



## Luspatercept anemi vid transfusionskrävande beta-talassemi hos vuxna

### *En preliminär bedömning*

Datum för leverans: 2020-01-31

Denna bedömningsrapport är utformad för att ge en bild av ett kommande läkemedels eller ny indikations potentiella värde och dess sannolika konsekvens för sjukvården. Rapporten är inte en läkemedelsvärdering utan ett tidigt underlag ämnat för landstingens förberedelser. Informationen om ett nytt läkemedel är vanligen begränsad innan det godkänts och slutsatserna som dras i detta dokument måste därför betraktas som preliminära. Rapporten gäller vid den tidpunkt den skrevs och revideras inte.

Den tidiga bedömningsrapporten tas fram av 4-länsgruppen (VGR, SLL, RÖ och RS) på uppdrag av SKR.

Bedömningsrapporten är främst ämnad för läkemedelsstrategiskt arbete i Sveriges regioner. Om annan organisation önskar tillgång till materialet ska denna kontakta koordinatören (Johanna Glad) i Region Skåne.

### **Rapport**

#### **Allmänt om substansen**

Luspatercept (ACE-536) från Acceleron Pharma och Celgene Corporation är en "erythroid maturation agent (EMA)". Substansen luspatercept är ett lösligt, rekombinant framställt, typ IIB-aktivinreceptor-fusionsprotein som genom bindning till TGF $\beta$ -ligander minskar den felaktiga Smad2/3-signaleringen som hämmar erythropoesen. Därmed stimuleras mognad av friska röda blodkroppar och hemoglobinnivåerna ökar [1]. De indikationer man söker marknadsföringstillstånd för är anemi vid myelodysplastiskt syndrom (MDS) och anemi vid transfusionskrävande beta-talassemi hos vuxna [2]. Substansen administreras genom subkutan injektion med startdos 1,0 mg/kg var tredje vecka [2].

På indikationen transfusionskrävande beta-talassemi har luspaterceptbehandling fått sär-läkemedelsstatus inom EU och orphan drug status i USA [2].

#### **Förväntat godkännande**

Ansökan om marknadsföringstillstånd av luspatercept vid transfusionskrävande beta-talassemi lämnades in i slutet av april 2019 [3] och beslut väntas under våren 2020.

#### **Kliniskt behov och patientpopulation**

Beta-talassemi ingår i sjukdomsgruppen hemoglobinopatier, autosomt recessivt ärftliga sjukdomar kännetecknade av att felaktigt hemoglobinprotein bildas [4]. I sjukdomsgruppen ingår beta-talassemi och sicklecellanemi. Beta-talassemi orsakas av mutationer i HBB-genen på kromosom 11 (11p15.4). Vid mutationer på denna gen som är en mall för betaglobinkedjan bildas inte korrekta  $\beta$ -globinkedjor [5]. Med färre intakta  $\beta$ -globinkedjor får patienterna ett överskott av  $\alpha$ -kedjor som bildar olösliga utfällningar vilket skadar röda blodkroppars cellvägg och orsakar hemolys. Kompensatoriskt ökad produktion av erythrocyter kan leda till mjält- och leverförstoring, risk för trombossjukdom inklusive stroke samt ökade benmärgsrum i skelettet. På grund av anemin som följer ökar järnupptaget med risk för järnöverskott och järninlagringar, något som kan spås på ytterligare av transfusioner [4, 5].

Sjukdomens svårighetsgrad beror på typ av mutation och om ena eller båda HBB-generna är muterade. Man skiljer på beta-talassemia minor (vanligen en muterad och en normal gen), beta-talassemia intermedia och beta-talassemia major. Dessutom finns tysta bärare som inte

har några symptom [4, 5]. Det är främst vid beta-talassemia major som regelbundna blodtransfusioner behövs.

Den allvarligaste formen av beta-talassemi, beta-talassemia major, blir oftast uppenbar under första levnadsåret då fetalt HbF skiftar till HbA [4]. Anemin leder till minskad tillväxt och risk för utvecklingshämning och infektionskänslighet. Kraftig lever- och mjältoförstoring uppkommer också tidigt. De ökade benmärgsrummen leder till skelettskörhet med risk för frakturer och speciellt utseende på grund av påverkan på ansiktsskelettet. Utan blodtransfusioner dör de flesta individer med beta-talassemia major vid två till tre års ålder till följd av anemi och hjärtsvikt [4].

Totalt har man beräknat att 1,5 procent av befolkningen, globalt, bär på anlag för beta-talassemi [2]. WHO gjorde för 25 år sedan en uppskattning att det årligen föds 26 000 barn med svår beta-talassemi [5]. Sjukdomen är vanligast i Medelhavsområdet, norra Afrika, Mellanöstern, Indien och Sydostasien där prevalensen ligger på 1–20 procent [5]. I Storbritannien beräknas incidensen av beta-talassemia major vara 1/100 000 [5]. Enligt Socialstyrelsens hemsida för ovanliga diagnoser saknas säkra uppgifter om hur många individer i Sverige som har beta-talassemi [4]. Man uppskattar att det finns cirka 100 personer i Sverige med transfusionsberoende beta-talassemi [4].

### **Förskrivarkategori**

Vuxnehematologer inom högspecialiserad vård.

### **Rekommenderad behandling idag**

Enligt riktlinjer från svensk förening för hematologi ges transfusion vid Hb under 95–105 gram per liter [6]. Målet med transfusionerna är att hålla Hb mellan 110–115 g/L, enligt WHO-rekommendationen [4]. Ett alternativt mål är att se till att Hb inte sjunker under cirka 90–95 g/L före nästa transfusion. Oftast ges transfusionerna varannan till var fjärde vecka [4]. Det är främst vid beta-talassemia major som regelbundna blodtransfusioner behövs [4, 6].

Ibland krävs kombinationsbehandling av olika kelatbindare för att uppnå god hematokromatosbehandling [6]. Då ges kelatbindare som subkutant deferoxamin med hjälp av pump (5–6 nätter per vecka) alternativt per oralt deferipron eller deferasirox [4, 6]. D-vitaminbrist är inte ovanligt och substitution kan behövas. Likaså krävs observation på tromboemboliska komplikationer och antikoagulantibehandling kan bli aktuellt, evidens avseende profylax är dock sparsam [6].

Ett annat behandlingsalternativ är allogen hematopoetisk stamcellstransplantation [4]. Detta förutsätter dock en HLA-matchad syskondonator. Risken för komplikationer vid allogen hematopoetisk stamcellstransplantation är inte obetydlig och den transplantationsrelaterade mortalitet beräknas till mellan två och tio procent [5].

### **Klinisk effekt**

Avseende luspaterecept effekt vid indikationen transfusionskrävande beta-talassemi föreligger interrimresultat från en fas 3-studie [7] och en fas 2-studie [8, 9]. Den pågående dubbelblindade placebokontrollerade randomiserade fas 3-studien (BELIEVE) [7] ligger till grund för ansökan om marknadsföringstillstånd [3]. Studien visade bättre effekt av luspaterecept än placebo avseende den primära effektvariabeln, minst 33 procents reduktion av transfusionsbehov och signifikant skillnad till luspaterecepts fördel för de centrala sekundära utfallsvariablerna (se Tabell 1). Jämfört med placebo sågs även en signifikant sänkning av

serumferritin. Järnkonzentration i levern (LIC, Liver Iron Concentration) påverkades inte av luspatercept [10].

Den öppna icke-randomiserade fas 2-studien består av en avslutad doseskalering-behandlingsstudie [8] och dess pågående fortsättningsstudie [9]. Studien inkluderade både transfusionsberoende beta-talassemi-patienter (n=31) och icke-transfusionsberoende beta-talassemi-patienter (n=33) [8]. I den avslutade delen av studien behandlades patienter i genomsnitt i 428 dagar (intervall 21–768 dagar). Av de 64 patienter som ingick i doseskaleringsdelen inkluderades 51 patienter (varav 24 med transfusionsberoende beta-talassemi) i fortsättningsstudien där patienter behandlas med luspatercept 0,8–1,25 mg/kg var tredje vecka. Studien planeras att pågå i upp till fem år. Interimresultat har presenterats på vetenskapliga möten och resultaten från den initiala och extensionsdelen har sammanfattats i en publikation [11]. Det primära utfallsmåttet ( $\geq 20\%$  sänkt transfusionsbehov under 12 veckor) nåddes hos 26 av 32 patienter (81%) med transfusionsberoende beta-talassemi [11]. Hos 67 procent av patienterna med transfusionsberoende beta-talassemi i studien, som initialt hade en järnkonzentration i levern  $LIC \geq 5$  mg/g, minskade LIC med  $\geq 2$  mg/g efter minst sex månaders behandling med luspatercept [12]. Ingen förbättring i livskvalitet sågs hos patienter med transfusionsberoende beta-talassemi [11]. Hos de som behandlades med luspatercept sågs en komplett läkning av kroniska sår vid maleoli hos sex patienter [11], av dessa hade åtminstone en patient transfusionsberoende beta-talassemi [6].

### **Kliniska observanda**

Luspaterceptbehandling i fas 3-studien (BELIEVE) har rapporterats att tolereras väl [10, 13]. Behandlingsrelaterade biverkningar av grad 3–4 uppkom dubbelt så ofta hos luspaterceptbehandlade individer som i placebogruppen (Tabell 2). Inga patienter har rapporterats avlidna i luspaterceptgruppen på grund av behandlingsrelaterade biverkningar men det är oklart om det förekom dödsfall som inte bedömts vara behandlingsrelaterade.

Patienter med beta-talassemi har generellt en ökad risk för tromboemboliska komplikationer. Risken är högre vid icke-transfusionsberoende beta-talassemi jämfört med transfusionsberoende beta-talassemi [6]. I en multicenterstudie har man sett att fyra procent av patienterna med talassemia major haft en trombotisk komplikation. Risken ökar vid anemi, trombocytos, samt hos de som aldrig fått transfusioner. Splenektomi leder till 4–5 gånger högre risk för trombos hos patienter med icke-transfusionsberoende beta-talassemi [14], och splenektomi ökar förmodligen trombosrisken även hos patienter med transfusionsberoende beta-talassemi. Risken för tromboemboliska komplikationer kan öka hos patienter med transfusionsberoende beta-talassemi vars transfusionsbehov sänks med hjälp av luspatercept [15]. Det är ett observandum att i BELIEVE studien, där endast transfusionsberoende beta-talassemi patienter ingick (58 procent splenektomerade i behandlings- och placebogruppen), förekom tromboemboliska händelser oftare i behandlingsgruppen, 3,6 procent jämfört med 0,9 procent i placebogruppen (Tabell 2). Uppföljningstiden är något oklar, men var åtminstone 48 veckor [13, 16]. Endast biverkningar som enligt företagets bedömning var behandlingsrelaterade har redovisats.

Uppföljning av säkerheten för samtliga patienter (transfusionsberoende och icke-transfusionsberoende beta-talassemi) i en öppen fas 2-studien presenterades 2019 [11]. Behandlingsrelaterade biverkningar (TEAE) av grad 3 sågs hos 23 procent (n=15). Den vanligaste biverkan var skelettsmärta (5%) och den sades uppkomma oftare hos patienter med transfusionsberoende beta-talassemi. Det förekom inga TEAE av grad 4. Ett dödsfall i hjärtstopp bedömdes att inte vara behandlingsrelaterad [11]. I tidigare presenterade resultat,

gällande endast transfusionsberoende beta-talassemi, uppgavs att skelettsmärtor sågs hos 50 procent (15/30) i doseringsstudie (dose-finding study) och hos 21 procent (5/24) i efterföljande extensionsstudien [17].

Luspaterceptbehandling har inte nämnvärt påverkat antalet av vita blodkroppar enligt enstaka tidiga rapporter från doseskaleringsdelen av fas 2-studien. Ingen information framkommer dock i de rapporter som publicerades senare [11]. Inga patienter har rapporterats utveckla antikroppar mot luspatercept under behandlingstiden i fas 2-studien enligt data för 30 patienter (7 transfusionsberoende beta-talassemi och 23 icke-transfusionsberoende beta-talassemi) [18].

Growth differentiation factor 11 (GDF-11) har föreslagits vara den huvudsakliga tillväxtfaktorn som medierar effekten av TGF $\beta$ -inhibitionen som uppkommer när luspatercept binds till TGF $\beta$  [19]. Detta har dock nyligen motbevisats [19]. Att verkningsmekanismen inte är helt klarlagd för luspatercept är ett observandum, med tanke på att effekter av TGF $\beta$ -systemet på immunceller är pleiotropiska, således både hämmande och stimulerande [20]. TGF $\beta$  kan dessutom både motverka och stimulera tumörutveckling [2]. I litteraturen har man framfört att just pleiotropisk komplexitet gör att långtidsbehandling med TGF $\beta$ -hämmare mot cancer kan vara en illa genomtänkt strategi [21].

Långtidseffekter av luspaterceptbehandlingen är okända, vilket är ett observandum med tanke på att incidens av cancer uppskattas vara över 50 procent högre hos talassemipatienter än hos den generella populationen [22].

### **Andra avslutade och pågående studier med aktuell substans**

En öppen fas 3-långtidsuppföljningsstudie av de patienter med transfusionsberoende beta-talassemi och icke-transfusionsberoende beta-talassemi som deltagit i någon av luspaterceptstudier har påbörjades i april 2019 [23].

En fas 2-studie vid myelofibros pågår där preliminära resultat väntas andra halvan av 2019 [26]. Ansökan om marknadsföringstillstånd är även inlämnat på indikationen myelodysplastiskt syndrom (MDS) baserat på fas 3-studien MEDALIST [24, 25]. En fas 3-studie, COMMANDS, inkluderar nu patienter med indikationen MDS med lägre risk och där väntas preliminära resultat under 2020 [27].

Samma tidsram gäller fas 2-studien BEYOND som inkluderar patienter med icke-transfusionsberoende beta-talassemi [28].

### **Andra substanser i pipeline för samma indikation**

Sotatercept är en annan TGF $\beta$ -betaligandfångare som visats ha effekt på Hb och transfusionsbehov i fas 1/2-studie [29]. Det finns ett flertal registrerade fas 1/2-studier där olika typer av lentivirala vektorer studeras i fas 1/2-studier vid transfusionsberoende beta-talassemi [30-32]. I en fas 2-studie med ST-400 används Sangamos zinkfingernukleas-teknologi för att genetiskt modifiera patientens egna celler till att öka BCL11A-genen som undertrycker fetal-Hb-produktion [33]. På så sätt ökar fetalt-Hb vilket tänkts kunna kompensera det reducerade adulta och defekta hemoglobinet som beta-tallemipatienter har [33].

Andra metoder som också prövas i fas 2-studier vid beta-talassemi är T-cellsutarmat benmärgstransplantat från icke-matchade donatorer [34, 35] och ruxolitinib, en JAK2-hämmare idag godkänd för behandling av myelofibros och polycytemi vera [36].

Zynteglo, genterapi med hjälp av lentiviral vektor, godkändes 29 maj 2019 för behandling av transfusionsberoende beta-talassemi som inte är av  $\beta^0/\beta^0$  genotyp och där lämplig donator för stamcellstransplantation saknas [38].

### **Pris**

Priset är idag okänt. Om luspatercept kommer att hanteras som rekvisitionsläkemedel eller förskrivs på recept med injektion i hemmet är inte klart. Om det förra, kommer upphandling sannolikt bli aktuellt.

### **Kostnadsmissiga och andra konsekvenser för vården**

Hälsoekonomiska beräkningar har uppskattat årskostnaden per patient med transfusionskrävande beta-talassemi till mellan 150 000 och 200 000 SEK i olika västländer [5].

Om den nya behandlingen fungerar väl skulle det kunna ersätta regelbundna transfusioner och behandling med kelatbindare och bli ett alternativ till allogen benmärgstransplantation. Detta skulle då kräva omarbetade vårdprogram. Då tillståndet är ovanligt förefaller det rimligt med någon form av nivåstrukturerad såsom redan tillämpas idag. Behovet av kontinuerlig uppföljning torde ej påverkas.

### **Uppföljningsmöjligheter**

Det saknas nationellt kvalitetsregister för hemoglobinopatier. Skulle behandlingen införas vore ett strukturerat införande sannolikt lämpligt för att säkerställa att man följer upp effekt och säkerhet samt tillgång till behandlingen.

### **Andra marknader**

Ansökan om marknadsföringstillstånd är inlämnat parallellt i EU och USA. Luspatercept är idag ännu inte godkänt i något land [3].

### **Troliga framtida försäljningsargument**

Huvudprövaren för studien, Doktor Maria Domenica Cappellini från Milano, Italien citeras: "Beta thalassemia is a very demanding disease... This new approach can totally change the quality of life for the patient. In addition, even for those who don't become completely transfusion independent, reducing transfusions can reduce associated comorbidities." [16]. Samma argument framförs av Celgenes medicinska chef Jay Backstrom: "For decades, the management of beta-thalassemia in adults has been limited to transfusions and iron chelation. Reduction of transfusion burden represents an important step forward for patients with this rare and debilitating blood disease." [37].

### **Författare**

Katri Rosenthal Aizman  
ST-läkare i klinisk farmakologi, PhD  
Karolinska Universitetssjukhuset, Stockholm

Mia von Euler  
Docent, specialist i neurologi och klinisk farmakologi  
Karolinska Universitetssjukhuset, Stockholm  
Ordförande Expertrådet för nervsystemets sjukdomar

---

### **Potentiella bindningar eller jävsförhållanden**

Inga

---

**Tabell 1 Effekt**

	<b>NCT02604433 (BELIEVE) [7, 10]</b>
Antal patienter	n=336 (58% kvinnor, 58% splenektomerade), randomiserade 2:1 224 luspatercept, 112 placebo
Studietyp	Randomiserad, dubbelblind, multicenter, fas III-studie
Inklusionskriterier, i urval	<ul style="list-style-type: none"> <li>- ≥18 år;</li> <li>- β-talassemi eller HbE / β-talassemi*;</li> <li>- transfusionsbehov 6–20 enheter erytrocytkoncentrat inom 24 v inför randomisering;</li> <li>- inga transfusionsfria perioder på ≥35 dagar inom 24 v inför randomisering;</li> <li>- performance status ECOG 0–1</li> </ul>
Exklusionskriterier, i urval	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Sjukdomstillstånd som medför risk i samband med studiebehandlingen eller stör studiedatatolkning</li> <li>- Hemoglobin S/β-talassemi eller α-talassemi (tex HbH)</li> <li>- aktiv hepatit B eller C, HIV-infektion</li> <li>- behandlingskrävande DVT eller stroke inom 24 veckor före randomisering</li> <li>- Långtidsbehandling med antikoagulantia ej avslutad ≥28d innan randomisering</li> <li>- Trombocyter &gt;1000 x 10<sup>9</sup>/L</li> <li>- Dåligt kontrollerad diabetes mellitus inom 24 veckor innan randomisering</li> <li>- Behandling med järnkclering eller hydroxyurea initierad ≤24 veckor före randomisering</li> <li>- Graviditet eller amning</li> <li>- Okontrollerad hypertension</li> <li>- Kronisk systemisk glukokortikoidbehandling inom 12 veckor före randomisering</li> <li>- Svår organskada</li> <li>- Malignitet förutom: kurativt opererat icke-melanom hudcancer eller cervikal cancer in situ, solid tumör utan aktiv sjukdom</li> </ul>
Primär utfallsvariabel	Effekt: - ≥33% reduktion av transfusionsbehov (reduktion ≥2 enheter) v. 13–24 jämfört med utgångsvärdet <sup>#</sup>
Sekundär utfallsvariabel, i urval	<ul style="list-style-type: none"> <li>a) ≥33% sänkt transfusionsbehov v. 37–48 jämfört med utgångsvärdet<sup>#</sup></li> <li>b) ≥50% sänkt av transfusionsbehov v. 13–24 jämfört med utgångsvärdet<sup>#</sup></li> <li>c) ≥50% sänkt av transfusionsbehov v. 37–48 jämfört med utgångsvärdet<sup>#</sup></li> <li>d) medelförändring av transfusionsbehov v. 13–24 jämfört med utgångsvärdet<sup>#</sup></li> <li>e) ≥33% eller ≥50% sänkt av transfusionsbehov inom någon sammanhållen period på 12 eller 24 veckor</li> </ul>
Jämförelsearmar	Luspatercept+BSC vs placebo+BSC. (BSC best supportive care: transfusioner och järnkclering)
Dos	1,0 mg/kg, vid behov titrerat upp till 1,25 mg/kg ges SC var tredje vecka i 48 veckor
Uppföljningstid	Upp till 3 år [3]
Resultat, effekt Primär: Sekundära:	<p>Luspatercept: 21,4% (n=48), placebo 4,5% (n=5) (p&lt;0,0001) [OR 5,79, 95%KI 2,24–14,97]</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>a) Luspatercept 19,6% (n=44), placebo 3,6% (n=4) (p &lt; 0,0001) [OR 6,44, 95%KI 2,27–18,26]</li> <li>b) Luspatercept 7,6% (n=17), placebo 1,8% (n=2) (p= 0,0303) [OR 4,55, 95%KI 1,03–20,11]</li> <li>c) Luspatercept 10,3% (n=23), placebo 0,9% (n=1) (p = 0,0017) [OR 11,92, 95%KI 1,65–86,29]</li> <li>d) -1,35 enheter (P &lt;0,0001) [95%KI -1,77 till -0,93]</li> <li>e) 12v ≥33% Luspatercept 70,5%, placebo 29,5% (p&lt;0,0001) [OR 5,69, 95%KI 3,46–9,35]  12v ≥50% Luspatercept 40,2%, placebo 6,3% (p&lt;0,0001) [OR 9,95, 95%KI 4,44–22,33]  24v ≥33% Luspatercept 41,1%, placebo 2,7% (p&lt;0,0001) [OR 25,02, 95%KI 7,76–80,71]  24v ≥50% Luspatercept 46,5%, placebo 0,9% (p&lt;0,0001) [OR 20,37, 95%KI 2,86–144,94]</li> </ul>

\* β-talassemi med mutationer och eller alfa-globinmultiplikation var tillåtna

NTDT: Non Transfusion Dependent Thalassemia LIC: Liver Iron Concentration, lever järnkclering

<sup>#</sup> utgångsvärde baserat på observationer under en 12-veckorsperiod före randomisering

Performance status ECOG, Eastern Cooperative Oncology Group

**Tabell 2 Säkerhet**

	<b>NCT02604433 (BELIEVE) [10]</b>	
Grad 3–4 TEAE (behandlingsrelaterade biverkningar ≥1%)	<p>Luspatercept (n=223)</p> <p>Grad 3–4 TEAE:</p> <p>Totalt hos 29,1% (n=65)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- anemi 3,1%</li> <li>- stegring LIC 2,7%</li> <li>- hyperurikemi 2,7%</li> <li>- hypertension 1,8%</li> <li>- synkope 1,8%</li> <li>- ryggsmärta 1,3%</li> <li>- skelettsmärta 1,3%</li> <li>- förhöjt urat 1,3%</li> <li>- stegring ASAT 1,3%</li> <li>- stegring ALAT 0,9%</li> <li>- tromboembolism 0,9%</li> </ul>	<p>Placebo (n=109)</p> <p>Grad 3–4 TEAE:</p> <p>Totalt hos 15,6% (n=17)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- anemi 0</li> <li>- stegring LIC 0,9%</li> <li>- hyperurikemi 0</li> <li>- hypertension 0</li> <li>- synkope 0</li> <li>- ryggsmärta 0,9%</li> <li>- skelettsmärta 0</li> <li>- förhöjt urat 0</li> <li>- stegring ASAT 0</li> <li>- stegring ALAT 2,8 %</li> <li>- tromboembolism 0</li> </ul>
SAE (Serious adverse effects)	<p>Trombolism av alla grader hos 8/223 (3,6%) (DVT, LE, portaventrombos, ischemisk stroke, tromboflebit, flebit).</p> <p>Minst en SAE 15,2% (n=34) Inga dödsfall pga TEAE</p> <p>Behandlingsavbrott pga biverkningar: 5,4% (n=12)</p>	<p>Trombolism av alla grader hos 1/109 (0,9%) (flebit).</p> <p>Minst en SAE 5,5% (n=6) 1 dödsfall pga akut kolecystit</p> <p>Behandlingsavbrott pga biverkningar: 0,9% (n=1)</p>



## Referenser

1. Suragani, R.N., et al., Transforming growth factor-beta superfamily ligand trap ACE-536 corrects anemia by promoting late-stage erythropoiesis. *Nat Med*, 2014. 20(4): p. 408-14.
2. Luspatercept for adult patients with beta-thalassemia who require red blood cell transfusions, in Evidence Briefing, N.I. Observatory, Editor. 2018, National Institutet for Health Research: <http://www.io.nihr.ac.uk/>.
3. Celgene Corporation and Acceleron Pharma Announce Submission of Luspatercept Marketing Authorization Application to the European Medicines Agency (EMA) for MDS and Beta-Thalassemia. 2019 April 26, 2019 [cited 2019 Sept, 30]; Available from: <https://ir.celgene.com/press-releases/press-release-details/2019/Celgene-Corporation-and-Acceleron-Pharma-Announce-Submission-of-Luspatercept-Marketing-Authorization-Application-to-the-European-Medicines-Agency-EMA-for-MDS-and-Beta-Thalassemia/default.aspx>.
4. Socialstyrelsen. Thalassemi. Ovanliga diagnoser [cited 2019 Sept, 30]; Available from: <https://www.socialstyrelsen.se/ovanligadiagnoser/thalassemi>.
5. Sii-Felice, K., et al., Hemoglobin disorders: lentiviral gene therapy in the starting blocks to enter clinical practice. *Exp Hematol*, 2018. 64: p. 12-32.
6. Piga, A., et al., Luspatercept (ACE-536) increases hemoglobin and decreases transfusion burden and liver iron concentration in adults with beta-thalassemia: Preliminary results from a phase 2 study. *Haematologica*, 2015. 100: p. 17.
7. NCT02604433. An Efficacy and Safety Study of Luspatercept (ACE-536) Versus Placebo in Adults Who Require Regular Red Blood Cell Transfusions Due to Beta ( $\beta$ ) Thalassemia (BELIEVE). *ClinicalTrials.gov*. U.S. National Library of Medicine [Accessed 2019, Nov, 6]; Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02604433>
8. NCT01749540. Study to Evaluate the Effects of ACE-536 in Patients With Beta-thalassemia. *ClinicalTrials.gov*. U.S. National Library of Medicine [Accessed 2019, Nov, 6]; Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01749540>
9. NCT02268409. ACE-536 Extension Study - Beta Thalassemia. *ClinicalTrials.gov*. U.S. National Library of Medicine [Accessed 2019, Nov, 6]; Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02268409>
10. Cappellini, M., et al. The BELIEVE Trial: Results of a Phase 3, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study of Luspatercept in Adult Beta-Thalassemia Patients Who Require Regular Red Blood Cell (RBC) Transfusions (Presented at the 60th Annual Meeting of the American Society of Hematology (ASH); December 1–4, 2018; San Diego, CA, USA). 2018 [cited 2019 Sept, 19]; Available from: <http://acceleronpharma.com/wp-content/uploads/2018/12/BELIEVE-ASH-2018-Oral-Presentation-for-upload.pdf>.
11. Piga, A.G., et al., Luspatercept improves hemoglobin levels and blood transfusion requirements in a study of patients with beta-thalassemia. *Blood*, 2019. 133(12): p. 1279-1289.

12. Piga, A.G., et al., Luspatercept decreases transfusion burden and liver iron concentration in regularly transfused adults with  $\beta$ -thalassaemia. *Haematologica*, 2017. 102: p. 89-90.
13. Cappellini, M., et al. The Believe Trial: Results of a Phase 3, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study of Luspatercept in Adult Beta-Thalassemia Patients Who Require Regular Red Blood Cell (RBC) Transfusions. *Blood*, 2018, 132(Suppl 1), 163. [cited 2019 Sept, 25]; Available from: [http://www.bloodjournal.org/content/132/Suppl\\_1/163](http://www.bloodjournal.org/content/132/Suppl_1/163).
14. Taher, A.T., D.J. Weatherall, and M.D. Cappellini, Thalassaemia. *Lancet*, 2018. 391(10116): p. 155-167.
15. Porter, J., Beyond transfusion therapy: new therapies in thalassemia including drugs, alternate donor transplant, and gene therapy. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*, 2018. 2018(1): p. 361-370.
16. Major Trials Show Benefits of New Therapy Regimens for Cancer and Blood Disorders. December 01, 2018 [cited 2019 Sept, 30]; Available from: <https://www.hematology.org/Newsroom/Press-Releases/2018/9229.aspx>.
17. Piga, A.G. et al, Luspatercept Decreases Transfusion Burden and Liver Iron Concentration in Regularly Transfused Adults with Beta-Thalassemia. 21st Congress of the European Hematology Association. June 9-12, 2016. [cited 2019 Sept, 30]; Available from: <http://acceleronpharma.com/wp-content/uploads/2017/03/20160612-EHA-2016-Luspatercept-Thal-TD-FINAL.pdf>.
18. Drug Profile Luspatercept. Adis Insight luspatercept 2019-09-13.
19. Camaschella, C., GDF11 is not the target of luspatercept. *Blood*, 2019. 134(6): p. 500-501.
20. Li, M.O., et al., Transforming growth factor-beta regulation of immune responses. *Annu Rev Immunol*, 2006. 24: p. 99-146.
21. Connolly, E.C., J. Freimuth, and R.J. Akhurst, Complexities of TGF-beta targeted cancer therapy. *Int J Biol Sci*, 2012. 8(7): p. 964-78.
22. Taher, A.T. and M.D. Cappellini, How I manage medical complications of beta-thalassemia in adults. *Blood*, 2018. 132(17): p. 1781-1791.
23. NCT04064060. A Study to Evaluate Long-term Safety in Subjects Who Have Participated in Other Luspatercept (ACE-536) Clinical Trials. *ClinicalTrials.gov*. U.S. National Library of Medicine [Accessed 2019, Nov, 6]; Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04064060>
24. NCT02631070. A Study of Luspatercept (ACE-536) to Treat Anemia Due to Very Low, Low, or Intermediate Risk Myelodysplastic Syndromes (MEDALIST). *ClinicalTrials.gov*. U.S. National Library of Medicine [Accessed 2019, Nov, 6]; Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02631070>
25. Fenaux, P., et al., , The Medalist Trial: Results of a Phase 3, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study of Luspatercept to Treat Anemia in Patients with Very Low-, Low-, or Intermediate-Risk Myelodysplastic Syndromes (MDS) with Ring Sideroblasts (RS) Who Require Red Blood Cell (RBC) Transfusions. . *Blood*, 2018. 132(Suppl 1): p. 1-1.

26. NCT03194542. A Safety and Efficacy Study to Evaluate Luspatercept in Subjects With Myeloproliferative Neoplasm-associated Myelofibrosis Who Have Anemia With and Without Red Blood Cell-transfusion Dependence. ClinicalTrials.gov. U.S. National Library of Medicine [Accessed 2019, Nov, 6]; Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03194542>
27. NCT03682536. Efficacy and Safety Study 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 (COMMANDS). ClinicalTrials.gov. U.S. National Library of Medicine [Accessed 2019, Nov, 6]; Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03682536>
28. NCT03342404. A Study to Determine the Efficacy and Safety of Luspatercept in Adults With Non Transfusion Dependent Beta ( $\beta$ )-Thalassemia (BEYOND). ClinicalTrials.gov. U.S. National Library of Medicine [Accessed 2019, Nov, 6]; Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03342404>
29. Cappellini, M.D., et al., Sotatercept, a novel transforming growth factor beta ligand trap, improves anemia in beta-thalassemia: a phase 2, open-label, dose-finding study. *Haematologica*, 2018.
30. NCT03275051. Long-term Safety and Efficacy Follow-up of Subjects Treated With GSK2696277 for Transfusion Dependent Beta-thalassemia in San Raffaele Telethon Institute of Gene Therapy-Beta Thalassemia (TIGET-BTHAL) Study. ClinicalTrials.gov. U.S. National Library of Medicine [Accessed 2019, Nov, 6]; Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03275051>
31. NCT02453477. Gene Therapy for Transfusion Dependent Beta-thalassemia (TIGET-BTHAL). ClinicalTrials.gov. U.S. National Library of Medicine [Accessed 2019, Nov, 6]; Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02453477>
32. NCT03655678. A Safety and Efficacy Study Evaluating CTX001 in Subjects With Transfusion-Dependent  $\beta$ -Thalassemia. ClinicalTrials.gov. U.S. National Library of Medicine [Accessed 2019, Nov, 6]; Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03655678>
33. NCT03432364. A Study to Assess the Safety, Tolerability, and Efficacy of ST-400 for Treatment of Transfusion-Dependent Beta-thalassemia (TDT). ClinicalTrials.gov. U.S. National Library of Medicine [Accessed 2019, Nov, 6]; Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03432364>
34. NCT03653338. T-Cell Depleted Alternative Donor Bone Marrow Transplant for Sickle Cell Disease and Thalassemia (SCD). ClinicalTrials.gov. U.S. National Library of Medicine [Accessed 2019, Nov, 6]; Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03653338>
35. Kiadis Pharma receives approval to begin Phase I/II trial of ATIR201 to treat thalassemia. 2019 [cited 2019 Oct, 22]; Available from: <https://www.kiadis.com/kiadis-pharma-announces-initiation-of-a-phase-iii-clinical-trial-with-atir201-for-thalassemia/>
36. Motta, I., N. Scaramellini, and M.D. Cappellini, Investigational drugs in phase I and phase II clinical trials for thalassemia. *Expert Opin Investig Drugs*, 2017. 26(7): p. 793-802.

37. Celgene and Acceleron Announce Luspatercept Achieved Primary and All Key Secondary Endpoints in Phase III 'BELIEVE' Study in Adults with Transfusion-Dependent Beta-Thalassemia. July 09, 2018 [cited 2019 Oct, 02]; Available from: <https://ir.celgene.com/press-releases/press-release-details/2018/Celgene-and-Acceleron-Announce-Luspatercept-Achieved-Primary-and-All-Key-Secondary-Endpoints-in-Phase-III-BELIEVE-Study-in-Adults-with-Transfusion-Dependent-Beta-Thalassemia/default.aspx>.
38. Zynteglo. EPAR, EMA. [cited 2019 Nov, 8]; Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/zynteglo>