



Luspatercept (ACE-536) anemi vid myelodysplastiskt syndrom (MDS)

En preliminär bedömning

Datum för leverans: 2020-04-24

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 godkännts 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 SKL.

Bedömningsrapporten är främst ämnad för läkemedelsstrategiskt arbete i Sveriges regioner och landsting. 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 stimulerar mognaden av röda blodkroppar [1]. Luspatercept är ett lösligt rekombinant framställt fusionsprotein som består av en modifierad form av den extracellulära domänen av human activinreceptor typ IIb (ActRIIb) länkad till den humana IgG1 Fc-domänen. Genom att inhibera flera ligander inom ”transforming growth factor” (TGF)-beta-superfamiljen ökar luspatercept differentieringen och proliferationen av erytroida progenitorceller [1].

Man har studerat effekten på vuxna patienter med myelodysplastiskt syndrom (MDS) och transfusionsberoende anemi som tillhör riskgrupperna med ”mycket låg till intermediär risk” enligt ”Revised International Prognostic Scoring System” (IPSS-R) [2, 3]. För denna patientpopulation har luspatercept administrerats som subkutan injektion med startdos 1,0 mg/kg var tredje vecka [1].

Förväntat godkännande

Den europeiska läkemedelsmyndigheten EMA tog emot Acceleron Pharmas ansökan om marknadsföringstillståndet i april 2019 [4]. Besked på ansökan väntas under våren/sommaren 2020 [5].

Kliniskt behov och patientpopulation

MDS är en av de vanligaste hematologiska maligniteterna i västvärlden med ökande incidens vid stigande ålder [6]. Det nationella kvalitetsregistret för MDS som omfattar 3202 patienter, varav 80 procent med enbart MDS och 20 procent med MDS och myeloproliferativ neoplasi (MDS/MPN). Rapporten från kvalitetsregistret 2018, anger en årlig incidens av 3,6 nyupptäckta fall/100 000 invånare eller 350 fall för hela riket. Medianåldern för MDS är 76 år och med en åldrande befolkning förväntas antalet fall MDS att öka [7]. Täckningsgraden för MDS-registret varierar mellan regionerna och var 2017 som lägst i Stockholm/Gotland (21 %) och högst i västra regionen (57 %). Den nordiska MDS-gruppen anger en incidens av cirka 4/100 000 invånare och år [8].

MDS omfattar en grupp maligna benmärgssjukdomar vilka karaktäriseras av ineffektiv hematopoes, perifer cytopeni samt ökad risk för progression till akut myeloisk leukemi (AML) [6]. Anemi förekommer hos 85 procent av patienterna vid diagnos och innebär ofta en

terapeutisk utmaning då resistens för nuvarande standardbehandling med erythropoesstimulerande (ESA) läkemedel är vanligt [9]. Enligt en översiktsartikel svarar 30–60 procent av patienterna med MDS initialt på erythropoietin (EPO) eller darbopoetin (DAR). På sikt utvecklar dock 70 procent av patienterna resistens mot EPO eller darbopoetin [10]. På grund av anemin ökar järnupptaget med risk för järnöverskott och järninlagringar. En betydande andel av patienterna med MDS blir transfusionsberoende, 47 procent av patienterna enligt det nationella kvalitetsregistret, vilket kan leda till ytterligare problem med ökad järninlagring och utgöra kardiovaskulära risker [7, 11].

För bedömning av prognosen av nydiagnostiserad MDS använder man sig av ”International Prognostic Scoring System” (IPSS), vilket grundar sig på antal cytopenier, blastförekomst i benmärg samt kromosomavvikelser [12]. Vid behandlingsval brukar man skilja på MDS ”Låg risk”, innefattande IPSS-Låg risk och IPSS-Intermediär-1 samt ”Hög risk” vilket innefattar IPSS-Intermediär-2 och IPSS-Hög risk [11]. IPSS-R är en vidareutveckling av IPSS och delar istället in sjukdomen i fem riskgrupper; IPSS-R-Mycket låg, IPSS-R-Låg, IPSS-R-Intermediär, IPSS-R-Hög och IPSS-R-Mycket hög risk [11].

Användningen av luspatercept (med indikationen låg risk MDS med ringsideroblaster) väntas bli begränsad. Eftersom många av dessa patienter svarar bra på traditionell behandling med ESA är det uppskattade antalet patienter som kan bli aktuella på denna indikation lågt: cirka en till två patienter per 100 000 invånare utifrån en grov uppskattning baserat på antalet patienter på Akademiska sjukhuset i Uppsala [13].

Förskrivarkategori

Hematologer.

Rekommenderad behandling idag

De nordiska NMDS riktlinjerna används över hela Sverige för behandling av MDS [14]. Förstahandsbehandlingen av symptomgivande anemi hos patient med ”Låg risk”-MDS, där potentiellt kurativ behandling med allogen stamcellstransplantation inte är aktuell, är EPO med eventuellt tillägg av granulocytkolonistimulerande faktor (G-CSF). DAR har längre halveringstid än EPO, men likvärdig effekt. Annan understödande behandling vid MDS med ”Låg risk” är blodtransfusion, järnkelatbehandling, immunhämmande behandling (antitymocyt-globulin/cyclosporin A) för särskilda undergrupper och lenalidomid vid isolerad del (5q). För MDS ”Låg risk”-patienter med transfusionsberoende anemi som inte är aktuella för eller inte svarat på befintliga behandlingsalternativ återstår i nuläget enbart experimentell behandling i kliniska prövningar [14].

Klinisk effekt

Det föreligger preliminära resultat från en randomiserad fas 3-studie, MEDALIST, från Europa, Kanada och USA, som presenterades på ASH-konferensen i San Diego 2018 [15-17] (tabell 1). Man redovisar utfallet för 229 patienter med MDS och ringsideroblaster och transfusionskrävande anemi. Patienter hade tidigare fått ESA, alternativt inte bedömts lämpliga för det. Samtliga inkluderade patienterna hade Låg, Mycket Låg eller Intermediär MDS risk enligt IPSS-R. 153 patienter erhöll luspatercept som subkutan injektion med startdos 1,0 mg/kg (maximaldos 1,75 mg/kg) var tredje vecka under minst sex månader. Kontrollgruppen bestod av 76 patienter som erhöll placebo som subkutan injektion var tredje vecka. Det primära effektmåttet var transfusionsfrihet under minst åtta veckor. I gruppen som erhöll luspatercept var 37,9 procent transfusionsfria jämfört med 13,2 procent i placebogruppen [15].

En publikation [18] presenterar data från en öppen fas 2-studie PACE-MDS[19] och från en pågående extensionsstudie [20]. Av 58 patienter erhöll 51 luspatercept i terapeutiska doser, det vill säga 0,75–1,75 mg/kg och för dessa redovisas effektresultat. Man inkluderade anemiska patienter från Tyskland med MDS och IPSS-Låg risk eller IPSS-Intermediär risk-1 samt patienter med icke-proliferativ kronisk myelomonocytisk leukemi. Andelen eller antalet patienter med MDS respektive icke-proliferativ kronisk myelomonocytisk leukemi anges ej, ej heller redovisas effekt eller säkerhet separat för dessa två patientgrupper [18].

Patienter delades upp i lågt transfusionsbehov (<4 enheter blod åtta veckor före studien), respektive högt transfusionsbehov (≥ 4 enheter blod åtta veckor före studien). Luspatercept, administrerades som subkutan injektion i dosen 0,125–1,75 mg/kg var tredje vecka i upp till fem doser eller under högst 12 veckor. Det primära effektmåttet var ”International Working Group-defined Hematological Improvement-Erythroid” (IWG HI-E): ett förbättrat hemoglobinvärde med minst 1,5g/dL (eller 15 g/L) under åtta veckor för patienter med lågt transfusionsbehov och ett minskat antal blodtransfusioner (med minst fyra enheter under åtta veckor) för patienter med högt transfusionsbehov. Ett av de sekundära effektmåtten var transfusionsfrihet under minst åtta veckor. Av de patienter som erhöll terapeutiska doser av luspatercept (0,75–1,75 mg/kg) i bas-och extensionsstudien fick 63 procent förbättrat hemoglobinvärde eller reducerat antalet transfusioner och 38 procent av patienterna var transfusionsfria (se tabell) [18-20].

Kliniska observanda

I MEDALIST skiljde sig inte biverkningsprofilen nämnvärt åt mellan gruppen som erhöll luspatercept jämfört med kontrollgruppen, där 48 patienter (31,4 %) respektive 23 patienter (30,3 %) fick en eller flera allvarliga biverkningar varav fem dödsfall (3,3 %) med luspatercept och fyra (5,3 %) dödsfall i kontrollgruppen [15-17]. I gruppen som erhöll luspatercept orsakades dödsfallen av sepsis (två patienter), multiorgansvikt, njursvikt och hemorragisk chock och i placebogruppen rapporterades sepsis, urosepsis, allmän försämring av hälsotillståndet samt respiratorisk svikt. I gruppen som fick luspatercept identifierades 65 patienter (42,5 %) med grad 3- eller 4-biverkningar och i placebogruppen 34 patienter (44,7 %). De vanligaste grad 3- eller 4-biverkningarna i gruppen som erhöll luspatercept var anemi (6,5 %), fall (4,6 %) och trötthet (4,6 %). 13 patienter (8,5 %) i gruppen med luspatercept respektive sex patienter (7,9 %) i gruppen som fick placebo avbröt studien på grund av biverkningar. Progression till akut myeloisk leukemi noterades hos tre av patienterna (2,0 %) i luspaterceptgruppen och hos en patient (1,3 %) i placebogruppen [17].

I PACE-MDS förekom grad 3-biverkningar hos tre av de luspatercept-behandlade patienterna (5 %), varav två var reversibla; myalgi och allmän försämring av fysisk hälsa medan en innefattade sjukdomsprogression med ökat blastantal [18]. Inget dödsfall relaterat till behandlingen rapporterades. En patient dog under studiens gång men dödsfallet anges i studien inte bero på studiebehandlingen. Två patienter (3 %) avbröt studien på grund av biverkningar; en med allmän försämring av fysisk hälsa och en med transitorisk ischemisk attack där den senare inte bedömdes bero på behandlingen. En patient avbröt på grund av sjukdomsprogression.

Andra avslutade och pågående studier med aktuell substans

Det pågår en uppföljningsstudie med patienter från fas 2-studien PACE-MDS [20].

Man har påbörjat rekrytering till en fas 3-studie som ska undersöka effekt och säkerhet av luspatercept (ACE-536) jämfört med epoetin alfa för behandling av anemi hos ESA-naïva

patienter med MDS och IPSS-R-riskkategorierna mycket låg, låg eller intermediär och som är behov av erytrocyttransfusioner [21].

Även en långtidssäkerhetsstudie på patienter med MDS, beta-talassemi eller myeloproliferativ neoplasm (MPN) associerad myelofibros har påbörjat rekryteringen [22].

Studier på indikationen "transfusionsberoende beta-talassemi" (TDT) sammanfattas i ett separat dokument.

Andra substanser i pipeline för samma indikation

En annan substans för behandling av anemi vid MDS är sotatercept (ACE-011), ett rekombinant framställt fusionsprotein som består av den extracellulära domänen av den humana activin receptor typ IIA och humant immunoglobulin G1 fragment. Även denna substans ska hämma negativa regulatorer av late-stage erythropoiesis, genom att neutralisera ligander inom transforming growth factor β (TGF- β) superfamiljen [23].

Galunisertib är en oralt tillgänglig hämmare av TGF- β som stimulerar hematopoes vid MDS. Data från en fas 2-studie på 41 patienter med MDS har presenterats [24].

Pris

Vi har inte tillgång till några prisuppgifter. Som jämförelse kan behandling med Aranesp kosta 30 000–150 000 SEK per år på recept, beroende på indikation och behandlingstidens längd. Kostnad för rekvisition kan ligga lägre på grund av upphandlingsrabatter.

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.

Kostnadsmässiga och andra konsekvenser för vården

Bedömningen idag är att det är få patienter som kan komma att bli föremål för behandling med luspatercept. Kostnadsmässiga konsekvenser för vården, förutom läkemedelskostnaden, väntas därför bli begränsade.

Redan idag är behandling av MDS en subspecialistangelägenhet vilket gör att det är en begränsad grupp av läkare och sjuksköterskor som behöver uppdateras om behandlingen. Då behandlingen redan idag är beroende på riksgruppering kan vi inte se att någon ytterligare diagnostik kan krävas. Riktlinjerna för behandling av MDS kan komma att behöva justeras.

Uppföljningsmöjligheter

a) Register

Det finns ett nationellt kvalitetsregister för MDS, som 2017 omfattade 3202 patienter, varav 80 procent med enbart MDS och 20 procent med MDS och myeloproliferativ neoplasi (MDS/MPN) [7]. Täckningsgraden 2017 varierade, 21–57 procent beroende på region. Med bättre täckningsgrad skulle detta register kunna användas för en systematisk uppföljning. Idag verkar detta register framförallt användas för att analysera sjukdomsprogress och överlevnad. Beroende på vilka parametrar man önskar följa upp kan behov av justeringar i registret krävas. För en meningsfull uppföljning krävs dessutom en högre täckningsgrad.

b) Uppföljningsparametrar

Lämpliga uppföljningsparametrar är: transfusionsbehov, resistens mot EPA, biverkningar, överlevnad, livskvalitet.

Andra marknader

Luspatercept verkar idag inte vara godkänt på andra marknader. Ansökan om marknadsföringstillstånd för luspatercept på indikation MDS-associerad anemi lämnades till amerikanska FDA i juni 2019 [2].

Troliga framtida försäljningsargument

Det är rimligt att anta att man kommer att lyfta fram minskat transfusionsbehov och att läkemedlet innebär en helt ny behandlingsmetod. Habib Dable, CEO och ordförande för Acceleron har uttalat sig: “The ongoing U.S. and European regulatory reviews of the luspatercept filings in MDS and beta-thalassemia strongly support our primary goal, which has always been to bring a potentially transformative new treatment to these patients with unmet clinical need as quickly as possible,” [5].

Författare

Emelie Elfving
ST-läkare
Klinisk farmakologi
Karolinska Universitetssjukhuset

Carl-Olav Stiller
Docent, överläkare
Klinisk farmakologi
Karolinska Universitetssjukhuset

Potentiella bindningar eller jävsförhållanden

Inga jäv föreligger

Tabell 1

	MEDALIST [15-17]	PACE-MDS [18-20]
Studietyp	Dubbelblind, multicenter, fas III, 2:1 randomiserad, placebo-kontrollerad	Öppen, multicenter, fas II, dositerings- och förlängningsstudie
Antal patienter	229 (153 luspatercept, 76 placebo)	58 i basstudien (27 i dosstudiekohorten och 31 i expansionskohorten) Varav 32 i förlängningsstudien
Inklusionskriterier, i urval	≥18 år MDS- Mycket låg risk, Låg risk eller Intermediär risk (IPSS-R) Resistens eller intolerans mot ESA Transfusionsbehov ≥2 enheter/8 v. ESA naiva: EPO >200 U/L MDS-RS(WHO)*: ≥15 RS eller ≥5% med SF3B1-mutation	≥18 år MDS-Låg risk eller Intermediär risk 1 (IPSS) eller icke proliferativ kronisk myeloisk leukemi Anemi med eller utan transfusionsbehov
Exklusionskriterier, i urval	Tidigare sjukdomsmodifierande behandling för MDS, MDS med deletion 5q	Tidigare behandling med azacitidin eller decitabin
Dos	Luspatercept 1,0 mg/kg sc var tredje vecka, titrerat till max 1,75 mg/kg, ≥24 veckor	Luspatercept 0,125–1,75 mg sc var tredje vecka i dosstudiekohorten, ≤12 veckor Luspatercept 1,0–1,75 mg i expansionskohorten, ≤5 år Luspatercept 1,0 mg/kg eller samma dos som i basstudien i extensionsstudien
Jämförelsearmar	Placebo sc var tredje vecka	
Uppföljningstid	≥3 år	3 månader i basstudien
Primär utfallsvariabel	Transfusionsfrihet ≥8 v. (v. 1–24)	HI-E (IWG); Förbättrat hemoglobinvärde ≥15g/L från baslinjen eller minskat antal transfusioner ≥4 enheter eller ≥50% reduktion enheter av röda blodceller jämfört med 8 v. innan behandlingsstart
Sekundär utfallsvariabel, i urval	1. Transfusionsfrihet ≥12 v. (v. 1–24 och v. 1–48) 2. HI-E (IWG); förbättrat hemoglobinvärde (≥15g/L) eller minskat antal transfusioner (≥4 enheter) under 8 v.	Transfusionsfrihet ≥8 v.
Bortfall	Luspatercept 83/153 (54,2%) Placebo 70/76 (92,1%)	
Resultat primär utfallsvariabel	Luspatercept: 58/153 (37,9%) Placebo: 10/76 (13,2%) odds ratio [5]=5,06 (95% KI 2,28-11,3), p<0,0001	32/51 (63%)
Resultat sekundär utfallsvariabel	1. Transfusionsfrihet ≥12 v. (v.1–48) Luspatercept 51/153 (33,3%) Placebo 9/76 (11,8 %) p=0,0003 2. HI-E (IWG), v. 1–48 Luspatercept 90/153 (58,8%) Placebo 13/76 (17,1%) p<0,0001	16/42 (38%)

v: veckor; MDS-RS(WHO): MDS med ringsideroblaster enligt WHO-kriterierna från 2016 [25]
HI-E (IWG): Hematological Improvement- Erythroid, International Working Group [26]

Referenser

1. National Institute for Health Research. Luspatercept for myelodysplastic syndromes (MDS) associated anaemia. 2018 [cited 2019-09-24; Available from: <http://www.io.nihr.ac.uk/report/luspatercept-for-myelodysplastic-syndromes-mds-associated-anaemia/>].
2. Celgene Corporation and Acceleron Pharma Announce. U.S. FDA Accepts Luspatercept Biologics License Application in Myelodysplastic Syndromes and Beta-Thalassemia,. 2019 [cited 2019-09-26; Available from: https://www.drugs.com/nda/luspatercept_190604.html].
3. Greenberg, P.L., et al., Revised international prognostic scoring system for myelodysplastic syndromes. *Blood*, 2012. 120(12): p. 2454-65.
4. Celgene press release 26 Apr. Celgene Corporation and Acceleron Pharma Announce Submission of Luspatercept Marketing Authorization Application to the European Medicines Agency (EMA) for MDS and Beta-Thalassemia. 2019 [cited 2019-09-26; 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/>].
5. Acceleron pharma press release 5 Aug. Acceleron Reports Second Quarter 2019 Operating and Financial Results. 2019 [cited 2019-09-30; Available from: <http://investor.acceleronpharma.com/news-releases/news-release-details/acceleron-reports-second-quarter-2019-operating-and-financial>].
6. Almeida, A., et al., Recent advances in the treatment of lower-risk non-del(5q) myelodysplastic syndromes (MDS). *Leuk Res*, 2017. 52: p. 50-57.
7. Regionala cancercentrum. Myelodysplastiskt syndrom (MDS). Rapport för diagnosår 2009-2017. Nationell rapport från kvalitetsregistret dec 2018,. 2018 [cited 2019-09-30; Available from: https://www.cancercentrum.se/globalassets/cancerdiagnoser/blod-lymfom-myelom/mds/rapport/mds_nationell_rapport_181221_publicera.pdf].
8. NMDS group. INFORMATION TILL DIG SOM HAR MYELOYDYSPLASTISKT SYNDROM (MDS). 2019 [cited 2019-11-04; Available from: <https://www.nmds.org/index.php/for-patients/49-myelodysplastiskt-syndrom-mds-se>].
9. Kubasch, A.S. and U. Platzbecker, Setting Fire to ESA and EMA Resistance: New Targeted Treatment Options in Lower Risk Myelodysplastic Syndromes. *Int J Mol Sci*, 2019. 20(16).
10. Fenau, P., J.J. Kiladjian, and U. Platzbecker, Luspatercept for the treatment of anemia in myelodysplastic syndromes and primary myelofibrosis. *Blood*, 2019. 133(8): p. 790-794.
11. Fenau, P., U. Platzbecker, and L. Ades, How we manage adults with myelodysplastic syndrome. *Br J Haematol*, 2019.
12. Greenberg, P., et al., International scoring system for evaluating prognosis in myelodysplastic syndromes. *Blood*, 1997. 89(6): p. 2079-88.
13. Honar Cherif, h.A.S.U., Grovt uppskattad storlek på patientpopulation med transfusionsberoende MDS-associerad anemi som har ringsideroblaster samt tillhör riskgrupperna ”mycket låg till intermediär risk” enligt IPSS-R.
14. Nordic NMDS group. Guidelines for the diagnosis and treatment of myelodysplastic syndrome and chronic myelomonocytic leukemia. 8th update May 2017,. 2017 [cited 2019-10-02; Available from: <https://www.nmds.org/index.php/guidelines>].
15. Fenau, 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.
16. Clinicaltrials.gov. NCT02631070 A Study of Luspatercept (ACE-536) to Treat Anemia Due to Very Low, Low, or Intermediate Risk Myelodysplastic Syndromes (MEDALIST). 2019 [cited 2019-09-18; Available from: [https:// clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02631070](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02631070)
 17. Fenaux, P.P., U. Mufti G.J. et al.,. The MEDALIST Trial: Results of a Phase 3, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study of Luspatercept to Treat Patients With Very Low-, Low-, or Intermediate-Risk Myelodysplastic Syndromes (MDS) Associated Anemia With Ring Sideroblasts (RS) Who Require Red Blood Cell (RBC) Transfusions. 2018 [cited 2019-11-04; Available from: <http://acceleronpharma.com/wp-content/uploads/2018/12/MEDALIST-ASH-Oral-Presentation-2-Dec-2018-FINAL-FOR-UPLOAD.pdf>.
 18. Platzbecker, U., et al., Luspatercept for the treatment of anaemia in patients with lower-risk myelodysplastic syndromes (PACE-MDS): a multicentre, open-label phase 2 dose-finding study with long-term extension study. *Lancet Oncol*, 2017. 18(10): p. 1338-1347.
 19. Clinicaltrials.gov. NCT01749514 Study of ACE-536 for the Treatment of Anemia in Patients With Myelodysplastic Syndromes (MDS). 2019 [cited 2019-09-18; Available from: [https:// https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01749514](https:// clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01749514)
 20. Clinicaltrials.gov. NCT02268383 ACE-536 Extension Study - Myelodysplastic Syndromes. 2019 [cited 2019-09-18; Available from: [https:// https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02268383](https:// clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02268383)
 21. Clinicaltrials.gov. 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). 2019 [cited 2019-10-31; Available from: [https:// https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03682536](https:// clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03682536)
 22. Clinicaltrials.gov. NCT04064060 A Study to Evaluate Long-term Safety in Subjects Who Have Participated in Other Luspatercept (ACE-536) Clinical Trials. 2019 [cited 2019-10-31; Available from: [https:// https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04064060](https:// clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04064060)
 23. Komrokji, R., et al., Sotatercept with long-term extension for the treatment of anaemia in patients with lower-risk myelodysplastic syndromes: a phase 2, dose-ranging trial. *Lancet Haematol*, 2018. 5(2): p. e63-e72.
 24. Santini, V., et al., Phase II Study of the ALK5 Inhibitor Galunisertib in Very Low-, Low-, and Intermediate-Risk Myelodysplastic Syndromes. *Clin Cancer Res*, 2019.
 25. Arber, D.A., et al., The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. *Blood*, 2016. 127(20): p. 2391-405.
 26. Cheson, B.D., et al., Clinical application and proposal for modification of the International Working Group (IWG) response criteria in myelodysplasia. *Blood*, 2006. 108(2): p. 419-25.