.2070
THROMBOEMBOLIC EVENTS (TEE)	1 (0.7)	1 (0.7)	-0.03 (-1.95, 1.89)	0.96 (0.06, 15.61)	0.96 (0.06, 15.01)	0.9755
PREMALIGNANT DISORDERS	1 (0.7)	1 (0.7)	0.00 (-1.90, 1.90)	1.00 (0.06, 16.85)	1.00 (0.07, 15.18)	1.0000
MALIGNANCIES	3 (2.1)	3 (2.1)	-0.08 (-3.39, 3.23)	0.96 (0.19, 4.87)	0.96 (0.20, 4.72)	0.9639
EXTRAMEDULLARY HEMOPOIESIS (EMH) MASSES	0 (0.0)	0 (0.0)	N.A. (N.A., N.A.)	N.A. (N.A., N.A.)	N.A. (N.A., N.A.)	N.A.
KIDNEY TOXICITY	0 (0.0)	0 (0.0)	N.A. (N.A., N.A.)	N.A. (N.A., N.A.)	N.A. (N.A., N.A.)	N.A.

Cut-off date: 31-Mar-2023

EOI categories are based on MedDRA version 25.1 SMQs, sub-SMQs, SOCs, HLTs or list of PTs.

(a) Risk difference, Odds ratio, and Risk ratio estimated using Mantel-Haenszel method stratified by baseline RBC transfusion burden (< 4 , ≥ 4 pRBC units) and RS status (RS+, RS-), excluding one subject due to missing RS status. CIs are based on normal approximation.

(b) p-value for the Risk ratio based on normal approximation.

Program Source: /opt/zfs001/prd/bms214671/stats/market/prog/tables/rt-ae-geleoiv24-ebr1705.sas

16OCT2023:01:14:42

Protocol: ACE-536-MDS-002

Page 2 of 2

Table 29.5
 Proportion of Subjects with Treatment-Emergent AEs in Week 1-24
 Severe (NCI-CTCAE Grade ≥3) Events of Interest (EOIs)
 Subjects with SEPO Level at Baseline <200 U/L
 Safety Population

	Luspatercept	Epoetin Alfa	Luspatercept vs. Epoetin Alfa			p-value (b)
	N = 145	N = 143	Risk difference (95% CI) (a)	Odds ratio (95% CI) (a)	Risk ratio (95% CI) (a)	
LIVER TOXICITY	0 (0.0)	0 (0.0)	N.A. (N.A., N.A.)	N.A. (N.A., N.A.)	N.A. (N.A., N.A.)	N.A.
IMMUNOGENICITY INJECTION LOCAL TYPE REACTIONS	0 (0.0)	0 (0.0)	N.A. (N.A., N.A.)	N.A. (N.A., N.A.)	N.A. (N.A., N.A.)	N.A.
IMMUNOGENICITY HYPERSENSITIVITY TYPE REACTIONS	0 (0.0)	2 (1.4)	-1.32 (-3.20, 0.56)	0.00 (N.A., N.A.)	0.00 (N.A., N.A.)	N.A.

Cut-off date: 31-Mar-2023

EOI categories are based on MedDRA version 25.1 SMQs, sub-SMQs, SOCs, HLTs or list of PTs.

(a) Risk difference, Odds ratio, and Risk ratio estimated using Mantel-Haenszel method stratified by baseline RBC transfusion burden (< 4, ≥ 4 pRBC units) and RS status (RS+, RS-), excluding one subject due to missing RS status. CIs are based on normal approximation.

(b) p-value for the Risk ratio based on normal approximation.

Program Source: /opt/zfs001/prd/bms214671/stats/market/prog/tables/rt-ae-geleoiv24-ebr1705.sas

16OCT2023:01:14:42

Protocol: ACE-536-MDS-002

Page 1 of 2

Table 29.6
 Proportion of Subjects with Treatment-Emergent AEs in Week 1-24
 Serious Events of Interest (EOIs)
 Subjects with sEPO Level at Baseline <200 U/L
 Safety Population

	Luspatercept	Epoetin Alfa	Luspatercept vs. Epoetin Alfa			
	N = 145	N = 143	Risk difference (95% CI) (a)	Odds ratio (95% CI) (a)	Risk ratio (95% CI) (a)	p-value (b)
ASTHENIA	0 (0.0)	1 (0.7)	-0.62 (-1.91, 0.67)	0.00 (N.A., N.A.)	0.00 (N.A., N.A.)	N.A.
HYPERTENSION	1 (0.7)	0 (0.0)	0.68 (-0.66, 2.02)	N.A. (N.A., N.A.)	N.A. (N.A., N.A.)	N.A.
THROMBOEMBOLIC EVENTS (TEE)	1 (0.7)	1 (0.7)	-0.03 (-1.95, 1.89)	0.96 (0.06, 15.61)	0.96 (0.06, 15.01)	0.9755
PREMALIGNANT DISORDERS	1 (0.7)	1 (0.7)	0.00 (-1.90, 1.90)	1.00 (0.06, 16.85)	1.00 (0.07, 15.18)	1.0000
MALIGNANCIES	4 (2.8)	4 (2.8)	-0.11 (-3.92, 3.70)	0.96 (0.24, 3.93)	0.96 (0.25, 3.74)	0.9557
EXTRAMEDULLARY HEMOPOIESIS (EMH) MASSES	0 (0.0)	0 (0.0)	N.A. (N.A., N.A.)	N.A. (N.A., N.A.)	N.A. (N.A., N.A.)	N.A.
KIDNEY TOXICITY	0 (0.0)	1 (0.7)	-0.70 (-2.07, 0.67)	0.00 (N.A., N.A.)	0.00 (N.A., N.A.)	N.A.

Cut-off date: 31-Mar-2023

EOI categories are based on MedDRA version 25.1 SMQs, sub-SMQs, SOCs, HLTs or list of PTs.

(a) Risk difference, Odds ratio, and Risk ratio estimated using Mantel-Haenszel method stratified by baseline RBC transfusion burden (< 4, >= 4 pRBC units) and RS status (RS+, RS-), excluding one subject due to missing RS status. CIs are based on normal approximation.

(b) p-value for the Risk ratio based on normal approximation.

Program Source: /opt/zfs001/prd/bms214671/stats/market/prog/tables/rt-ae-geleoiv24-ebr1705.sas

16OCT2023:01:14:48

Protocol: ACE-536-MDS-002

Page 2 of 2

Table 29.6
 Proportion of Subjects with Treatment-Emergent AEs in Week 1-24
 Serious Events of Interest (EOIs)
 Subjects with sEPO Level at Baseline <200 U/L
 Safety Population

	Luspatercept	Epoetin Alfa	Luspatercept vs. Epoetin Alfa			p-value (b)
	N = 145	N = 143	Risk difference (95% CI) (a)	Odds ratio (95% CI) (a)	Risk ratio (95% CI) (a)	
LIVER TOXICITY	0 (0.0)	1 (0.7)	-0.62 (-1.91, 0.67)	0.00 (N.A., N.A.)	0.00 (N.A., N.A.)	N.A.
IMMUNOGENICITY INJECTION LOCAL TYPE REACTIONS	0 (0.0)	0 (0.0)	N.A. (N.A., N.A.)	N.A. (N.A., N.A.)	N.A. (N.A., N.A.)	N.A.
IMMUNOGENICITY HYPERSENSITIVITY TYPE REACTIONS	0 (0.0)	1 (0.7)	-0.62 (-1.91, 0.67)	0.00 (N.A., N.A.)	0.00 (N.A., N.A.)	N.A.

Cut-off date: 31-Mar-2023

EOI categories are based on MedDRA version 25.1 SMQs, sub-SMQs, SOCs, HLTs or list of PTs.

(a) Risk difference, Odds ratio, and Risk ratio estimated using Mantel-Haenszel method stratified by baseline RBC transfusion burden (< 4, >= 4 pRBC units) and RS status (RS+, RS-), excluding one subject due to missing RS status. CIs are based on normal approximation.

(b) p-value for the Risk ratio based on normal approximation.

Program Source: /opt/zfs001/prd/bms214671/stats/market/prog/tables/rt-ae-geleoiv24-ebr1705.sas

16OCT2023:01:14:48

Protocol: ACE-536-MDS-002

Page 1 of 32

Table 86.3
 Proportion of Subjects with Treatment-Emergent AEs in Week 1-24 - Subgroup Analysis
 Events of Interest (EOIs)
 Subjects with sEPO Level at Baseline <200 U/L
 Safety Population

	Luspatercept N = 145		Epoetin Alfa N = 143		Luspatercept vs. Epoetin Alfa		
	N	Response n (%)	N	Response n (%)	Risk ratio (95% CI) (a)	p-value (b)	Q test (b)
ASTHENIA							
AGE CATEGORIES (YEARS)					0.5496		
<= 64	20	3 (15.0)	18	1 (5.6)	2.70 (0.31, 23.69)	0.3700	
65-74	48	12 (25.0)	48	8 (16.7)	1.50 (0.67, 3.34)	0.3206	
>= 75	77	17 (22.1)	77	17 (22.1)	1.00 (0.55, 1.81)	1.0000	
GENDER							
MALE	84	13 (15.5)	72	11 (15.3)	1.01 (0.48, 2.12)	0.9727	0.4348
FEMALE	61	19 (31.1)	71	15 (21.1)	1.47 (0.82, 2.64)	0.1927	

Cut-off date: 31-Mar-2023

EOI categories are based on MedDRA version 25.1 SMQs, sub-SMQs, SOCs, HLTs or list of PTs.

Treatment-emergent AEs include events that started on or after the first dose of IP until 42 days after the last dose of IP, as well as those SAEs made known to the investigator at any time thereafter that are suspected of being related to IP.

(a) Unadjusted Risk Ratio. CI and p-value are based on normal approximation.

(b) p-value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups calculated using the Cochran's Q test.

Program Source: /projects/bms214671/stats/market/mamds002_202305/prog/tables/rt-ae-gelei-ebr1705.sas

21MAR2024:03:39:46

Protocol: ACE-536-MDS-002

Page 2 of 32

Table 86.3
 Proportion of Subjects with Treatment-Emergent AEs in Week 1-24 - Subgroup Analysis
 Events of Interest (EOIs)
 Subjects with sEPO Level at Baseline <200 U/L
 Safety Population

	Luspatercept N = 145		Epoetin Alfa N = 143		Luspatercept vs. Epoetin Alfa		
	N	Response n (%)	N	Response n (%)	Risk ratio (95% CI) (a)	p-value (b)	Q test (b)
RACE							0.6229
WHITE	114	27 (23.7)	112	22 (19.6)	1.21 (0.73, 1.99)	0.4623	
NON-WHITE	18	2 (11.1)	21	3 (14.3)	0.78 (0.15, 4.15)	0.7687	
BASELINE TRANSFUSION BURDEN							0.9887
< 4 UNITS	98	14 (14.3)	95	11 (11.6)	1.23 (0.59, 2.58)	0.5767	
>= 4 UNITS	47	18 (38.3)	48	15 (31.3)	1.23 (0.70, 2.13)	0.4724	

Cut-off date: 31-Mar-2023

EOI categories are based on MedDRA version 25.1 SMOs, sub-SMOs, SOCs, HLTs or list of PTs.

Treatment-emergent AEs include events that started on or after the first dose of IP until 42 days after the last dose of IP, as well as those SAEs made known to the investigator at any time thereafter that are suspected of being related to IP.

(a) Unadjusted Risk Ratio. CI and p-value are based on normal approximation.

(b) p-value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups calculated using the Cochran's Q test.

Program Source: /projects/bms214671/stats/market/mamds002_202305/prog/tables/rt-ae-geleoi-ebr1705.sas

21MAR2024:03:39:46

Protocol: ACE-536-MDS-002

Page 3 of 32

Table 86.3
 Proportion of Subjects with Treatment-Emergent AEs in Week 1-24 - Subgroup Analysis
 Events of Interest (EOIs)
 Subjects with sEPO Level at Baseline <200 U/L
 Safety Population

	Luspatercept N = 145		Epoetin Alfa N = 143		Luspatercept vs. Epoetin Alfa		
	N	Response n (%)	N	Response n (%)	Risk ratio (95% CI) (a)	p-value (b)	Q test (b)
RING SIDEROBLAST STATUS							0.8482
RS+	106	22 (20.8)	100	17 (17.0)	1.22 (0.69, 2.16)	0.4933	
RS-	39	10 (25.6)	42	8 (19.0)	1.35 (0.59, 3.06)	0.4780	

Cut-off date: 31-Mar-2023

EOI categories are based on MedDRA version 25.1 SMQs, sub-SMQs, SOCs, HLTs or list of PTs.

Treatment-emergent AEs include events that started on or after the first dose of IP until 42 days after the last dose of IP, as well as those SAEs made known to the investigator at any time thereafter that are suspected of being related to IP.

(a) Unadjusted Risk Ratio. CI and p-value are based on normal approximation.

(b) p-value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups calculated using the Cochran's Q test.

Program Source: /projects/bms214671/stats/market/mamds002_202305/prog/tables/rt-ae-gelei-ebr1705.sas

21MAR2024:03:39:46

Protocol: ACE-536-MDS-002

Page 4 of 32

Table 86.3
 Proportion of Subjects with Treatment-Emergent AEs in Week 1-24 - Subgroup Analysis
 Events of Interest (EOIs)
 Subjects with sEPO Level at Baseline <200 U/L
 Safety Population

	Luspatercept N = 145		Epoetin Alfa N = 143		Luspatercept vs. Epoetin Alfa		
	N	Response n (%)	N	Response n (%)	Risk ratio (95% CI) (a)	p-value (b)	Q test (b)
MDS WHO CLASSIFICATION AT BASELINE							0.8979
MDS-MLD	40	9 (22.5)	39	7 (17.9)	1.25 (0.52, 3.03)	0.6162	
MDS-RS-MLD	101	21 (20.8)	90	16 (17.8)	1.17 (0.65, 2.10)	0.5998	

Cut-off date: 31-Mar-2023

EOI categories are based on MedDRA version 25.1 SMQs, sub-SMQs, SOCs, HLTs or list of PTs.

Treatment-emergent AEs include events that started on or after the first dose of IP until 42 days after the last dose of IP, as well as those SAEs made known to the investigator at any time thereafter that are suspected of being related to IP.

(a) Unadjusted Risk Ratio. CI and p-value are based on normal approximation.

(b) p-value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups calculated using the Cochran's Q test.

Program Source: /projects/bms214671/stats/market/mamds002_202305/prog/tables/rt-ae-gelei-ebr1705.sas

21MAR2024:03:39:46

Protocol: ACE-536-MDS-002

Page 5 of 32

Table 86.3
 Proportion of Subjects with Treatment-Emergent AEs in Week 1-24 - Subgroup Analysis
 Events of Interest (EOIs)
 Subjects with sEPO Level at Baseline <200 U/L
 Safety Population

	Luspatercept N = 145		Epoetin Alfa N = 143		Luspatercept vs. Epoetin Alfa		
	N	Response n (%)	N	Response n (%)	Risk ratio (95% CI) (a)	p-value (b)	Q test (b)
TIME SINCE INITIAL DIAGNOSIS AT BASELINE							0.7125
<= 1 YEARS	85	18 (21.2)	99	20 (20.2)	1.05 (0.59, 1.85)	0.8706	
> 1 TO 2 YEARS	17	4 (23.5)	15	3 (20.0)	1.18 (0.31, 4.43)	0.8102	
> 2 TO 5 YEARS	25	8 (32.0)	17	3 (17.6)	1.81 (0.56, 5.87)	0.3209	
> 5 YEARS	18	2 (11.1)	12	0	N.D. (N.D., N.D.)	N.D.	

Cut-off date: 31-Mar-2023

EOI categories are based on MedDRA version 25.1 SMQs, sub-SMQs, SOCs, HLTs or list of PTs.

Treatment-emergent AEs include events that started on or after the first dose of IP until 42 days after the last dose of IP, as well as those SAEs made known to the investigator at any time thereafter that are suspected of being related to IP.

(a) Unadjusted Risk Ratio. CI and p-value are based on normal approximation.

(b) p-value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups calculated using the Cochran's Q test.

Program Source: /projects/bms214671/stats/market/mamds002_202305/prog/tables/rt-ae-geleoi-ebr1705.sas

21MAR2024:03:39:46

Protocol: ACE-536-MDS-002

Page 6 of 32

Table 86.3
 Proportion of Subjects with Treatment-Emergent AEs in Week 1-24 - Subgroup Analysis
 Events of Interest (EOIs)
 Subjects with sEPO Level at Baseline <200 U/L
 Safety Population

	Luspatercept N = 145		Epoetin Alfa N = 143		Luspatercept vs. Epoetin Alfa		
	N	Response n (%)	N	Response n (%)	Risk ratio (95% CI) (a)	p-value (b)	Q test (b)
ECOG PERFORMANCE STATUS AT BASELINE							N.D.
0 OR 1	142	32 (22.5)	129	25 (19.4)	1.16 (0.73, 1.85)	0.5255	
2	3	0	14	1 (7.1)	0.00 (N.D., N.D.)	N.D.	
BASELINE IPSS-R RISK							0.6495
VERY LOW	13	2 (15.4)	15	2 (13.3)	1.15 (0.19, 7.08)	0.8771	
LOW	103	26 (25.2)	106	19 (17.9)	1.41 (0.83, 2.38)	0.2018	
INTERMEDIATE	27	4 (14.8)	20	4 (20.0)	0.74 (0.21, 2.61)	0.6405	

Cut-off date: 31-Mar-2023

EOI categories are based on MedDRA version 25.1 SMOs, sub-SMOs, SOCs, HLTs or list of PTs.

Treatment-emergent AEs include events that started on or after the first dose of IP until 42 days after the last dose of IP, as well as those SAEs made known to the investigator at any time thereafter that are suspected of being related to IP.

(a) Unadjusted Risk Ratio. CI and p-value are based on normal approximation.

(b) p-value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups calculated using the Cochran's Q test.

Program Source: /projects/bms214671/stats/market/mamds002_202305/prog/tables/rt-ae-gelei-ebr1705.sas

21MAR2024:03:39:46

Protocol: ACE-536-MDS-002

Page 7 of 32

Table 86.3
 Proportion of Subjects with Treatment-Emergent AEs in Week 1-24 - Subgroup Analysis
 Events of Interest (EOIs)
 Subjects with sEPO Level at Baseline <200 U/L
 Safety Population

	Luspatercept N = 145		Epoetin Alfa N = 143		Luspatercept vs. Epoetin Alfa		
	N	Response n (%)	N	Response n (%)	Risk ratio (95% CI) (a)	p-value (b)	Q test (b)
SF3B1							0.8000
MUTATED	94	20 (21.3)	79	15 (19.0)	1.12 (0.62, 2.04)	0.7095	
NON-MUTATED	50	12 (24.0)	58	11 (19.0)	1.27 (0.61, 2.61)	0.5247	
BASELINE PLATELETS							0.7716
< 100 10 ⁹ /L	19	4 (21.1)	15	3 (20.0)	1.05 (0.28, 4.00)	0.9400	
100 TO 450 10 ⁹ /L	122	28 (23.0)	119	21 (17.6)	1.30 (0.78, 2.16)	0.3090	
> 450 10 ⁹ /L	4	0	9	2 (22.2)	0.00 (N.D., N.D.)	N.D.	

Cut-off date: 31-Mar-2023

EOI categories are based on MedDRA version 25.1 SMQs, sub-SMQs, SOCs, HLTs or list of PTs.

Treatment-emergent AEs include events that started on or after the first dose of IP until 42 days after the last dose of IP, as well as those SAEs made known to the investigator at any time thereafter that are suspected of being related to IP.

(a) Unadjusted Risk Ratio. CI and p-value are based on normal approximation.

(b) p-value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups calculated using the Cochran's Q test.

Program Source: /projects/bms214671/stats/market/mamds002_202305/prog/tables/rt-ae-gelei-ebr1705.sas

21MAR2024:03:39:46

Protocol: ACE-536-MDS-002

Page 8 of 32

Table 86.3
 Proportion of Subjects with Treatment-Emergent AEs in Week 1-24 - Subgroup Analysis
 Events of Interest (EOIs)
 Subjects with sEPO Level at Baseline <200 U/L
 Safety Population

	Luspatercept N = 145		Epoetin Alfa N = 143		Luspatercept vs. Epoetin Alfa		
	N	Response n (%)	N	Response n (%)	Risk ratio (95% CI) (a)	p-value (b)	Q test (b)
REGION							0.7263
NORTH AMERICA	8	3 (37.5)	8	3 (37.5)	1.00 (0.28, 3.54)	1.0000	
EUROPE	90	19 (21.1)	88	17 (19.3)	1.09 (0.61, 1.96)	0.7661	
ASIA	15	2 (13.3)	20	3 (15.0)	0.89 (0.17, 4.67)	0.8893	
REST OF WORLD	32	8 (25.0)	27	3 (11.1)	2.25 (0.66, 7.65)	0.1941	

Cut-off date: 31-Mar-2023

EOI categories are based on MedDRA version 25.1 SMQs, sub-SMQs, SOCs, HLTs or list of PTs.

Treatment-emergent AEs include events that started on or after the first dose of IP until 42 days after the last dose of IP, as well as those SAEs made known to the investigator at any time thereafter that are suspected of being related to IP.

(a) Unadjusted Risk Ratio. CI and p-value are based on normal approximation.

(b) p-value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups calculated using the Cochran's Q test.

Program Source: /projects/bms214671/stats/market/mamds002_202305/prog/tables/rt-ae-geleoi-ebr1705.sas

21MAR2024:03:39:46

Protocol: ACE-536-MDS-002

Page 9 of 32

Table 86.3
 Proportion of Subjects with Treatment-Emergent AEs in Week 1-24 - Subgroup Analysis
 Events of Interest (EOIs)
 Subjects with sEPO Level at Baseline <200 U/L
 Safety Population

	Luspatercept N = 145		Epoetin Alfa N = 143		Luspatercept vs. Epoetin Alfa		
	N	Response n (%)	N	Response n (%)	Risk ratio (95% CI) (a)	p-value (b)	Q test (b)
HYPERTENSION							
AGE CATEGORIES (YEARS)							0.7069
<= 64	20	2 (10.0)	18	0	N.D. (N.D., N.D.)	N.D.	
65-74	48	6 (12.5)	48	4 (8.3)	1.50 (0.45, 4.98)	0.5079	
>= 75	77	9 (11.7)	77	8 (10.4)	1.13 (0.46, 2.76)	0.7972	
GENDER							
MALE	84	11 (13.1)	72	7 (9.7)	1.35 (0.55, 3.29)	0.5137	0.9608
FEMALE	61	6 (9.8)	71	5 (7.0)	1.40 (0.45, 4.35)	0.5644	

Cut-off date: 31-Mar-2023

EOI categories are based on MedDRA version 25.1 SMQs, sub-SMQs, SOCs, HLTs or list of PTs.

Treatment-emergent AEs include events that started on or after the first dose of IP until 42 days after the last dose of IP, as well as those SAEs made known to the investigator at any time thereafter that are suspected of being related to IP.

(a) Unadjusted Risk Ratio. CI and p-value are based on normal approximation.

(b) p-value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups calculated using the Cochran's Q test.

Program Source: /projects/bms214671/stats/market/mamds002_202305/prog/tables/rt-ae-gelei-ebr1705.sas

21MAR2024:03:39:46

Protocol: ACE-536-MDS-002

Page 10 of 32

Table 86.3
 Proportion of Subjects with Treatment-Emergent AEs in Week 1-24 - Subgroup Analysis
 Events of Interest (EOIs)
 Subjects with sEPO Level at Baseline <200 U/L
 Safety Population

	Luspatercept N = 145		Epoetin Alfa N = 143		Luspatercept vs. Epoetin Alfa		
	N	Response n (%)	N	Response n (%)	Risk ratio (95% CI) (a)	p-value (b)	Q test (b)
RACE							0.6153
WHITE	114	14 (12.3)	112	11 (9.8)	1.25 (0.59, 2.63)	0.5568	
NON-WHITE	18	2 (11.1)	21	1 (4.8)	2.33 (0.23, 23.66)	0.4734	
BASELINE TRANSFUSION BURDEN							0.9736
< 4 UNITS	98	13 (13.3)	95	9 (9.5)	1.40 (0.63, 3.12)	0.4105	
>= 4 UNITS	47	4 (8.5)	48	3 (6.3)	1.36 (0.32, 5.76)	0.6747	

Cut-off date: 31-Mar-2023

EOI categories are based on MedDRA version 25.1 SMOs, sub-SMOs, SOCs, HLTs or list of PTs.

Treatment-emergent AEs include events that started on or after the first dose of IP until 42 days after the last dose of IP, as well as those SAEs made known to the investigator at any time thereafter that are suspected of being related to IP.

(a) Unadjusted Risk Ratio. CI and p-value are based on normal approximation.

(b) p-value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups calculated using the Cochran's Q test.

Program Source: /projects/bms214671/stats/market/mamds002_202305/prog/tables/rt-ae-geleoi-ebr1705.sas

21MAR2024:03:39:46

Protocol: ACE-536-MDS-002

Page 11 of 32

Table 86.3
 Proportion of Subjects with Treatment-Emergent AEs in Week 1-24 - Subgroup Analysis
 Events of Interest (EOIs)
 Subjects with sEPO Level at Baseline <200 U/L
 Safety Population

	Luspatercept N = 145		Epoetin Alfa N = 143		Luspatercept vs. Epoetin Alfa		
	N	Response n (%)	N	Response n (%)	Risk ratio (95% CI) (a)	p-value (b)	Q test (b)
RING SIDEROBLAST STATUS							0.5432
RS+	106	13 (12.3)	100	10 (10.0)	1.23 (0.56, 2.67)	0.6070	
RS-	39	4 (10.3)	42	2 (4.8)	2.15 (0.42, 11.11)	0.3593	

Cut-off date: 31-Mar-2023

EOI categories are based on MedDRA version 25.1 SMQs, sub-SMQs, SOCs, HLTs or list of PTs.

Treatment-emergent AEs include events that started on or after the first dose of IP until 42 days after the last dose of IP, as well as those SAEs made known to the investigator at any time thereafter that are suspected of being related to IP.

(a) Unadjusted Risk Ratio. CI and p-value are based on normal approximation.

(b) p-value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups calculated using the Cochran's Q test.

Program Source: /projects/bms214671/stats/market/mamds002_202305/prog/tables/rt-ae-gelei-ebr1705.sas

21MAR2024:03:39:46

Protocol: ACE-536-MDS-002

Page 12 of 32

Table 86.3
 Proportion of Subjects with Treatment-Emergent AEs in Week 1-24 - Subgroup Analysis
 Events of Interest (EOIs)
 Subjects with sEPO Level at Baseline <200 U/L
 Safety Population

	Luspatercept N = 145		Epoetin Alfa N = 143		Luspatercept vs. Epoetin Alfa		
	N	Response n (%)	N	Response n (%)	Risk ratio (95% CI) (a)	p-value (b)	Q test (b)
MDS WHO CLASSIFICATION AT BASELINE							0.2196
MDS-MLD	40	5 (12.5)	39	1 (2.6)	4.88 (0.60, 39.86)	0.1395	
MDS-RS-MLD	101	12 (11.9)	90	9 (10.0)	1.19 (0.53, 2.69)	0.6789	

Cut-off date: 31-Mar-2023

EOI categories are based on MedDRA version 25.1 SMQs, sub-SMQs, SOCs, HLTs or list of PTs.

Treatment-emergent AEs include events that started on or after the first dose of IP until 42 days after the last dose of IP, as well as those SAEs made known to the investigator at any time thereafter that are suspected of being related to IP.

(a) Unadjusted Risk Ratio. CI and p-value are based on normal approximation.

(b) p-value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups calculated using the Cochran's Q test.

Program Source: /projects/bms214671/stats/market/mamds002_202305/prog/tables/rt-ae-gelei-ebr1705.sas

21MAR2024:03:39:46

Protocol: ACE-536-MDS-002

Page 13 of 32

Table 86.3
 Proportion of Subjects with Treatment-Emergent AEs in Week 1-24 - Subgroup Analysis
 Events of Interest (EOIs)
 Subjects with sEPO Level at Baseline <200 U/L
 Safety Population

	Luspatercept N = 145		Epoetin Alfa N = 143		Luspatercept vs. Epoetin Alfa		
	N	Response n (%)	N	Response n (%)	Risk ratio (95% CI) (a)	p-value (b)	Q test (b)
TIME SINCE INITIAL DIAGNOSIS AT BASELINE							0.8556
<= 1 YEARS	85	10 (11.8)	99	8 (8.1)	1.46 (0.60, 3.52)	0.4046	
> 1 TO 2 YEARS	17	3 (17.6)	15	1 (6.7)	2.65 (0.31, 22.82)	0.3758	
> 2 TO 5 YEARS	25	3 (12.0)	17	2 (11.8)	1.02 (0.19, 5.47)	0.9816	
> 5 YEARS	18	1 (5.6)	12	1 (8.3)	0.67 (0.05, 9.66)	0.7663	

Cut-off date: 31-Mar-2023

EOI categories are based on MedDRA version 25.1 SMQs, sub-SMQs, SOCs, HLTs or list of PTs.

Treatment-emergent AEs include events that started on or after the first dose of IP until 42 days after the last dose of IP, as well as those SAEs made known to the investigator at any time thereafter that are suspected of being related to IP.

(a) Unadjusted Risk Ratio. CI and p-value are based on normal approximation.

(b) p-value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups calculated using the Cochran's Q test.

Program Source: /projects/bms214671/stats/market/mamds002_202305/prog/tables/rt-ae-gelei-ebr1705.sas

21MAR2024:03:39:46

Protocol: ACE-536-MDS-002

Page 14 of 32

Table 86.3
 Proportion of Subjects with Treatment-Emergent AEs in Week 1-24 - Subgroup Analysis
 Events of Interest (EOIs)
 Subjects with sEPO Level at Baseline <200 U/L
 Safety Population

	Luspatercept N = 145		Epoetin Alfa N = 143		Luspatercept vs. Epoetin Alfa		
	N	Response n (%)	N	Response n (%)	Risk ratio (95% CI) (a)	p-value (b)	Q test (b)
ECOG PERFORMANCE STATUS AT BASELINE							0.6712
0 OR 1	142	16 (11.3)	129	10 (7.8)	1.45 (0.68, 3.09)	0.3305	
2	3	1 (33.3)	14	2 (14.3)	2.33 (0.30, 18.15)	0.4182	
BASELINE IPSS-R RISK							N.D.
VERY LOW	13	0	15	1 (6.7)	0.00 (N.D., N.D.)	N.D.	
LOW	103	10 (9.7)	106	11 (10.4)	0.94 (0.42, 2.11)	0.8723	
INTERMEDIATE	27	6 (22.2)	20	0	N.D. (N.D., N.D.)	N.D.	

Cut-off date: 31-Mar-2023

EOI categories are based on MedDRA version 25.1 SMOs, sub-SMOs, SOCs, HLTs or list of PTs.

Treatment-emergent AEs include events that started on or after the first dose of IP until 42 days after the last dose of IP, as well as those SAEs made known to the investigator at any time thereafter that are suspected of being related to IP.

(a) Unadjusted Risk Ratio. CI and p-value are based on normal approximation.

(b) p-value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups calculated using the Cochran's Q test.

Program Source: /projects/bms214671/stats/market/mamds002_202305/prog/tables/rt-ae-gelei-ebr1705.sas

21MAR2024:03:39:46

Protocol: ACE-536-MDS-002

Page 15 of 32

Table 86.3
 Proportion of Subjects with Treatment-Emergent AEs in Week 1-24 - Subgroup Analysis
 Events of Interest (EOIs)
 Subjects with sEPO Level at Baseline <200 U/L
 Safety Population

	Luspatercept N = 145		Epoetin Alfa N = 143		Luspatercept vs. Epoetin Alfa		
	N	Response n (%)	N	Response n (%)	Risk ratio (95% CI) (a)	p-value (b)	Q test (b)
SF3B1							0.0990
MUTATED	94	10 (10.6)	79	9 (11.4)	0.93 (0.40, 2.18)	0.8744	
NON-MUTATED	50	7 (14.0)	58	2 (3.4)	4.06 (0.88, 18.66)	0.0718	
BASELINE PLATELETS							0.9509
< 100 10 ⁹ /L	19	2 (10.5)	15	1 (6.7)	1.58 (0.16, 15.80)	0.6975	
100 TO 450 10 ⁹ /L	122	15 (12.3)	119	10 (8.4)	1.46 (0.68, 3.13)	0.3259	
> 450 10 ⁹ /L	4	0	9	1 (11.1)	0.00 (N.D., N.D.)	N.D.	

Cut-off date: 31-Mar-2023

EOI categories are based on MedDRA version 25.1 SMQs, sub-SMQs, SOCs, HLTs or list of PTs.

Treatment-emergent AEs include events that started on or after the first dose of IP until 42 days after the last dose of IP, as well as those SAEs made known to the investigator at any time thereafter that are suspected of being related to IP.

(a) Unadjusted Risk Ratio. CI and p-value are based on normal approximation.

(b) p-value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups calculated using the Cochran's Q test.

Program Source: /projects/bms214671/stats/market/mamds002_202305/prog/tables/rt-ae-gelei-ebr1705.sas

21MAR2024:03:39:46

Protocol: ACE-536-MDS-002

Page 16 of 32

Table 86.3
 Proportion of Subjects with Treatment-Emergent AEs in Week 1-24 - Subgroup Analysis
 Events of Interest (EOIs)
 Subjects with sEPO Level at Baseline <200 U/L
 Safety Population

	Luspatercept N = 145		Epoetin Alfa N = 143		Luspatercept vs. Epoetin Alfa		
	N	Response n (%)	N	Response n (%)	Risk ratio (95% CI) (a)	p-value (b)	Q test (b)
REGION							0.5839
NORTH AMERICA	8	0	8	1 (12.5)	0.00 (N.D., N.D.)	N.D.	
EUROPE	90	12 (13.3)	88	6 (6.8)	1.96 (0.77, 4.98)	0.1597	
ASIA	15	1 (6.7)	20	1 (5.0)	1.33 (0.09, 19.64)	0.8340	
REST OF WORLD	32	4 (12.5)	27	4 (14.8)	0.84 (0.23, 3.06)	0.7960	

Cut-off date: 31-Mar-2023

EOI categories are based on MedDRA version 25.1 SMQs, sub-SMQs, SOCs, HLTs or list of PTs.

Treatment-emergent AEs include events that started on or after the first dose of IP until 42 days after the last dose of IP, as well as those SAEs made known to the investigator at any time thereafter that are suspected of being related to IP.

(a) Unadjusted Risk Ratio. CI and p-value are based on normal approximation.

(b) p-value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups calculated using the Cochran's Q test.

Program Source: /projects/bms214671/stats/market/mamds002_202305/prog/tables/rt-ae-geleoi-ebr1705.sas

21MAR2024:03:39:46

Protocol: ACE-536-MDS-002

Page 17 of 32

Table 86.3
 Proportion of Subjects with Treatment-Emergent AEs in Week 1-24 - Subgroup Analysis
 Events of Interest (EOIs)
 Subjects with sEPO Level at Baseline <200 U/L
 Safety Population

	Luspatercept N = 145		Epoetin Alfa N = 143		Luspatercept vs. Epoetin Alfa		
	N	Response n (%)	N	Response n (%)	Risk ratio (95% CI) (a)	p-value (b)	Q test (b)
MALIGNANCIES							
AGE CATEGORIES (YEARS)							
<= 64	20	1 (5.0)	18	1 (5.6)	N.D.	N.D.	N.D.
65-74	48	1 (2.1)	48	1 (2.1)	N.D.	N.D.	
>= 75	77	3 (3.9)	77	5 (6.5)	N.D.	N.D.	
GENDER							
MALE	84	4 (4.8)	72	4 (5.6)	N.D.	N.D.	N.D.
FEMALE	61	1 (1.6)	71	3 (4.2)	N.D.	N.D.	

Cut-off date: 31-Mar-2023

EOI categories are based on MedDRA version 25.1 SMQs, sub-SMQs, SOCs, HLTs or list of PTs.

Treatment-emergent AEs include events that started on or after the first dose of IP until 42 days after the last dose of IP, as well as those SAEs made known to the investigator at any time thereafter that are suspected of being related to IP.

(a) Unadjusted Risk Ratio. CI and p-value are based on normal approximation.

(b) p-value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups calculated using the Cochran's Q test.

Program Source: /projects/bms214671/stats/market/mamds002_202305/prog/tables/rt-ae-geleoi-ebr1705.sas

21MAR2024:03:39:46

Protocol: ACE-536-MDS-002

Page 18 of 32

Table 86.3
 Proportion of Subjects with Treatment-Emergent AEs in Week 1-24 - Subgroup Analysis
 Events of Interest (EOIs)
 Subjects with sEPO Level at Baseline <200 U/L
 Safety Population

	Luspatercept N = 145		Epoetin Alfa N = 143		Luspatercept vs. Epoetin Alfa		
	N	Response n (%)	N	Response n (%)	Risk ratio (95% CI) (a)	p-value (b)	Q test (b)
RACE							N.D.
WHITE	114	3 (2.6)	112	6 (5.4)	N.D.	N.D.	
NON-WHITE	18	0	21	0	N.D.	N.D.	
BASELINE TRANSFUSION BURDEN							0.7655
< 4 UNITS	98	4 (4.1)	95	6 (6.3)	0.65 (0.19, 2.22)	0.4878	
>= 4 UNITS	47	1 (2.1)	48	1 (2.1)	1.02 (0.07, 15.86)	0.9880	

Cut-off date: 31-Mar-2023

EOI categories are based on MedDRA version 25.1 SMQs, sub-SMQs, SOCs, HLTs or list of PTs.

Treatment-emergent AEs include events that started on or after the first dose of IP until 42 days after the last dose of IP, as well as those SAEs made known to the investigator at any time thereafter that are suspected of being related to IP.

(a) Unadjusted Risk Ratio. CI and p-value are based on normal approximation.

(b) p-value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups calculated using the Cochran's Q test.

Program Source: /projects/bms214671/stats/market/mamds002_202305/prog/tables/rt-ae-gelei-ebr1705.sas

21MAR2024:03:39:46

Protocol: ACE-536-MDS-002

Page 19 of 32

Table 86.3
 Proportion of Subjects with Treatment-Emergent AEs in Week 1-24 - Subgroup Analysis
 Events of Interest (EOIs)
 Subjects with sEPO Level at Baseline <200 U/L
 Safety Population

	Luspatercept N = 145		Epoetin Alfa N = 143		Luspatercept vs. Epoetin Alfa		
	N	Response n (%)	N	Response n (%)	Risk ratio (95% CI) (a)	p-value (b)	Q test (b)
RING SIDEROBLAST STATUS							N.D.
RS+	106	2 (1.9)	100	3 (3.0)	N.D.	N.D.	
RS-	39	3 (7.7)	42	4 (9.5)	N.D.	N.D.	

Cut-off date: 31-Mar-2023

EOI categories are based on MedDRA version 25.1 SMQs, sub-SMQs, SOCs, HLTs or list of PTs.

Treatment-emergent AEs include events that started on or after the first dose of IP until 42 days after the last dose of IP, as well as those SAEs made known to the investigator at any time thereafter that are suspected of being related to IP.

(a) Unadjusted Risk Ratio. CI and p-value are based on normal approximation.

(b) p-value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups calculated using the Cochran's Q test.

Program Source: /projects/bms214671/stats/market/mamds002_202305/prog/tables/rt-ae-gelei-ebr1705.sas

21MAR2024:03:39:46

Protocol: ACE-536-MDS-002

Page 20 of 32

Table 86.3
 Proportion of Subjects with Treatment-Emergent AEs in Week 1-24 - Subgroup Analysis
 Events of Interest (EOIs)
 Subjects with sEPO Level at Baseline <200 U/L
 Safety Population

	Luspatercept N = 145		Epoetin Alfa N = 143		Luspatercept vs. Epoetin Alfa		
	N	Response n (%)	N	Response n (%)	Risk ratio (95% CI) (a)	p-value (b)	Q test (b)
MDS WHO CLASSIFICATION AT BASELINE							N.D.
MDS-MLD	40	2 (5.0)	39	3 (7.7)	N.D.	N.D.	
MDS-RS-MLD	101	1 (1.0)	90	3 (3.3)	N.D.	N.D.	

Cut-off date: 31-Mar-2023

EOI categories are based on MedDRA version 25.1 SMQs, sub-SMQs, SOCs, HLTs or list of PTs.

Treatment-emergent AEs include events that started on or after the first dose of IP until 42 days after the last dose of IP, as well as those SAEs made known to the investigator at any time thereafter that are suspected of being related to IP.

(a) Unadjusted Risk Ratio. CI and p-value are based on normal approximation.

(b) p-value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups calculated using the Cochran's Q test.

Program Source: /projects/bms214671/stats/market/mamds002_202305/prog/tables/rt-ae-gelei-ebr1705.sas

21MAR2024:03:39:46

Protocol: ACE-536-MDS-002

Page 21 of 32

Table 86.3
 Proportion of Subjects with Treatment-Emergent AEs in Week 1-24 - Subgroup Analysis
 Events of Interest (EOIs)
 Subjects with sEPO Level at Baseline <200 U/L
 Safety Population

	Luspatercept N = 145		Epoetin Alfa N = 143		Luspatercept vs. Epoetin Alfa		
	N	Response n (%)	N	Response n (%)	Risk ratio (95% CI) (a)	p-value (b)	Q test (b)
TIME SINCE INITIAL DIAGNOSIS AT BASELINE							N.D.
<= 1 YEARS	85	2 (2.4)	99	5 (5.1)	N.D.	N.D.	
> 1 TO 2 YEARS	17	0	15	0	N.D.	N.D.	
> 2 TO 5 YEARS	25	2 (8.0)	17	2 (11.8)	N.D.	N.D.	
> 5 YEARS	18	1 (5.6)	12	0	N.D.	N.D.	

Cut-off date: 31-Mar-2023

EOI categories are based on MedDRA version 25.1 SMQs, sub-SMQs, SOCs, HLTs or list of PTs.

Treatment-emergent AEs include events that started on or after the first dose of IP until 42 days after the last dose of IP, as well as those SAEs made known to the investigator at any time thereafter that are suspected of being related to IP.

(a) Unadjusted Risk Ratio. CI and p-value are based on normal approximation.

(b) p-value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups calculated using the Cochran's Q test.

Program Source: /projects/bms214671/stats/market/mamds002_202305/prog/tables/rt-ae-geleoi-ebr1705.sas

21MAR2024:03:39:46

Protocol: ACE-536-MDS-002

Page 22 of 32

Table 86.3
 Proportion of Subjects with Treatment-Emergent AEs in Week 1-24 - Subgroup Analysis
 Events of Interest (EOIs)
 Subjects with sEPO Level at Baseline <200 U/L
 Safety Population

	Luspatercept N = 145		Epoetin Alfa N = 143		Luspatercept vs. Epoetin Alfa		
	N	Response n (%)	N	Response n (%)	Risk ratio (95% CI) (a)	p-value (b)	Q test (b)
ECOG PERFORMANCE STATUS AT BASELINE							0.1485
0 OR 1	142	4 (2.8)	129	6 (4.7)	0.61 (0.17, 2.10)	0.4289	
2	3	1 (33.3)	14	1 (7.1)	4.67 (0.39, 55.48)	0.2226	
BASELINE IPSS-R RISK							N.D.
VERY LOW	13	0	15	2 (13.3)	N.D.	N.D.	
LOW	103	5 (4.9)	106	3 (2.8)	N.D.	N.D.	
INTERMEDIATE	27	0	20	2 (10.0)	N.D.	N.D.	

Cut-off date: 31-Mar-2023

EOI categories are based on MedDRA version 25.1 SMQs, sub-SMQs, SOCs, HLTs or list of PTs.

Treatment-emergent AEs include events that started on or after the first dose of IP until 42 days after the last dose of IP, as well as those SAEs made known to the investigator at any time thereafter that are suspected of being related to IP.

(a) Unadjusted Risk Ratio. CI and p-value are based on normal approximation.

(b) p-value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups calculated using the Cochran's Q test.

Program Source: /projects/bms214671/stats/market/mamds002_202305/prog/tables/rt-ae-gelei-ebr1705.sas

21MAR2024:03:39:46

Protocol: ACE-536-MDS-002

Page 23 of 32

Table 86.3
 Proportion of Subjects with Treatment-Emergent AEs in Week 1-24 - Subgroup Analysis
 Events of Interest (EOIs)
 Subjects with sEPO Level at Baseline <200 U/L
 Safety Population

	Luspatercept N = 145		Epoetin Alfa N = 143		Luspatercept vs. Epoetin Alfa		
	N	Response n (%)	N	Response n (%)	Risk ratio (95% CI) (a)	p-value (b)	Q test (b)
SF3B1							N.D.
MUTATED	94	2 (2.1)	79	3 (3.8)	N.D.	N.D.	
NON-MUTATED	50	3 (6.0)	58	4 (6.9)	N.D.	N.D.	
BASELINE PLATELETS							N.D.
< 100 10 ⁹ /L	19	0	15	2 (13.3)	0.00 (N.D., N.D.)	N.D.	
100 TO 450 10 ⁹ /L	122	5 (4.1)	119	5 (4.2)	0.98 (0.29, 3.28)	0.9679	
> 450 10 ⁹ /L	4	0	9	0	N.D. (N.D., N.D.)	N.D.	

Cut-off date: 31-Mar-2023

EOI categories are based on MedDRA version 25.1 SMQs, sub-SMQs, SOCs, HLTs or list of PTs.

Treatment-emergent AEs include events that started on or after the first dose of IP until 42 days after the last dose of IP, as well as those SAEs made known to the investigator at any time thereafter that are suspected of being related to IP.

(a) Unadjusted Risk Ratio. CI and p-value are based on normal approximation.

(b) p-value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups calculated using the Cochran's Q test.

Program Source: /projects/bms214671/stats/market/mamds002_202305/prog/tables/rt-ae-gelei-ebr1705.sas

21MAR2024:03:39:46

Protocol: ACE-536-MDS-002

Page 24 of 32

Table 86.3
 Proportion of Subjects with Treatment-Emergent AEs in Week 1-24 - Subgroup Analysis
 Events of Interest (EOIs)
 Subjects with sEPO Level at Baseline <200 U/L
 Safety Population

	Luspatercept N = 145		Epoetin Alfa N = 143		Luspatercept vs. Epoetin Alfa		
	N	Response n (%)	N	Response n (%)	Risk ratio (95% CI) (a)	p-value (b)	Q test (b)
REGION							N.D.
NORTH AMERICA	8	0	8	0	N.D.	N.D.	
EUROPE	90	4 (4.4)	88	5 (5.7)	N.D.	N.D.	
ASIA	15	0	20	0	N.D.	N.D.	
REST OF WORLD	32	1 (3.1)	27	2 (7.4)	N.D.	N.D.	

Cut-off date: 31-Mar-2023

EOI categories are based on MedDRA version 25.1 SMQs, sub-SMQs, SOCs, HLTs or list of PTs.

Treatment-emergent AEs include events that started on or after the first dose of IP until 42 days after the last dose of IP, as well as those SAEs made known to the investigator at any time thereafter that are suspected of being related to IP.

(a) Unadjusted Risk Ratio. CI and p-value are based on normal approximation.

(b) p-value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups calculated using the Cochran's Q test.

Program Source: /projects/bms214671/stats/market/mamds002_202305/prog/tables/rt-ae-gelei-ebr1705.sas

21MAR2024:03:39:46

Protocol: ACE-536-MDS-002

Page 25 of 32

Table 86.3
 Proportion of Subjects with Treatment-Emergent AEs in Week 1-24 - Subgroup Analysis
 Events of Interest (EOIs)
 Subjects with sEPO Level at Baseline <200 U/L
 Safety Population

	Luspatercept N = 145		Epoetin Alfa N = 143		Luspatercept vs. Epoetin Alfa		
	N	Response n (%)	N	Response n (%)	Risk ratio (95% CI) (a)	p-value (b)	Q test (b)
KIDNEY TOXICITY							
AGE CATEGORIES (YEARS)							N.D.
<= 64	20	0	18	1 (5.6)	N.D.	N.D.	
65-74	48	3 (6.3)	48	0	N.D.	N.D.	
>= 75	77	6 (7.8)	77	3 (3.9)	N.D.	N.D.	
GENDER							
MALE	84	6 (7.1)	72	4 (5.6)	1.29 (0.38, 4.38)	0.6877	
FEMALE	61	3 (4.9)	71	0	N.D. (N.D., N.D.)	N.D.	

Cut-off date: 31-Mar-2023

EOI categories are based on MedDRA version 25.1 SMQs, sub-SMQs, SOCs, HLTs or list of PTs.

Treatment-emergent AEs include events that started on or after the first dose of IP until 42 days after the last dose of IP, as well as those SAEs made known to the investigator at any time thereafter that are suspected of being related to IP.

(a) Unadjusted Risk Ratio. CI and p-value are based on normal approximation.

(b) p-value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups calculated using the Cochran's Q test.

Program Source: /projects/bms214671/stats/market/mamds002_202305/prog/tables/rt-ae-geleoi-ebr1705.sas

21MAR2024:03:39:46

Protocol: ACE-536-MDS-002

Page 26 of 32

Table 86.3
 Proportion of Subjects with Treatment-Emergent AEs in Week 1-24 - Subgroup Analysis
 Events of Interest (EOIs)
 Subjects with sEPO Level at Baseline <200 U/L
 Safety Population

	Luspatercept N = 145		Epoetin Alfa N = 143		Luspatercept vs. Epoetin Alfa		
	N	Response n (%)	N	Response n (%)	Risk ratio (95% CI) (a)	p-value (b)	Q test (b)
RACE							N.D.
WHITE	114	7 (6.1)	112	3 (2.7)	2.29 (0.61, 8.64)	0.2205	
NON-WHITE	18	0	21	1 (4.8)	0.00 (N.D., N.D.)	N.D.	
BASELINE TRANSFUSION BURDEN							0.9412
< 4 UNITS	98	7 (7.1)	95	3 (3.2)	2.26 (0.60, 8.49)	0.2265	
>= 4 UNITS	47	2 (4.3)	48	1 (2.1)	2.04 (0.19, 21.77)	0.5542	

Cut-off date: 31-Mar-2023

EOI categories are based on MedDRA version 25.1 SMQs, sub-SMQs, SOCs, HLTs or list of PTs.

Treatment-emergent AEs include events that started on or after the first dose of IP until 42 days after the last dose of IP, as well as those SAEs made known to the investigator at any time thereafter that are suspected of being related to IP.

(a) Unadjusted Risk Ratio. CI and p-value are based on normal approximation.

(b) p-value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups calculated using the Cochran's Q test.

Program Source: /projects/bms214671/stats/market/mamds002_202305/prog/tables/rt-ae-geleoi-ebr1705.sas

21MAR2024:03:39:46

Protocol: ACE-536-MDS-002

Page 27 of 32

Table 86.3
 Proportion of Subjects with Treatment-Emergent AEs in Week 1-24 - Subgroup Analysis
 Events of Interest (EOIs)
 Subjects with sEPO Level at Baseline <200 U/L
 Safety Population

	Luspatercept N = 145		Epoetin Alfa N = 143		Luspatercept vs. Epoetin Alfa		
	N	Response n (%)	N	Response n (%)	Risk ratio (95% CI) (a)	p-value (b)	Q test (b)
RING SIDEROBLAST STATUS							N.D.
RS+	106	5 (4.7)	100	0	N.D.	N.D.	
RS-	39	4 (10.3)	42	4 (9.5)	N.D.	N.D.	

Cut-off date: 31-Mar-2023

EOI categories are based on MedDRA version 25.1 SMQs, sub-SMQs, SOCs, HLTs or list of PTs.

Treatment-emergent AEs include events that started on or after the first dose of IP until 42 days after the last dose of IP, as well as those SAEs made known to the investigator at any time thereafter that are suspected of being related to IP.

(a) Unadjusted Risk Ratio. CI and p-value are based on normal approximation.

(b) p-value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups calculated using the Cochran's Q test.

Program Source: /projects/bms214671/stats/market/mamds002_202305/prog/tables/rt-ae-gelei-ebr1705.sas

21MAR2024:03:39:46

Protocol: ACE-536-MDS-002

Page 28 of 32

Table 86.3
 Proportion of Subjects with Treatment-Emergent AEs in Week 1-24 - Subgroup Analysis
 Events of Interest (EOIs)
 Subjects with sEPO Level at Baseline <200 U/L
 Safety Population

	Luspatercept N = 145		Epoetin Alfa N = 143		Luspatercept vs. Epoetin Alfa		
	N	Response n (%)	N	Response n (%)	Risk ratio (95% CI) (a)	p-value (b)	Q test (b)
MDS WHO CLASSIFICATION AT BASELINE							N.D.
MDS-MLD	40	3 (7.5)	39	4 (10.3)	N.D.	N.D.	
MDS-RS-MLD	101	5 (5.0)	90	0	N.D.	N.D.	

Cut-off date: 31-Mar-2023

EOI categories are based on MedDRA version 25.1 SMQs, sub-SMQs, SOCs, HLTs or list of PTs.

Treatment-emergent AEs include events that started on or after the first dose of IP until 42 days after the last dose of IP, as well as those SAEs made known to the investigator at any time thereafter that are suspected of being related to IP.

(a) Unadjusted Risk Ratio. CI and p-value are based on normal approximation.

(b) p-value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups calculated using the Cochran's Q test.

Program Source: /projects/bms214671/stats/market/mamds002_202305/prog/tables/rt-ae-gelei-ebr1705.sas

21MAR2024:03:39:46

Protocol: ACE-536-MDS-002

Page 29 of 32

Table 86.3
 Proportion of Subjects with Treatment-Emergent AEs in Week 1-24 - Subgroup Analysis
 Events of Interest (EOIs)
 Subjects with sEPO Level at Baseline <200 U/L
 Safety Population

	Luspatercept N = 145		Epoetin Alfa N = 143		Luspatercept vs. Epoetin Alfa		
	N	Response n (%)	N	Response n (%)	Risk ratio (95% CI) (a)	p-value (b)	Q test (b)
TIME SINCE INITIAL DIAGNOSIS AT BASELINE							N.D.
<= 1 YEARS	85	6 (7.1)	99	3 (3.0)	N.D.	N.D.	
> 1 TO 2 YEARS	17	0	15	0	N.D.	N.D.	
> 2 TO 5 YEARS	25	2 (8.0)	17	0	N.D.	N.D.	
> 5 YEARS	18	1 (5.6)	12	1 (8.3)	N.D.	N.D.	

Cut-off date: 31-Mar-2023

EOI categories are based on MedDRA version 25.1 SMQs, sub-SMQs, SOCs, HLTs or list of PTs.

Treatment-emergent AEs include events that started on or after the first dose of IP until 42 days after the last dose of IP, as well as those SAEs made known to the investigator at any time thereafter that are suspected of being related to IP.

(a) Unadjusted Risk Ratio. CI and p-value are based on normal approximation.

(b) p-value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups calculated using the Cochran's Q test.

Program Source: /projects/bms214671/stats/market/mamds002_202305/prog/tables/rt-ae-gelei-ebr1705.sas

21MAR2024:03:39:46

Protocol: ACE-536-MDS-002

Page 30 of 32

Table 86.3
 Proportion of Subjects with Treatment-Emergent AEs in Week 1-24 - Subgroup Analysis
 Events of Interest (EOIs)
 Subjects with sEPO Level at Baseline <200 U/L
 Safety Population

	Luspatercept N = 145		Epoetin Alfa N = 143		Luspatercept vs. Epoetin Alfa		
	N	Response n (%)	N	Response n (%)	Risk ratio (95% CI) (a)	p-value (b)	Q test (b)
ECOG PERFORMANCE STATUS AT BASELINE							
0 OR 1	142	9 (6.3)	129	2 (1.6)	4.09 (0.90, 18.57)	0.0682	N.D.
2	3	0	14	2 (14.3)	0.00 (N.D., N.D.)	N.D.	
BASELINE IPSS-R RISK							
VERY LOW	13	0	15	1 (6.7)	0.00 (N.D., N.D.)	N.D.	N.D.
LOW	103	9 (8.7)	106	2 (1.9)	4.63 (1.03, 20.92)	0.0463	
INTERMEDIATE	27	0	20	1 (5.0)	0.00 (N.D., N.D.)	N.D.	

Cut-off date: 31-Mar-2023

EOI categories are based on MedDRA version 25.1 SMQs, sub-SMQs, SOCs, HLTs or list of PTs.

Treatment-emergent AEs include events that started on or after the first dose of IP until 42 days after the last dose of IP, as well as those SAEs made known to the investigator at any time thereafter that are suspected of being related to IP.

(a) Unadjusted Risk Ratio. CI and p-value are based on normal approximation.

(b) p-value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups calculated using the Cochran's Q test.

Program Source: /projects/bms214671/stats/market/mamds002_202305/prog/tables/rt-ae-gelei-ebr1705.sas

21MAR2024:03:39:46

Protocol: ACE-536-MDS-002

Page 31 of 32

Table 86.3
 Proportion of Subjects with Treatment-Emergent AEs in Week 1-24 - Subgroup Analysis
 Events of Interest (EOIs)
 Subjects with sEPO Level at Baseline <200 U/L
 Safety Population

	Luspatercept N = 145		Epoetin Alfa N = 143		Luspatercept vs. Epoetin Alfa		
	N	Response n (%)	N	Response n (%)	Risk ratio (95% CI) (a)	p-value (b)	Q test (b)
SF3B1							N.D.
MUTATED	94	5 (5.3)	79	1 (1.3)	N.D.	N.D.	
NON-MUTATED	50	4 (8.0)	58	3 (5.2)	N.D.	N.D.	
BASELINE PLATELETS							0.1043
< 100 10 ⁹ /L	19	1 (5.3)	15	2 (13.3)	0.39 (0.04, 3.95)	0.4289	
100 TO 450 10 ⁹ /L	122	8 (6.6)	119	2 (1.7)	3.90 (0.85, 18.00)	0.0809	
> 450 10 ⁹ /L	4	0	9	0	N.D. (N.D., N.D.)	N.D.	

Cut-off date: 31-Mar-2023

EOI categories are based on MedDRA version 25.1 SMQs, sub-SMQs, SOCs, HLTs or list of PTs.

Treatment-emergent AEs include events that started on or after the first dose of IP until 42 days after the last dose of IP, as well as those SAEs made known to the investigator at any time thereafter that are suspected of being related to IP.

(a) Unadjusted Risk Ratio. CI and p-value are based on normal approximation.

(b) p-value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups calculated using the Cochran's Q test.

Program Source: /projects/bms214671/stats/market/mamds002_202305/prog/tables/rt-ae-gelei-ebr1705.sas

21MAR2024:03:39:46

Protocol: ACE-536-MDS-002

Page 32 of 32

Table 86.3
 Proportion of Subjects with Treatment-Emergent AEs in Week 1-24 - Subgroup Analysis
 Events of Interest (EOIs)
 Subjects with sEPO Level at Baseline <200 U/L
 Safety Population

	Luspatercept N = 145		Epoetin Alfa N = 143		Luspatercept vs. Epoetin Alfa		
	N	Response n (%)	N	Response n (%)	Risk ratio (95% CI) (a)	p-value (b)	Q test (b)
REGION							N.D.
NORTH AMERICA	8	0	8	0	N.D. (N.D., N.D.)	N.D.	
EUROPE	90	7 (7.8)	88	3 (3.4)	2.28 (0.61, 8.54)	0.2208	
ASIA	15	0	20	1 (5.0)	0.00 (N.D., N.D.)	N.D.	
REST OF WORLD	32	2 (6.3)	27	0	N.D. (N.D., N.D.)	N.D.	

Cut-off date: 31-Mar-2023

EOI categories are based on MedDRA version 25.1 SMQs, sub-SMQs, SOCs, HLTs or list of PTs.

Treatment-emergent AEs include events that started on or after the first dose of IP until 42 days after the last dose of IP, as well as those SAEs made known to the investigator at any time thereafter that are suspected of being related to IP.

(a) Unadjusted Risk Ratio. CI and p-value are based on normal approximation.

(b) p-value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups calculated using the Cochran's Q test.

Program Source: /projects/bms214671/stats/market/mamds002_202305/prog/tables/rt-ae-geleoi-ebr1705.sas

21MAR2024:03:39:46

Protocol: ACE-536-MDS-002

Page 1 of 8

Table 86.4
 Proportion of Subjects with Treatment-Emergent AEs in Week 1-24 – Subgroup Analysis
 Severe (NCI-CTCAE Grade >=3) Events of Interest (EOIs)
 Subjects with sEPO Level at Baseline <200 U/L
 Safety Population

	Luspatercept N = 145		Epoetin Alfa N = 143		Luspatercept vs. Epoetin Alfa		
	N	Response n (%)	N	Response n (%)	Risk ratio (95% CI) (a)	p-value (b)	Q test (b)
HYPERTENSION							
AGE CATEGORIES (YEARS)							0.5571
<= 64	20	1 (5.0)	18	0	N.D. (N.D., N.D.)	N.D.	
65-74	48	5 (10.4)	48	2 (4.2)	2.50 (0.51, 12.26)	0.2588	
>= 75	77	7 (9.1)	77	5 (6.5)	1.40 (0.46, 4.22)	0.5500	
GENDER							
MALE	84	9 (10.7)	72	5 (6.9)	1.54 (0.54, 4.40)	0.4169	0.6816
FEMALE	61	4 (6.6)	71	2 (2.8)	2.33 (0.44, 12.27)	0.3192	

Cut-off date: 31-Mar-2023

EOI categories are based on MedDRA version 25.1 SMQs, sub-SMQs, SOCs, HLTs or list of PTs.

Treatment-emergent AEs include events that started on or after the first dose of IP until 42 days after the last dose of IP, as well as those SAEs made known to the investigator at any time thereafter that are suspected of being related to IP.

(a) Unadjusted Risk Ratio. CI and p-value are based on normal approximation.

(b) p-value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups calculated using the Cochran's Q test.

Program Source: /projects/bms214671/stats/market/mamds002_202305/prog/tables/rt-ae-geleoi-ebr1705.sas

21MAR2024:03:39:47

Protocol: ACE-536-MDS-002

Page 2 of 8

Table 86.4
 Proportion of Subjects with Treatment-Emergent AEs in Week 1-24 – Subgroup Analysis
 Severe (NCI-CTCAE Grade ≥ 3) Events of Interest (EOIs)
 Subjects with sEPO Level at Baseline < 200 U/L
 Safety Population

	Luspatercept N = 145		Epoetin Alfa N = 143		Luspatercept vs. Epoetin Alfa		
	N	Response n (%)	N	Response n (%)	Risk ratio (95% CI) (a)	p-value (b)	Q test (b)
RACE							N.D.
WHITE	114	11 (9.6)	112	7 (6.3)	1.54 (0.62, 3.84)	0.3502	
NON-WHITE	18	2 (11.1)	21	0	N.D. (N.D., N.D.)	N.D.	
BASELINE TRANSFUSION BURDEN							0.8747
< 4 UNITS	98	9 (9.2)	95	5 (5.3)	1.74 (0.61, 5.02)	0.3016	
≥ 4 UNITS	47	4 (8.5)	48	2 (4.2)	2.04 (0.39, 10.63)	0.3960	

Cut-off date: 31-Mar-2023

EOI categories are based on MedDRA version 25.1 SMOs, sub-SMOs, SOCs, HLTs or list of PTs.

Treatment-emergent AEs include events that started on or after the first dose of IP until 42 days after the last dose of IP, as well as those SAEs made known to the investigator at any time thereafter that are suspected of being related to IP.

(a) Unadjusted Risk Ratio. CI and p-value are based on normal approximation.

(b) p-value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups calculated using the Cochran's Q test.

Program Source: /projects/bms214671/stats/market/mamds002_202305/prog/tables/rt-ae-geleoi-ebr1705.sas

21MAR2024:03:39:47

Protocol: ACE-536-MDS-002

Page 3 of 8

Table 86.4
 Proportion of Subjects with Treatment-Emergent AEs in Week 1-24 – Subgroup Analysis
 Severe (NCI-CTCAE Grade >=3) Events of Interest (EOIs)
 Subjects with sEPO Level at Baseline <200 U/L
 Safety Population

	Luspatercept N = 145		Epoetin Alfa N = 143		Luspatercept vs. Epoetin Alfa		
	N	Response n (%)	N	Response n (%)	Risk ratio (95% CI) (a)	p-value (b)	Q test (b)
RING SIDEROBLAST STATUS							0.5606
RS+	106	10 (9.4)	100	6 (6.0)	1.57 (0.59, 4.17)	0.3627	
RS-	39	3 (7.7)	42	1 (2.4)	3.23 (0.35, 29.77)	0.3007	

Cut-off date: 31-Mar-2023

EOI categories are based on MedDRA version 25.1 SMQs, sub-SMQs, SOCs, HLTs or list of PTs.

Treatment-emergent AEs include events that started on or after the first dose of IP until 42 days after the last dose of IP, as well as those SAEs made known to the investigator at any time thereafter that are suspected of being related to IP.

(a) Unadjusted Risk Ratio. CI and p-value are based on normal approximation.

(b) p-value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups calculated using the Cochran's Q test.

Program Source: /projects/bms214671/stats/market/mamds002_202305/prog/tables/rt-ae-gelei-ebr1705.sas

21MAR2024:03:39:47

Protocol: ACE-536-MDS-002

Page 4 of 8

Table 86.4
 Proportion of Subjects with Treatment-Emergent AEs in Week 1-24 – Subgroup Analysis
 Severe (NCI-CTCAE Grade ≥ 3) Events of Interest (EOIs)
 Subjects with sEPO Level at Baseline < 200 U/L
 Safety Population

	Luspatercept N = 145		Epoetin Alfa N = 143		Luspatercept vs. Epoetin Alfa		
	N	Response n (%)	N	Response n (%)	Risk ratio (95% CI) (a)	p-value (b)	Q test (b)
MDS WHO CLASSIFICATION AT BASELINE							0.5835
MDS-MLD	40	3 (7.5)	39	1 (2.6)	2.93 (0.32, 26.93)	0.3433	
MDS-RS-MLD	101	10 (9.9)	90	6 (6.7)	1.49 (0.56, 3.92)	0.4249	

Cut-off date: 31-Mar-2023

EOI categories are based on MedDRA version 25.1 SMQs, sub-SMQs, SOCs, HLTs or list of PTs.

Treatment-emergent AEs include events that started on or after the first dose of IP until 42 days after the last dose of IP, as well as those SAEs made known to the investigator at any time thereafter that are suspected of being related to IP.

(a) Unadjusted Risk Ratio. CI and p-value are based on normal approximation.

(b) p-value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups calculated using the Cochran's Q test.

Program Source: /projects/bms214671/stats/market/mamds002_202305/prog/tables/rt-ae-geleoi-ebr1705.sas

21MAR2024:03:39:47

Protocol: ACE-536-MDS-002

Page 5 of 8

Table 86.4
 Proportion of Subjects with Treatment-Emergent AEs in Week 1-24 – Subgroup Analysis
 Severe (NCI-CTCAE Grade ≥ 3) Events of Interest (EOIs)
 Subjects with sEPO Level at Baseline < 200 U/L
 Safety Population

	Luspatercept N = 145		Epoetin Alfa N = 143		Luspatercept vs. Epoetin Alfa		
	N	Response n (%)	N	Response n (%)	Risk ratio (95% CI) (a)	p-value (b)	Q test (b)
TIME SINCE INITIAL DIAGNOSIS AT BASELINE							0.7768
<= 1 YEARS	85	6 (7.1)	99	4 (4.0)	1.75 (0.51, 5.99)	0.3746	
> 1 TO 2 YEARS	17	3 (17.6)	15	1 (6.7)	2.65 (0.31, 22.82)	0.3758	
> 2 TO 5 YEARS	25	3 (12.0)	17	2 (11.8)	1.02 (0.19, 5.47)	0.9816	
> 5 YEARS	18	1 (5.6)	12	0	N.D. (N.D., N.D.)	N.D.	

Cut-off date: 31-Mar-2023

EOI categories are based on MedDRA version 25.1 SMQs, sub-SMQs, SOCs, HLTs or list of PTs.

Treatment-emergent AEs include events that started on or after the first dose of IP until 42 days after the last dose of IP, as well as those SAEs made known to the investigator at any time thereafter that are suspected of being related to IP.

(a) Unadjusted Risk Ratio. CI and p-value are based on normal approximation.

(b) p-value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups calculated using the Cochran's Q test.

Program Source: /projects/bms214671/stats/market/mamds002_202305/prog/tables/rt-ae-geleoi-ebr1705.sas

21MAR2024:03:39:47

Protocol: ACE-536-MDS-002

Page 6 of 8

Table 86.4
 Proportion of Subjects with Treatment-Emergent AEs in Week 1-24 – Subgroup Analysis
 Severe (NCI-CTCAE Grade ≥ 3) Events of Interest (EOIs)
 Subjects with sEPO Level at Baseline < 200 U/L
 Safety Population

	Luspatercept N = 145		Epoetin Alfa N = 143		Luspatercept vs. Epoetin Alfa		
	N	Response n (%)	N	Response n (%)	Risk ratio (95% CI) (a)	p-value (b)	Q test (b)
ECOG PERFORMANCE STATUS AT BASELINE							0.9537
0 OR 1	142	12 (8.5)	129	5 (3.9)	2.18 (0.79, 6.02)	0.1325	
2	3	1 (33.3)	14	2 (14.3)	2.33 (0.30, 18.15)	0.4182	
BASELINE IPSS-R RISK							N.D.
VERY LOW	13	0	15	1 (6.7)	0.00 (N.D., N.D.)	N.D.	
LOW	103	8 (7.8)	106	6 (5.7)	1.37 (0.49, 3.82)	0.5445	
INTERMEDIATE	27	4 (14.8)	20	0	N.D. (N.D., N.D.)	N.D.	

Cut-off date: 31-Mar-2023

EOI categories are based on MedDRA version 25.1 SMQs, sub-SMQs, SOCs, HLTs or list of PTs.

Treatment-emergent AEs include events that started on or after the first dose of IP until 42 days after the last dose of IP, as well as those SAEs made known to the investigator at any time thereafter that are suspected of being related to IP.

(a) Unadjusted Risk Ratio. CI and p-value are based on normal approximation.

(b) p-value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups calculated using the Cochran's Q test.

Program Source: /projects/bms214671/stats/market/mamds002_202305/prog/tables/rt-ae-gelei-ebr1705.sas

21MAR2024:03:39:47

Protocol: ACE-536-MDS-002

Page 7 of 8

Table 86.4
 Proportion of Subjects with Treatment-Emergent AEs in Week 1-24 – Subgroup Analysis
 Severe (NCI-CTCAE Grade ≥ 3) Events of Interest (EOIs)
 Subjects with SEPO Level at Baseline < 200 U/L
 Safety Population

	Luspatercept N = 145		Epoetin Alfa N = 143		Luspatercept vs. Epoetin Alfa		
	N	Response n (%)	N	Response n (%)	Risk ratio (95% CI) (a)	p-value (b)	Q test (b)
SF3B1							0.1398
MUTATED	94	7 (7.4)	79	5 (6.3)	1.18 (0.39, 3.56)	0.7736	
NON-MUTATED	50	6 (12.0)	58	1 (1.7)	6.96 (0.87, 55.88)	0.0679	
BASELINE PLATELETS							0.9221
< 100 $10^9/L$	19	2 (10.5)	15	1 (6.7)	1.58 (0.16, 15.80)	0.6975	
100 TO 450 $10^9/L$	122	11 (9.0)	119	6 (5.0)	1.79 (0.68, 4.68)	0.2364	
> 450 $10^9/L$	4	0	9	0	N.D. (N.D., N.D.)	N.D.	

Cut-off date: 31-Mar-2023

EOI categories are based on MedDRA version 25.1 SMQs, sub-SMQs, SOCs, HLTs or list of PTs.

Treatment-emergent AEs include events that started on or after the first dose of IP until 42 days after the last dose of IP, as well as those SAEs made known to the investigator at any time thereafter that are suspected of being related to IP.

(a) Unadjusted Risk Ratio. CI and p-value are based on normal approximation.

(b) p-value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups calculated using the Cochran's Q test.

Program Source: /projects/bms214671/stats/market/mamds002_202305/prog/tables/rt-ae-gelei-ebr1705.sas

21MAR2024:03:39:47

Protocol: ACE-536-MDS-002

Page 8 of 8

Table 86.4
 Proportion of Subjects with Treatment-Emergent AEs in Week 1-24 – Subgroup Analysis
 Severe (NCI-CTCAE Grade ≥ 3) Events of Interest (EOIs)
 Subjects with sEPO Level at Baseline < 200 U/L
 Safety Population

	Luspatercept N = 145		Epoetin Alfa N = 143		Luspatercept vs. Epoetin Alfa		
	N	Response n (%)	N	Response n (%)	Risk ratio (95% CI) (a)	p-value (b)	Q test (b)
REGION							0.2174
NORTH AMERICA	8	0	8	1 (12.5)	0.00 (N.D., N.D.)	N.D.	
EUROPE	90	9 (10.0)	88	3 (3.4)	2.93 (0.82, 10.48)	0.0976	
ASIA	15	1 (6.7)	20	0	N.D. (N.D., N.D.)	N.D.	
REST OF WORLD	32	3 (9.4)	27	3 (11.1)	0.84 (0.19, 3.84)	0.8262	

Cut-off date: 31-Mar-2023

EOI categories are based on MedDRA version 25.1 SMQs, sub-SMQs, SOCs, HLTs or list of PTs.

Treatment-emergent AEs include events that started on or after the first dose of IP until 42 days after the last dose of IP, as well as those SAEs made known to the investigator at any time thereafter that are suspected of being related to IP.

(a) Unadjusted Risk Ratio. CI and p-value are based on normal approximation.

(b) p-value for heterogeneity of the treatment effect across subgroups calculated using the Cochran's Q test.

Program Source: /projects/bms214671/stats/market/mamds002_202305/prog/tables/rt-ae-geleoi-ebr1705.sas

21MAR2024:03:39:47

Protocol: ACE-536-MDS-002

Page 1 of 1

Table 84.2
Time to Progression to Acute Myeloid Leukemia (AML)
Subjects with sEPO Level at Baseline <200 U/L - New Cutoff
Safety Population

	Luspatercept N = 145			Epoetin Alfa N = 143			Luspatercept vs. Epoetin Alfa	
	N	Events n (%)	Kaplan Meier median (95% CI) (months)	N	Events n (%)	Kaplan Meier median (95% CI) (months)	Hazard ratio (95% CI) (a)	p-value (b)
TIME TO PROGRESSION TO AML	145	4 (2.8)	N.A. (N.A., N.A.)	143	3 (2.1)	N.A. (N.A., N.A.)	1.269 (0.283, 5.704)	0.7551

Cut-off date: 22-Sep-2023

Time to AML progression is defined as the time between randomization and first diagnosis of AML.

Subjects who have not progressed to AML at the time of analysis is censored at the last assessment date which does not indicate progression to AML.

(a) Hazard ratio calculated by Cox proportional hazard model stratified by baseline RBC transfusion burden (< 4, >= 4 pRBC units) and RS status (RS+, RS-), excluding one subject due to missing RS status. (b) p-value from log-rank test stratified by baseline RBC transfusion burden (< 4, >= 4 pRBC units) and RS status (RS+, RS-), excluding one subject due to missing RS status.

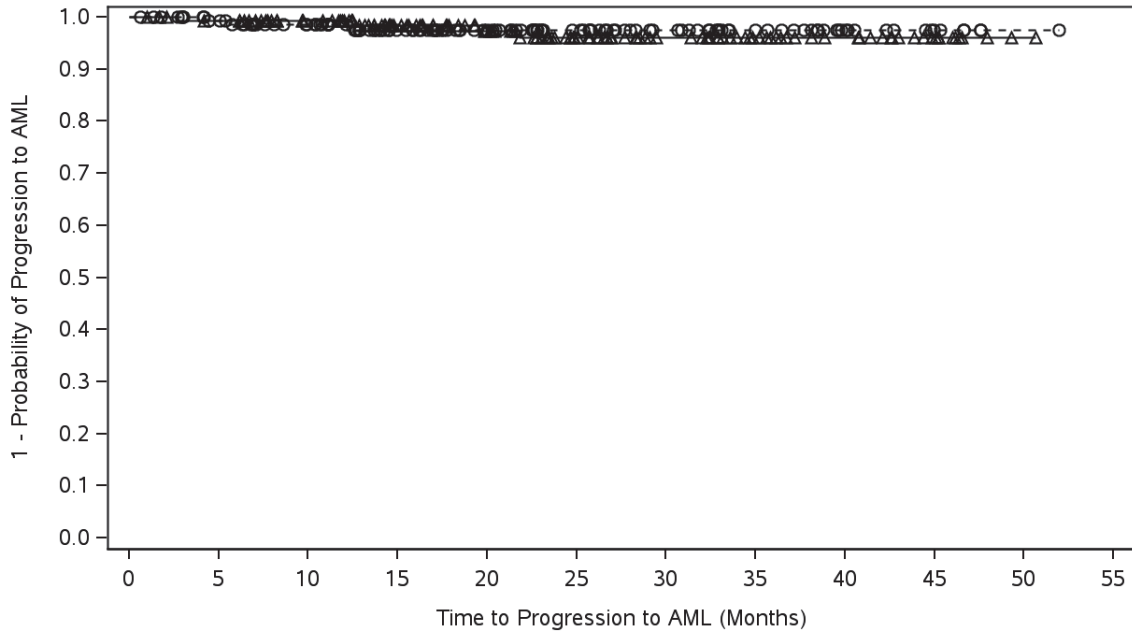
Program Source: /projects/bms214671/stats/market/mamds002_202309/prog/tables/rt-ef-ttallsubjpdamlbh16-ebr1705.sas 15MAR2024:05:56:29

Protocol: ACE-536-MDS-002

Page 1 of 1

Figure 21.2:

Kaplan Meier Plot of Time to Progression to Acute Myeloid Leukemia (AML) – Subjects with sEPO Level at Baseline <200 U/L – New Cutoff – Safety Population



Number of Subjects at Risk

Luspatercept

145	140	127	101	82	59	42	29	20	10	1	0
-----	-----	-----	-----	----	----	----	----	----	----	---	---

Epoetin Alfa

143	132	116	90	71	53	38	25	14	6	1	0
-----	-----	-----	----	----	----	----	----	----	---	---	---

—△— Luspatercept (events: 4/145), median and 95% CI: N.A. (N.A., N.A.)

--○-- Epoetin Alfa (events: 3/143), median and 95% CI: N.A. (N.A., N.A.)

Luspatercept vs. Epoetin Alfa - hazard ratio and 95% CI: 1.269 (0.283, 5.704); pvalue: 0.7551

Cut-off date: 22-Sep-2023

Time to AML progression is defined as the time between randomization and first diagnosis of AML.

Subjects who have not progressed to AML at the time of analysis is censored at the last assessment

date which does not indicate progression to AML.

Cox proportional hazards ratio and log-rank test stratified by baseline RBC transfusion burden (< 4, >= 4 pRBC units) and RS status (RS+, RS-), excluding one subject due to missing RS status.

Program Source: /projects/bms214671/stats/market/mamds002_202309/prog/figures

Program Name: rg-ef-tt1amlbh16-ebr1705.sas

15MAR2024:05:56:54

Protocol: ACE-536-MDS-002

Page 1 of 1

Table 36.2
Summary of Hospitalization
Subjects with sEPO Level at Baseline <200 U/L
ITT Population

Parameter	Luspatercept N = 145	Epoetin Alfa N = 144	Total N = 289
SUBJECTS WITH AT LEAST ONE HOSPITALIZATION IN WEEK 1-24	27 (18.6)	25 (17.4)	52 (18.0)
TYPE OF HOSPITALIZATION			
DAY HOSPITAL	1 (0.7)	1 (0.7)	2 (0.7)
STANDARD UNIT	26 (17.9)	24 (16.7)	50 (17.3)
INTENSIVE CARE UNIT (ICU)	2 (1.4)	2 (1.4)	4 (1.4)
CORONARY CARE UNIT (CCU)	0	0	0
REASON FOR HOSPITALIZATION			
ADVERSE EVENT	24 (16.6)	21 (14.6)	45 (15.6)
PROGRESSION OF DISEASE	0	0	0
SOCIAL REASON IN THE ABSENCE OF AN ADVERSE EVENT	0	0	0
TECHNICAL OR PRACTICAL REASON IN THE ABSENCE OF AN ADVERSE EVENT	0	2 (1.4)	2 (0.7)
OTHER	7 (4.8)	4 (2.8)	11 (3.8)

Cut-off date: 31-Mar-2023

Program Source: /projects/bms214671/stats/market/mamds002_202305/prog/tables/rt-ef-summhospop-ebr1705.sas

26MAR2024:03:32:04

Protocol: ACE-536-MDS-002

Page 1 of 7

Table 76.2
Subjects Disposition
Subjects with sEPO Level at Baseline <200 U/L - New Cutoff
ITT Population

Parameter	Luspatercept N = 145 n (%)	Epoetin Alfa N = 144 n (%)	Total N = 289 n (%)
ANALYSIS POPULATION			
INTENT-TO-TREAT POPULATION (a)	145	144	289
SAFETY POPULATION (b)	145 (100.0)	143 (99.3)	288 (99.7)
HRQOL EVALUABLE POPULATION - EORTC QLQ-C30 (c)	132 (91.0)	128 (88.9)	260 (90.0)
HRQOL EVALUABLE POPULATION - FACT-AN (c)	136 (93.8)	134 (93.1)	270 (93.4)
HRQOL EVALUABLE POPULATION - QUALMS-P (c)	24 (16.6)	9 (6.3)	33 (11.4)
PHARMACOKINETIC (PK) POPULATION (d)	144 (99.3)	0 (0.0)	144 (49.8)

Cut-off date: 22-Sep-2023 (a) The ITT population consists of all randomized subjects regardless of whether or not the subject received investigational product (IP) (b) The Safety population consists of all subjects who were randomized and received at least one dose of IP. (c) The health-related quality-of-life (HRQoL) evaluable population consists of all subjects in the ITT population who completed the respective patient reported outcomes assessment at baseline and at least one post-baseline assessment visit. (d) The Pharmacokinetic (PK) population consists of all subjects who received at least one dose of Luspatercept and had at least one measurable Luspatercept serum concentration. (e) Percentages are based on Safety population. (f) COVID-19 related pages are only to be completed for events occurred after November 2019. (g) Defined as treatment end date after Study Day 161. (h) Percentages are based on ITT population. (i) Defined as end of study date on or after Day 169.

Program Source: /projects/bms214671/stats/market/mamds002_202309/prog/tables/rt-ds-disp-ibr1705.sas

07MAR2024:05:01:50

Protocol: ACE-536-MDS-002

Page 2 of 7

Table 76.2
Subjects Disposition
Subjects with sEPO Level at Baseline <200 U/L - New Cutoff
ITT Population

Parameter	Luspatercept N = 145 n (%)	Epoetin Alfa N = 144 n (%)	Total N = 289 n (%)
NUMBER OF SUBJECTS ON TREATMENT (e)	59 (40.7)	29 (20.3)	88 (30.6)
NUMBER OF SUBJECTS DISCONTINUED FROM TREATMENT (e)	86 (59.3)	114 (79.7)	200 (69.4)
SUBJECT'S STATUS FOR THE TREATMENT PERIOD (e)			
DEATH	13 (9.0)	13 (9.1)	26 (9.0)
ADVERSE EVENT	9 (6.2)	5 (3.5)	14 (4.9)
PREGNANCY	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
PROGRESSIVE DISEASE	5 (3.4)	6 (4.2)	11 (3.8)
LACK OF EFFICACY	28 (19.3)	55 (38.5)	83 (28.8)
WITHDRAWAL BY SUBJECT	13 (9.0)	18 (12.6)	31 (10.8)
NON-COMPLIANCE WITH STUDY DRUG	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
LOST TO FOLLOW-UP	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.3)
STUDY TERMINATED BY SPONSOR	1 (0.7)	2 (1.4)	3 (1.0)
PROTOCOL DEVIATION	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.3)
PHYSICIAN DECISION	7 (4.8)	8 (5.6)	15 (5.2)
OTHER	8 (5.5)	7 (4.9)	15 (5.2)
DISCONTINUATION REASON RELATED TO COVID-19 PANDEMIC (e) (f)			
YES	1 (0.7)	1 (0.7)	2 (0.7)
NO	78 (53.8)	108 (75.5)	186 (64.6)
UNKNOWN	4 (2.8)	0 (0.0)	4 (1.4)
MISSING	3 (2.1)	5 (3.5)	8 (2.8)

Cut-off date: 22-Sep-2023 (a) The ITT population consists of all randomized subjects regardless of whether or not the subject received investigational product (IP) (b) The Safety population consists of all subjects who were randomized and received at least one dose of IP. (c) The health-related quality-of-life (HRQoL) evaluable population consists of all subjects in the ITT population who completed the respective patient reported outcomes assessment at baseline and at least one post-baseline assessment visit. (d) The Pharmacokinetic (PK) population consists of all subjects who received at least one dose of Luspatercept and had at least one measurable Luspatercept serum concentration. (e) Percentages are based on Safety population. (f) COVID-19 related pages are only to be completed for events occurred after November 2019. (g) Defined as treatment end date after Study Day 161. (h) Percentages are based on ITT population. (i) Defined as end of study date on or after Day 169.

Program Source: /projects/bms214671/stats/market/mamds002_202309/prog/tables/rt-ds-disp-ibr1705.sas

07MAR2024:05:01:50

Protocol: ACE-536-MDS-002

Page 3 of 7

Table 76.2
Subjects Disposition
Subjects with sEPO Level at Baseline <200 U/L - New Cutoff
ITT Population

Parameter	Luspatercept N = 145 n (%)	Epoetin Alfa N = 144 n (%)	Total N = 289 n (%)
NUMBER OF SUBJECTS COMPLETED AT LEAST 24 WEEKS ON TREATMENT (e) (g)	130 (89.7)	118 (82.5)	248 (86.1)
NUMBER OF SUBJECTS DISCONTINUED FROM TREATMENT IN WEEK 1-24 (e)	15 (10.3)	24 (16.8)	39 (13.5)
REASON FOR TREATMENT DISCONTINUATION IN WEEK 1-24 (e)			
DEATH	2 (1.4)	5 (3.5)	7 (2.4)
ADVERSE EVENT	2 (1.4)	3 (2.1)	5 (1.7)
PREGNANCY	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
PROGRESSIVE DISEASE	2 (1.4)	0 (0.0)	2 (0.7)
LACK OF EFFICACY	3 (2.1)	5 (3.5)	8 (2.8)
WITHDRAWAL BY SUBJECT	5 (3.4)	4 (2.8)	9 (3.1)
NON-COMPLIANCE WITH STUDY DRUG	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
LOST TO FOLLOW-UP	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
STUDY TERMINATED BY SPONSOR	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
PROTOCOL DEVIATION	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
PHYSICIAN DECISION	1 (0.7)	3 (2.1)	4 (1.4)
OTHER	0 (0.0)	4 (2.8)	4 (1.4)

Cut-off date: 22-Sep-2023 (a) The ITT population consists of all randomized subjects regardless of whether or not the subject received investigational product (IP) (b) The Safety population consists of all subjects who were randomized and received at least one dose of IP. (c) The health-related quality-of-life (HRQoL) evaluable population consists of all subjects in the ITT population who completed the respective patient reported outcomes assessment at baseline and at least one post-baseline assessment visit. (d) The Pharmacokinetic (PK) population consists of all subjects who received at least one dose of Luspatercept and had at least one measurable Luspatercept serum concentration. (e) Percentages are based on Safety population. (f) COVID-19 related pages are only to be completed for events occurred after November 2019. (g) Defined as treatment end date after Study Day 161. (h) Percentages are based on ITT population. (i) Defined as end of study date on or after Day 169.

Program Source: /projects/bms214671/stats/market/mamds002_202309/prog/tables/rt-ds-disp-ebr1705.sas

07MAR2024:05:01:50

Protocol: ACE-536-MDS-002

Page 4 of 7

Table 76.2
Subjects Disposition
Subjects with sEPO Level at Baseline <200 U/L - New Cutoff
ITT Population

Parameter	Luspatercept N = 145 n (%)	Epoetin Alfa N = 144 n (%)	Total N = 289 n (%)
NUMBER OF SUBJECTS CONTINUED TO 42-DAY FOLLOW-UP (h)	52 (35.9)	75 (52.1)	127 (43.9)
SUBJECT'S STATUS FOR 42-DAY FOLLOW-UP PERIOD (h)			
COMPLETED	41 (28.3)	60 (41.7)	101 (34.9)
DEATH	2 (1.4)	1 (0.7)	3 (1.0)
ADVERSE EVENT	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
PREGNANCY	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
PROGRESSIVE DISEASE	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.3)
WITHDRAWAL BY SUBJECT	2 (1.4)	1 (0.7)	3 (1.0)
LOST TO FOLLOW-UP	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
STUDY TERMINATED BY SPONSOR	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
PROTOCOL DEVIATION	0 (0.0)	1 (0.7)	1 (0.3)
PHYSICIAN DECISION	0 (0.0)	4 (2.8)	4 (1.4)
OTHER	4 (2.8)	2 (1.4)	6 (2.1)
ALTERNATIVE TREATMENT	2 (1.4)	5 (3.5)	7 (2.4)
DISCONTINUATION REASON RELATED TO COVID-19 PANDEMIC (f) (h)			
YES	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
NO	8 (5.5)	10 (6.9)	18 (6.2)
UNKNOWN	1 (0.7)	1 (0.7)	2 (0.7)
MISSING	2 (1.4)	3 (2.1)	5 (1.7)

Cut-off date: 22-Sep-2023 (a) The ITT population consists of all randomized subjects regardless of whether or not the subject received investigational product (IP) (b) The Safety population consists of all subjects who were randomized and received at least one dose of IP. (c) The health-related quality-of-life (HRQoL) evaluable population consists of all subjects in the ITT population who completed the respective patient reported outcomes assessment at baseline and at least one post-baseline assessment visit. (d) The Pharmacokinetic (PK) population consists of all subjects who received at least one dose of Luspatercept and had at least one measurable Luspatercept serum concentration. (e) Percentages are based on Safety population. (f) COVID-19 related pages are only to be completed for events occurred after November 2019. (g) Defined as treatment end date after Study Day 161. (h) Percentages are based on ITT population. (i) Defined as end of study date on or after Day 169.

Program Source: /projects/bms214671/stats/market/mamds002_202309/prog/tables/rt-ds-disp-eb1705.sas

07MAR2024:05:01:50

Protocol: ACE-536-MDS-002

Page 5 of 7

Table 76.2
Subjects Disposition
Subjects with sEPO Level at Baseline <200 U/L - New Cutoff
ITT Population

Parameter	Luspatercept N = 145 n (%)	Epoetin Alfa N = 144 n (%)	Total N = 289 n (%)
NUMBER OF SUBJECTS CONTINUED TO LONG-TERM FOLLOW-UP (h)	50 (34.5)	72 (50.0)	122 (42.2)
SUBJECT'S STATUS FOR LONG-TERM FOLLOW-UP PERIOD (h)			
COMPLETED	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
DEATH	15 (10.3)	16 (11.1)	31 (10.7)
ADVERSE EVENT	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
PREGNANCY	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
PROGRESSIVE DISEASE	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
WITHDRAWAL BY SUBJECT	7 (4.8)	8 (5.6)	15 (5.2)
LOST TO FOLLOW-UP	0 (0.0)	1 (0.7)	1 (0.3)
STUDY TERMINATED BY SPONSOR	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
PROTOCOL DEVIATION	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
PHYSICIAN DECISION	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
OTHER	2 (1.4)	2 (1.4)	4 (1.4)
ALTERNATIVE TREATMENT	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
DISCONTINUATION REASON RELATED TO COVID-19 PANDEMIC (f) (h)			
YES	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
NO	20 (13.8)	26 (18.1)	46 (15.9)
UNKNOWN	2 (1.4)	1 (0.7)	3 (1.0)
MISSING	2 (1.4)	0 (0.0)	2 (0.7)

Cut-off date: 22-Sep-2023 (a) The ITT population consists of all randomized subjects regardless of whether or not the subject received investigational product (IP) (b) The Safety population consists of all subjects who were randomized and received at least one dose of IP. (c) The health-related quality-of-life (HRQoL) evaluable population consists of all subjects in the ITT population who completed the respective patient reported outcomes assessment at baseline and at least one post-baseline assessment visit. (d) The Pharmacokinetic (PK) population consists of all subjects who received at least one dose of Luspatercept and had at least one measurable Luspatercept serum concentration. (e) Percentages are based on Safety population. (f) COVID-19 related pages are only to be completed for events occurred after November 2019. (g) Defined as treatment end date after Study Day 161. (h) Percentages are based on ITT population. (i) Defined as end of study date on or after Day 169.

Program Source: /projects/bms214671/stats/market/mamds002_202309/prog/tables/rt-ds-disp-ibr1705.sas

07MAR2024:05:01:50

Protocol: ACE-536-MDS-002

Page 6 of 7

Table 76.2
Subjects Disposition
Subjects with sEPO Level at Baseline <200 U/L - New Cutoff
ITT Population

Parameter	Luspatercept N = 145 n (%)	Epoetin Alfa N = 144 n (%)	Total N = 289 n (%)
NUMBER OF SUBJECTION ONGOING ON STUDY (h)	85 (58.6)	75 (52.1)	160 (55.4)
NUMBER OF SUBJECTS DISCONTINUED FROM STUDY (h)	60 (41.4)	69 (47.9)	129 (44.6)
PRIMARY REASON FOR STUDY DISCONTINUATION (h)			
DEATH	34 (23.4)	33 (22.9)	67 (23.2)
ADVERSE EVENT	0 (0.0)	1 (0.7)	1 (0.3)
PREGNANCY	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
PROGRESSIVE DISEASE	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
LACK OF EFFICACY	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
WITHDRAWAL BY SUBJECT	14 (9.7)	24 (16.7)	38 (13.1)
LOST TO FOLLOW-UP	1 (0.7)	1 (0.7)	2 (0.7)
STUDY TERMINATED BY SPONSOR	6 (4.1)	3 (2.1)	9 (3.1)
PROTOCOL DEVIATION	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
PHYSICIAN DECISION	3 (2.1)	1 (0.7)	4 (1.4)
OTHER	2 (1.4)	2 (1.4)	4 (1.4)
ALTERNATIVE TREATMENT	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
TRANSITION TO COMMERCIALLY AVAILABLE TREATMENT	0 (0.0)	4 (2.8)	4 (1.4)

Cut-off date: 22-Sep-2023 (a) The ITT population consists of all randomized subjects regardless of whether or not the subject received investigational product (IP) (b) The Safety population consists of all subjects who were randomized and received at least one dose of IP. (c) The health-related quality-of-life (HRQoL) evaluable population consists of all subjects in the ITT population who completed the respective patient reported outcomes assessment at baseline and at least one post-baseline assessment visit. (d) The Pharmacokinetic (PK) population consists of all subjects who received at least one dose of Luspatercept and had at least one measurable Luspatercept serum concentration. (e) Percentages are based on Safety population. (f) COVID-19 related pages are only to be completed for events occurred after November 2019. (g) Defined as treatment end date after Study Day 161. (h) Percentages are based on ITT population. (i) Defined as end of study date on or after Day 169.

Program Source: /projects/bms214671/stats/market/mamds002_202309/prog/tables/rt-ds-disp-ebr1705.sas

07MAR2024:05:01:50

Protocol: ACE-536-MDS-002

Page 7 of 7

Table 76.2
Subjects Disposition
Subjects with sEPO Level at Baseline <200 U/L - New Cutoff
ITT Population

Parameter	Luspatercept N = 145 n (%)	Epoetin Alfa N = 144 n (%)	Total N = 289 n (%)
NUMBER OF SUBJECTS COMPLETED AT LEAST 24 WEEKS ON STUDY (h) (i)	140 (96.6)	131 (91.0)	271 (93.8)
NUMBER OF SUBJECTS DISCONTINUED FROM STUDY IN WEEK 1-24 (h)	5 (3.4)	13 (9.0)	18 (6.2)
PRIMARY REASON FOR STUDY DISCONTINUATION IN WEEK 1-24 (h)			
DEATH	3 (2.1)	6 (4.2)	9 (3.1)
ADVERSE EVENT	0 (0.0)	1 (0.7)	1 (0.3)
PREGNANCY	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
PROGRESSIVE DISEASE	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
LACK OF EFFICACY	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
WITHDRAWAL BY SUBJECT	2 (1.4)	4 (2.8)	6 (2.1)
LOST TO FOLLOW-UP	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
STUDY TERMINATED BY SPONSOR	0 (0.0)	1 (0.7)	1 (0.3)
PROTOCOL DEVIATION	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
PHYSICIAN DECISION	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
OTHER	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
ALTERNATIVE TREATMENT	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
TRANSITION TO COMMERCIALLY AVAILABLE TREATMENT	0 (0.0)	1 (0.7)	1 (0.3)

Cut-off date: 22-Sep-2023 (a) The ITT population consists of all randomized subjects regardless of whether or not the subject received investigational product (IP) (b) The Safety population consists of all subjects who were randomized and received at least one dose of IP. (c) The health-related quality-of-life (HRQoL) evaluable population consists of all subjects in the ITT population who completed the respective patient reported outcomes assessment at baseline and at least one post-baseline assessment visit. (d) The Pharmacokinetic (PK) population consists of all subjects who received at least one dose of Luspatercept and had at least one measurable Luspatercept serum concentration. (e) Percentages are based on Safety population. (f) COVID-19 related pages are only to be completed for events occurred after November 2019. (g) Defined as treatment end date after Study Day 161. (h) Percentages are based on ITT population. (i) Defined as end of study date on or after Day 169.

Program Source: /projects/bms214671/stats/market/mamds002_202309/prog/tables/rt-ds-disp-ibr1705.sas

07MAR2024:05:01:50

Protocol: ACE-536-MDS-002

Page 1 of 4

Table 02.2
Demographics
Subjects with sEPO Level at Baseline <200 U/L
ITT Population

Parameter	Luspatercept N = 145	Epoetin Alfa N = 144	Total N = 289
AGE (YEARS) (a)			
N	145	144	289
MEAN	74.4	74.0	74.2
SD	8.84	9.85	9.34
MEDIAN	75.0	75.5	75.0
Q1, Q3	70.0, 80.0	70.0, 80.0	70.0, 80.0
MIN, MAX	46, 93	31, 91	31, 93
AGE CATEGORIES (YEARS) - N (%)			
<= 64	20 (13.8)	18 (12.5)	38 (13.1)
65-74	48 (33.1)	48 (33.3)	96 (33.2)
>= 75	77 (53.1)	78 (54.2)	155 (53.6)
GENDER - N (%)			
MALE	84 (57.9)	73 (50.7)	157 (54.3)
FEMALE	61 (42.1)	71 (49.3)	132 (45.7)
RACE - N (%)			
AMERICAN INDIAN OR ALASKA NATIVE	0	0	0
ASIAN	18 (12.4)	21 (14.6)	39 (13.5)
BLACK OR AFRICAN AMERICAN	0	0	0
NATIVE HAWAIIAN OR OTHER PACIFIC ISLANDERS	0	0	0
WHITE	114 (78.6)	113 (78.5)	227 (78.5)
NOT COLLECTED OR UNKNOWN	13 (9.0)	10 (6.9)	23 (8.0)

Cut-off date: 31-Mar-2023

(a) Age (years) = (Informed consent date - date of birth + 1)/365.25, then truncating.

(b) BMI (kg/m²) = baseline weight (kg) / (height (m))^2.

(c) North America: Canada, US. Europe: Austria, Belgium, CZ, France, Germany, Greece, Hungary, Italy, Lithuania, Netherlands, Poland, Portugal, Spain, Sweden, Switzerland, Ukraine, UK. Asia: Japan, Korea, Taiwan. Rest of world: Israel, Russia, Turkey, Australia.

Program Source: /projects/bms214671/stats/market/mamds002_202305/prog/tables/rt-dm-demo-ebr1705.sas

16APR2024:05:43:04

Protocol: ACE-536-MDS-002

Page 2 of 4

Table 02.2
Demographics
Subjects with sEPO Level at Baseline <200 U/L
ITT Population

Parameter	Luspatercept N = 145	Epoetin Alfa N = 144	Total N = 289
ETHNICITY - N (%)			
HISPANIC OR LATINO	8 (5.5)	12 (8.3)	20 (6.9)
NOT HISPANIC OR LATINO	124 (85.5)	121 (84.0)	245 (84.8)
NOT REPORTED	13 (9.0)	9 (6.3)	22 (7.6)
UNKNOWN	0	2 (1.4)	2 (0.7)
HEIGHT (CM)			
N	142	144	286
MEAN	166.33	164.40	165.36
SD	10.808	11.107	10.983
MEDIAN	165.00	165.00	165.00
Q1, Q3	158.20, 175.00	156.00, 172.50	157.50, 174.00
MIN, MAX	140.7, 190.0	124.4, 191.4	124.4, 191.4
WEIGHT (KG)			
N	145	144	289
MEAN	72.34	71.02	71.68
SD	16.209	16.644	16.412
MEDIAN	69.00	69.40	69.00
Q1, Q3	61.20, 83.20	59.25, 79.50	60.00, 82.60
MIN, MAX	33.0, 122.0	32.0, 127.0	32.0, 127.0

Cut-off date: 31-Mar-2023

(a) Age (years) = (Informed consent date - date of birth + 1)/365.25, then truncating.

(b) BMI (kg/m²) = baseline weight (kg) / (height (m))^2.

(c) North America: Canada, US. Europe: Austria, Belgium, CZ, France, Germany, Greece, Hungary, Italy, Lithuania, Netherlands, Poland, Portugal, Spain, Sweden, Switzerland, Ukraine, UK. Asia: Japan, Korea, Taiwan. Rest of world: Israel, Russia, Turkey, Australia.

Program Source: /projects/bms214671/stats/market/mamds002_202305/prog/tables/rt-dm-demo-ebr1705.sas

16APR2024:05:43:04

Protocol: ACE-536-MDS-002

Page 3 of 4

Table 02.2
Demographics
Subjects with sEPO Level at Baseline <200 U/L
ITT Population

Parameter	Luspatercept N = 145	Epoetin Alfa N = 144	Total N = 289
WEIGHT CATEGORIES (KG) - N (%)			
< 55	17 (11.7)	24 (16.7)	41 (14.2)
55 TO < 70	56 (38.6)	49 (34.0)	105 (36.3)
70 TO < 85	43 (29.7)	42 (29.2)	85 (29.4)
85 TO < 100	19 (13.1)	22 (15.3)	41 (14.2)
>= 100	10 (6.9)	7 (4.9)	17 (5.9)
BMI (KG/M^2) (b)			
N	142	144	286
MEAN	25.9	26.1	26.0
SD	4.34	4.92	4.63
MEDIAN	25.3	25.1	25.2
Q1, Q3	23.1, 28.1	22.6, 29.0	22.8, 28.6
MIN, MAX	14.8, 39.4	15.3, 43.5	14.8, 43.5
BMI CATEGORIES (KG/M^2) - N (%)			
< 18.5	4 (2.8)	2 (1.4)	6 (2.1)
18.5 TO < 25	61 (42.1)	66 (45.8)	127 (43.9)
25 TO < 30	51 (35.2)	49 (34.0)	100 (34.6)
>= 30	26 (17.9)	27 (18.8)	53 (18.3)
MISSING	3 (2.1)	0	3 (1.0)

Cut-off date: 31-Mar-2023

(a) Age (years) = (Informed consent date - date of birth + 1)/365.25, then truncating.

(b) BMI (kg/m^2) = baseline weight (kg) / (height (m))^2.

(c) North America: Canada, US. Europe: Austria, Belgium, CZ, France, Germany, Greece, Hungary, Italy, Lithuania, Netherlands, Poland, Portugal, Spain, Sweden, Switzerland, Ukraine, UK. Asia: Japan, Korea, Taiwan. Rest of world: Israel, Russia, Turkey, Australia.

Program Source: /projects/bms214671/stats/market/mamds002_202305/prog/tables/rt-dm-demo-ebr1705.sas

16APR2024:05:43:04

Protocol: ACE-536-MDS-002

Page 4 of 4

Table 02.2
Demographics
Subjects with sEPO Level at Baseline <200 U/L
ITT Population

Parameter	Luspatercept N = 145	Epoetin Alfa N = 144	Total N = 289
REGION 1			
US	3 (2.1)	7 (4.9)	10 (3.5)
NON-US	142 (97.9)	137 (95.1)	279 (96.5)
REGION 2 (c)			
NORTH AMERICA	8 (5.5)	8 (5.6)	16 (5.5)
EUROPE	90 (62.1)	89 (61.8)	179 (61.9)
ASIA	15 (10.3)	20 (13.9)	35 (12.1)
REST OF WORLD	32 (22.1)	27 (18.8)	59 (20.4)

Cut-off date: 31-Mar-2023

(a) Age (years) = (Informed consent date - date of birth + 1)/365.25, then truncating.

(b) BMI (kg/m²) = baseline weight (kg) / (height (m))².

(c) North America: Canada, US. Europe: Austria, Belgium, CZ, France, Germany, Greece, Hungary, Italy, Lithuania, Netherlands, Poland, Portugal, Spain, Sweden, Switzerland, Ukraine, UK. Asia: Japan, Korea, Taiwan. Rest of world: Israel, Russia, Turkey, Australia.

Program Source: /projects/bms214671/stats/market/mamds002_202305/prog/tables/rt-dm-demo-ebr1705.sas

16APR2024:05:43:04

Protocol: ACE-536-MDS-002

Page 1 of 3

Table 03.2
Baseline Disease Characteristics
Subjects with sEPO Level at Baseline <200 U/L
ITT Population

	Luspatercept N = 145	Epoetin Alfa N = 144	Total N = 289

BASELINE TRANSFUSION BURDEN (CATEGORIZED) - N (%) (a)			
< 4 UNITS	98 (67.6)	96 (66.7)	194 (67.1)
= 2 UNITS	68 (46.9)	69 (47.9)	137 (47.4)
>= 4 UNITS	47 (32.4)	48 (33.3)	95 (32.9)
BASELINE TRANSFUSION BURDEN (a)			
N	145	144	289
MEAN	3.1	3.0	3.1
SD	1.53	1.41	1.47
MEDIAN	2.0	2.0	2.0
Q1, Q3	2.0, 4.0	2.0, 4.0	2.0, 4.0
MIN, MAX	1, 10	0, 8	0, 10
MDS CLASSIFICATION WHO 2016 AT BASELINE - N (%)			
MDS-SLD	1 (0.7)	4 (2.8)	5 (1.7)
MDS-MLD	40 (27.6)	39 (27.1)	79 (27.3)
MDS-RS-SLD	2 (1.4)	5 (3.5)	7 (2.4)
MDS-RS-MLD	101 (69.7)	91 (63.2)	192 (66.4)
OTHER	1 (0.7)	4 (2.8)	5 (1.7)
MDS/MPN-RS-T	1 (0.7)	4 (2.8)	5 (1.7)
MISSING	0	1 (0.7)	1 (0.3)
IPSS-R RISK CLASSIFICATION AT BASELINE - N (%)			
VERY LOW	13 (9.0)	15 (10.4)	28 (9.7)
LOW	103 (71.0)	107 (74.3)	210 (72.7)
INTERMEDIATE	27 (18.6)	20 (13.9)	47 (16.3)
HIGH	1 (0.7)	0	1 (0.3)
MISSING	1 (0.7)	2 (1.4)	3 (1.0)

Cut-off date: 31-Mar-2023

(a) Baseline transfusion burden is defined as the number of RBC units received prior to or on the first dose date.

(b) Time since original MDS diagnosis is defined as the number of months from the date of original diagnosis to the date of informed consent.

Program Source: /projects/bms214671/stats/market/mamds002_202305/prog/tables/rt-dm-basedisepl200-ebr1705.sas

16APR2024:05:43:13

Protocol: ACE-536-MDS-002

Page 2 of 3

Table 03.2
Baseline Disease Characteristics
Subjects with sEPO Level at Baseline <200 U/L
ITT Population

	Luspatercept N = 145	Epoetin Alfa N = 144	Total N = 289
ECOG PERFORMANCE - N (%)			
0	58 (40.0)	54 (37.5)	112 (38.8)
1	84 (57.9)	76 (52.8)	160 (55.4)
2	3 (2.1)	14 (9.7)	17 (5.9)
TIME SINCE ORIGINAL MDS DIAGNOSIS (YEARS) (CATEGORIZED) - N (%) (b)			
<= 1	85 (58.6)	100 (69.4)	185 (64.0)
> 1 TO <= 2	17 (11.7)	15 (10.4)	32 (11.1)
> 2 TO <= 5	25 (17.2)	17 (11.8)	42 (14.5)
> 5	18 (12.4)	12 (8.3)	30 (10.4)
TIME SINCE ORIGINAL MDS DIAGNOSIS (MONTHS) (b)			
N	145	144	289
MEAN	23.7	15.5	19.6
SD	35.94	26.45	31.78
MEDIAN	6.5	4.2	5.0
Q1, Q3	2.0, 29.6	1.2, 16.6	1.6, 23.2
MIN, MAX	0, 243	0, 172	0, 243

Cut-off date: 31-Mar-2023

(a) Baseline transfusion burden is defined as the number of RBC units received prior to or on the first dose date.

(b) Time since original MDS diagnosis is defined as the number of months from the date of original diagnosis to the date of informed consent.

Program Source: /projects/bms214671/stats/market/mamds002_202305/prog/tables/rt-dm-basediseplt200-ebr1705.sas

16APR2024:05:43:13

Protocol: ACE-536-MDS-002

Page 3 of 3

Table 03.2
Baseline Disease Characteristics
Subjects with sEPO Level at Baseline <200 U/L
ITT Population

	Luspatercept N = 145	Epoetin Alfa N = 144	Total N = 289
RING SIDEROBLASTS STATUS - N (%)			
RS+	106 (73.1)	101 (70.1)	207 (71.6)
RS-	39 (26.9)	42 (29.2)	81 (28.0)
MISSING	0	1 (0.7)	1 (0.3)
SF3B1 - N (%)			
MUTATED	94 (64.8)	80 (55.6)	174 (60.2)
NON-MUTATED	50 (34.5)	58 (40.3)	108 (37.4)
MISSING	1 (0.7)	6 (4.2)	7 (2.4)

Cut-off date: 31-Mar-2023

(a) Baseline transfusion burden is defined as the number of RBC units received prior to or on the first dose date.

(b) Time since original MDS diagnosis is defined as the number of months from the date of original diagnosis to the date of informed consent.

Program Source: /projects/bms214671/stats/market/mamds002_202305/prog/tables/rt-dm-basedisepl200-ebr1705.sas

16APR2024:05:43:13

Protocol: ACE-536-MDS-002

Page 1 of 1

Table 77.2
 Summary of Treatment Duration
 Subjects with sEPO Level at Baseline <200 U/L - New Cutoff
 Safety Population

Parameter	Luspatercept N = 145	Epoetin Alfa N = 143	Total N = 288
TREATMENT DURATION IN WEEK 1-24 (WEEKS)			
N	145	143	288
MEAN	22.8	21.9	22.4
SD	3.85	5.53	4.77
MEDIAN	24.0	24.0	24.0
Q1, Q3	24.0, 24.0	24.0, 24.0	24.0, 24.0
MIN, MAX	3, 24	1, 24	1, 24
OVERALL TREATMENT DURATION (WEEKS)			
N	145	143	288
MEAN	81.1	63.5	72.3
SD	52.64	50.41	52.20
MEDIAN	64.0	48.9	59.6
Q1, Q3	39.0, 117.7	25.0, 89.9	28.9, 101.0
MIN, MAX	3, 221	1, 227	1, 227

Cut-off date: 22-Sep-2023

Treatment duration in Week 1-24 (in weeks) is defined as min(overall treatment duration, 24).

Overall Treatment Duration (weeks) = [(Treatment end date) - (the date of the first dose of IP) + 1]/7.

Program Source: /projects/bms214671/stats/market/mamds002_202309/prog/tables/rt-ex-trtdur-ebr1705.sas

07MAR2024:05:02:26