

Estudio de fase 3 para ver la eficacia y la seguridad de luspatercept en comparación con epoetina alfa para el tratamiento de la anemia debida a síndromes mielodisplásicos (SMD) de riesgo muy bajo, bajo o intermedio en pacientes sin tratamiento previo con estimulantes de la eritropoyesis (EE) que necesitan transfusiones de glóbulos rojos.

Estado Reclutando	Tipo de Participantes Población especialmente vulnerable , Pacientes	Rangos de Edad Mayores de 64 , Adultos (18 - 64)
Género Ambos	Fases Fase III	Participantes esperados 350
Resultados Sin resultados	Bajo nivel intervención No	Enfermedad rara Si

Información

Identificador

2017-003190-34

Enfermedad investigada

Término general para los trastornos de la médula ósea, que conducen a un número reducido de glóbulos rojos.

Título Científico

Estudio de fase 3, abierto y aleatorizado para comparar la eficacia y la seguridad de luspatercept (ACE-536) frente a epoetina alfa para el tratamiento de la anemia debida a síndromes mielodisplásicos (SMD) de riesgo muy bajo, bajo o intermedio según la clasificación IPSS-R en pacientes sin tratamiento previo con estimulantes de la eritropoyesis que necesitan transfusiones de glóbulos rojos.

Justificación

El objetivo principal de este estudio es comprobar si las personas con su tipo de anemia debida al SMD tienen menos necesidad de recibir transfusiones de sangre periódicas si toman luspatercept más el mejor tratamiento de apoyo que si reciben epoetina alfa más el mejor tratamiento de apoyo. Este estudio consta de 3 partes: un período de selección, un período de tratamiento aleatorizado y un período de seguimiento. Durante el período de selección de 5 semanas, el médico del estudio le hará pruebas y revisará sus antecedentes médicos para determinar si puede participar en el estudio. El período de tratamiento aleatorizado puede variar entre alrededor de 6 meses (o menos, si no tolera bien el fármaco del estudio) o más tiempo, hasta que el médico del estudio determine que deja de beneficiarse del fármaco del estudio o que su enfermedad empeora. Un programa informático le asignará al azar a uno de los grupos de tratamiento del estudio. Si le asignan al grupo de luspatercept, recibirá el tratamiento del

estudio cada 3 semanas; si le asignan al grupo de epoetina alfa, recibirá el tratamiento del estudio todas las semanas. Durante el período de seguimiento se le hará un seguimiento durante al menos 6 semanas (42 días) después de la última dosis, cada 12 semanas durante los 3 primeros años y luego cada 6 meses hasta al menos 5 años. En este estudio participarán unos 350 pacientes de todo el mundo

Objetivo Principal

El objetivo principal del estudio es evaluar la eficacia de luspatercept en comparación con epoetina alfa en el tratamiento de la anemia debida a SMD de riesgo muy bajo, bajo o intermedio según el IPSS-R en pacientes sin tratamiento previo con EE que necesitan transfusiones de eritrocitos.

Variables de Evaluación Primaria

Proporción de sujetos que no reciben transfusión de glóbulos rojos durante las primeras 24 semanas desde la aleatorización

Momentos temporales de evaluación primaria

Aleatorización hasta la semana 24

Objetivo Secundario

- ¿ Evaluar la seguridad y la eficacia de luspatercept en comparación con epoetina alfa.
- ¿ Evaluar la calidad de vida relacionada con la salud (CVRS) y los criterios de valoración de la anemia (es decir, cuestionario de calidad de vida de la European Organization for Research and Treatment of Cancer [QLQ-C30 de la EORTC] y cuestionario FACT-An (evaluación funcional del tratamiento del cáncer-anemia) en los pacientes tratados con luspatercept en comparación con epoetina alfa.
- ¿ Evaluar la farmacocinética de la población y las relaciones exposición-respuesta para luspatercept en sujetos con SMD

Variables de Evaluación Secundaria

1. Proporción de sujetos que logren una MH-E durante cualquier período de 56 días consecutivos
2. Proporción de sujetos que logren un aumento medio de la hemoglobina $\geq 1,5$ g/dl durante las primeras 24 semanas desde la aleatorización en comparación con el momento basal en ausencia de transfusiones de eritrocitos.
3. Proporción de sujetos que logren una MH-E durante cualquier período de 56 días consecutivos.
4. Proporción de sujetos que logren un aumento medio de la hemoglobina $\geq 1,5$ g/dl durante cualquier período de 24 semanas consecutivas en comparación con el momento basal en ausencia de transfusiones de eritrocitos.
5. Tiempo transcurrido entre la primera dosis y la primera aparición de un aumento de la hemoglobina $\geq 1,5$ g/dl durante cualquier período de 56 días consecutivos en ausencia de transfusiones de eritrocitos.
6. Duración máxima de la consecución de un aumento de la hemoglobina $\geq 1,5$ g/dl en los sujetos que logren un aumento de la hemoglobina medio durante ≥ 56 días en ausencia de transfusiones de eritrocitos.
7. Duración máxima de la independencia de transfusiones de eritrocitos en los sujetos que logren la ITE durante ≥ 24 semanas.
8. Proporción de sujetos sin transfusiones de eritrocitos durante un período de 84 días consecutivos.
9. Duración máxima de la independencia de transfusiones de eritrocitos en los sujetos que logren la ITE durante ≥ 84 días.
10. Tiempo transcurrido entre la aleatorización y la primera aparición de independencia de transfusiones ≥ 84 días.
11. Tiempo transcurrido entre la aleatorización y la primera transfusión durante el tratamiento.
12. Número total de unidades de eritrocitos transfundidas durante el tratamiento.
13. Variación media de las unidades totales de concentrados de eritrocitos transfundidas durante un período de 8 semanas renovable.
14. Proporción de sujetos con independencia de transfusiones de eritrocitos durante las semanas 4-24

15. Proporción de sujetos sin transfusiones de eritrocitos durante un período de 24 semanas consecutivas en las primeras 48 semanas desde la aleatorización
16. Evaluación de la puntuación QLQ-C30 del EORTC y FACT-An.
17. Tipo, frecuencia e intensidad de los AA y su relación con luspatercept/epoetina alfa.
18. Modelo de FC poblacional que describe los datos de exposición FC de luspatercept y la variabilidad asociada. Relación exposición-respuesta para determinados criterios de valoración de la eficacia y la seguridad.
19. Frecuencia de anticuerpos contra el fármaco y efectos sobre la eficacia, seguridad o FC.
20. Número y porcentaje de sujetos con progresión a LMA; tiempo transcurrido hasta la progresión a LMA.
21. Tiempo transcurrido entre la aleatorización y la muerte por cualquier causa.
22. Evaluación de biomarcadores como miembros de la superfamilia del TGF- β (p. ej., GDF11) y otras moléculas que podrían influir en la eficacia de luspatercept, predecir la respuesta o la recidiva, ayudar a conocer mejor el mecanismo de acción o proporcionar una clasificación pronóstica más detallada de los subtipos de SMD. Los marcadores moleculares (p. ej., SF3B1) comprenden la evaluación de mutaciones génicas asociadas al SMD y su efecto sobre la eficacia del fármaco, la respuesta clínica o la recidiva, la progresión de la enfermedad, el mecanismo de acción del fármaco y el pronóstico del SMD.
23. Evaluación del uso de recursos sanitarios (p. ej., hospitalización) asociado al producto en investigación durante el estudio.
24. Descripción de QUALMS-P y satisfacción con el tratamiento.

Momentos temporales de evaluación secundaria

- 1, 2, 5, 8, 10, 12, 13: Aleatorización hasta la semana 24
- 3, 4, 5, 13, 15: Aleatorización hasta la semana 48
- 6, 7, 9, 11: Aleatorización hasta la semana el fin de tratamiento
- 14: Semana 4 hasta la semana 24
- 17: Visita de selección hasta 42 días tras la última dosis; randomización hasta la semana 48
- 18, 19: Aleatorización hasta 1 año tras la primera dosis
- 20, 21: Aleatorización hasta al menos 3 años tras la última dosis. 22, 23: Visita basal hasta el fin de tratamiento
- 16, 24: Visita de selección hasta fin del tratamiento

Criterios de Inclusión

- Edad mínima de 18 años en el momento de firmar el documento de consentimiento informado (DCI).
- Comprensión y firma voluntaria del DCI antes de realizar las evaluaciones y procedimientos relacionados con el estudio.
- Disponibilidad y capacidad de cumplir el calendario de visitas del estudio y los demás requisitos del protocolo.
- Diagnóstico documentado de SMD según la clasificación de la OMS de 2016 que cumpla la clasificación IPSS R (Greenberg, 2012) de enfermedad de riesgo muy bajo, bajo o intermedio y:
< 5% de blastos en la médula ósea.
- Concentración sérica de eritropoyetina (sEPO) endógena < 500 U/l.
- Necesidad de transfusiones de eritrocitos, documentada mediante los criterios siguientes:
- Necesidad media de transfusiones de 2-6 unidades/8 semanas de concentrados de hematíes confirmada durante un mínimo de 8 semanas inmediatamente anteriores a la aleatorización.
La concentración de hemoglobina en el momento de la administración de una transfusión de eritrocitos o en los 7 días previos deberá haber sido $\leq 9,0$ g/dl con síntomas de anemia (o ≤ 7 g/dl en ausencia de síntomas) para poder contabilizar la transfusión a efectos de cumplimiento de los criterios de elegibilidad. Las transfusiones de eritrocitos administradas con una concentración de Hb > 9,0 g/dl (o > 7 g/dl en ausencia de síntomas) o las administradas por cirugía programada, infecciones o episodios hemorrágicos no se considerarán transfusiones necesarias a efectos de cumplimiento de los criterios de elegibilidad o de la estratificación.
La concentración de hemoglobina después de la última transfusión de eritrocitos antes de la aleatorización debe ser < 11,0 g/dl (mediante análisis centralizado o local).
- Puntuación del Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) de 0, 1 o 2.
- Las mujeres en edad fértil (MEF), definidas como mujeres sexualmente maduras que: 1) no se hayan sometido a una histerectomía u ovariectomía bilateral o 2) no hayan llegado a la menopausia natural (la amenorrea tras el tratamiento del cáncer no descarta la posibilidad de concebir) durante al menos 24 meses consecutivos (es decir, hayan tenido la menstruación en algún momento de los 24 meses consecutivos previos), tendrán que:

- Haber obtenido un resultado negativo en dos pruebas de embarazo, según lo verificado por el investigador antes de iniciar el tratamiento del estudio (a menos que la prueba de embarazo de selección se haya realizado en las 72 horas previas al D1S1). También deberán acceder a someterse a pruebas de embarazo periódicamente durante el estudio y después de finalizar el tratamiento del estudio.
- En caso de ser sexualmente activas, comprometerse a utilizar y ser capaces de cumplir con el uso de métodos anticonceptivos muy eficaces sin interrupción, desde 5 semanas antes del inicio de la administración del producto en investigación, durante el tratamiento del estudio (incluidas las interrupciones de la administración) y hasta 12 semanas después de la suspensión del tratamiento del estudio.
- 9. Los varones tendrán que:
 - Practicar abstinencia completa (que deberá revisarse antes de cada administración del producto en investigación o mensualmente [p. ej., si hay aplazamientos de dosis] o comprometerse a utilizar preservativo (de látex o no, pero no fabricado con membrana natural [animal]) durante las relaciones sexuales con una mujer embarazada o en edad fértil mientras participen en el estudio, durante las interrupciones de la administración y hasta 12 semanas, como mínimo, después de la suspensión del producto en investigación, aunque se haya sometido a una vasectomía con éxito.

Criterios de Exclusión

1. Sujetos con los siguientes tratamientos previos:
 - FEE. -G-CSF o GM-CSF. -Fármacos modificadores de la enfermedad. Salvo que el sujeto haya recibido tratamiento durante ≤ 1 semana con un fármaco modificador de la enfermedad ≥ 8 semanas después de la aleatorización, a criterio del investigador. -Fármacos hipometilantes. Los sujetos podrán ser aleatorizados siempre que no hayan recibido más de dos dosis de hipometilantes. La última dosis deberá haberse administrado ≥ 8 semanas antes de la fecha de aleatorización. -Luspatercept (ACE-536) o sotatercept (ACE-011). -Tratamiento inmunodepresor para el SMD. -Trasplante de células hematopoyéticas.
2. Sujetos con SMD asociado a la anomalía citogenética del(5q) o SMD-NC según la clasificación de la OMS de 2016.
3. Sujetos con neoplasias mielodisplásicas/mieloproliferativas (SMD/NMP).
4. SMD secundario.
5. Sujetos con anemia clínicamente significativa conocida debida a ferropenia, carencia de vitamina B12 o folato, anemia hemolítica autoinmunitaria o hereditaria o hipotiroidismo, o cualquier tipo de hemorragia o secuestro clínicamente significativo. Sujetos con anemia por fármacos. La ferropenia se determinará mediante una ferritina sérica $< 100 \mu\text{g/l}$ y otras pruebas si está clínicamente indicado.
6. Sujetos con antecedentes conocidos de diagnóstico de LMA.
7. Sujetos que reciban cualquiera de los siguientes tratamientos en las 8 semanas previas a la aleatorización:
 - Quimioterápicos citotóxicos o tratamientos contra el cáncer.
 - Corticoides sistémicos, excepto en los sujetos tratados con una dosis estable o descendente durante ≥ 1 semana antes de la aleatorización por procesos médicos distintos del SMD.
 - Quelantes del hierro.
 - Otros factores de crecimiento hematopoyéticos de eritrocitos.
 - Andrógenos, excepto para tratar el hipogonadismo.
 - Hidroxicarbamida.
 - Retinoides orales (excepto retinoides tópicos).
 - Trióxido de arsénico.
 - Interferón e interleucinas.
 - Fármaco o dispositivo en investigación o tratamiento aprobado para uso experimental.
8. Sujetos con hipertensión no controlada, definida como elevaciones repetidas de la presión arterial sistólica (PAS) ≥ 150 mm Hg o la presión arterial diastólica (PAD) ≥ 100 mm Hg a pesar de un tratamiento adecuado.
9. Sujetos con alguna de las alteraciones analíticas siguientes:
 - Recuento absoluto de neutrófilos (RAN) $< 500/\mu\text{l}$ ($0,5 \times 10^9/\text{l}$).
 - Recuento de plaquetas $< 50.000/\mu\text{l}$ ($50 \times 10^9/\text{l}$).
 - Filtración glomerular estimada (FGe) < 40 ml/min/1,73 m².
 - Aspartato aminotransferasa/transaminasa glutamicooxaloacética sérica (AST/SGOT) o alanina aminotransferasa/transaminasa glutamicopirúvica sérica (ALT/SGPT) $\geq 3,0$ veces el límite superior de la normalidad (LSN).
 - Bilirrubina total $\geq 2,0$ veces el LSN.
10. Sujetos con antecedentes de neoplasias malignas distintas del SMD, a menos que se hayan mantenido sin enfermedad durante un mínimo de cinco años. Podrán participar los sujetos con lo siguientes:
 - Carcinoma basocelular o espinocelular de piel.
 - Carcinoma in situ de cuello uterino.
 - Carcinoma in situ de mama.
 - Hallazgo histológico casual de cáncer de próstata (T1a o T1b según el sistema de estadificación clínica TNM).
11. Sujetos con intervención de cirugía mayor en las 8 semanas previas a la aleatorización.
12. Sujetos con antecedentes de accidente cerebrovascular, accidente isquémico transitorio, trombosis venosa profunda, embolia pulmonar o arterial, trombosis arterial u otra trombosis venosa en los 6 meses previos a la aleatorización.
13. Crisis epilépticas de nueva aparición o mal controladas en las 12 semanas previas a la aleatorización.
14. Sujetos con los siguientes trastornos cardíacos en los 6 meses previos a la aleatorización:
 - infarto de miocardio, angina de pecho no controlada, insuficiencia cardíaca aguda descompensada o insuficiencia cardíaca en clase III-IV o arritmia cardíaca no controlada. Sujetos con una fracción de eyección conocida $< 35\%$, confirmada mediante un ECG o una MUGA realizados en los 6 meses previos a la aleatorización.
15. Sujetos con infección micótica, bacteriana o vírica sistémica y no controlada.
16. Sujetos con infección conocida por el VIH,

signos conocidos de hepatitis B infecciosa activa o signos conocidos de hepatitis C activa. 17.Sujetos con antecedentes de reacciones alérgicas o anafilácticas graves o hipersensibilidad a proteínas recombinantes o excipientes del luspatercept. 18.Sujetos con hipersensibilidad conocida al principio activo o a cualquiera de los excipientes de la epoetina alfa. 19.Sujetos con antecedentes de APSR o anticuerpos contra la eritropoyetina. 20.Embarazo o lactancia materna. 21.Sujetos con cualquier proceso médico, anomalía analítica o enfermedad psiquiátrica importante o que se consideren vulnerables. 22.Sujetos con cualquier circunstancia que entrañe un riesgo inaceptable para ellos en caso de participar en el estudio. 23.Sujetos con cualquier circunstancia o medicamento concomitante que altere la capacidad de interpretar los datos del estudio.

Calendario

(Última actualización: 27/08/2019)

Autorización 06/05/2019	Inicio de Ensayo 21/05/2019	Inclusión Primer Paciente No aportado	Interrumpido No aportado	Reiniciado No aportado
--	--	--	---	---

Fin de reclutamiento No aportado	Fin prematuro (España) No aportado	Fin prematuro (Global) No aportado	Fin del ensayo en España No aportado	Fin del ensayo global No aportado
---	---	---	---	--

Promotor

Celgene Corporation Estados Unidos

86 Morris Avenue 07901 Summit, New Jersey

Contact Person

PPD - PPD Project Manager

+34 900834223

RegistroEspañolDeEstudiosClinicos@druginfo.com

Monetary support: Celgene Corporation|



REGISTRO ESPAÑOL DE ENSAYOS CLINICOS

Identificador

2017-003190-34

Estado

06/05/2019

Reclutando

Página 6 de 20

Centros

Activo (11/06/2019)

**COMPLEJO ASISTENCIAL
UNIVERSITARIO DE SALAMANCA**

Salamanca
SALAMANCA

Hematología

Activo (11/06/2019)

**COMPLEJO HOSPITALARIO
UNIVERSITARIO DE OURENSE**

Ourense
ORENSE

Hematología

Activo (11/06/2019)

**HOSPITAL CLÍNICO UNIVERSITARIO
DE VALENCIA**

Valencia
VALENCIA

Hematología

No iniciado (06/05/2019)

**HOSPITAL GENERAL UNIVERSITARIO
GREGORIO MARAÑÓN**

Madrid
MADRID

Hematología

Activo (27/08/2019)

**HOSPITAL UNIVERSITARI VALL
D'HEBRON**

Barcelona
BARCELONA

Hematología

No iniciado (06/05/2019)

**HOSPITAL UNIVERSITARIO VIRGEN DE
LAS NIEVES**

Granada
GRANADA

Hematología

No iniciado (17/07/2019)

**HOSPITAL UNIVERSITARIO VIRGEN
DEL ROCÍO**

Sevilla
SEVILLA

Hematología y Hemoterapia

Activo (21/06/2019)

**HOSPITAL UNIVERSITARIO Y
POLITÉCNICO LA FE**

Valencia
VALENCIA

Hematología

Activo (27/03/2019)

HOSPITAL UNIVERSITARIO 12 DE OCTUBRE

Madrid

MADRID

Hematología

No iniciado (06/05/2019)

HOSPITAL VIRGEN DE LA VICTORIA

Málaga

MÁLAGA

Hematología

Activo (27/03/2019)

INSTITUT CATALÀ D'ONCOLOGIA - HOSPITAL DURAN I REYNALS

Hospitalet de Llobregat, L'

BARCELONA

Hematología

Medicamentos

Luspatercept

Liofilizado para solución inyectable

Principios Activos: Luspatercept|

Huérfano

Experimental

Luspatercept

Liofilizado para solución inyectable

Principios Activos: Luspatercept|

Huérfano

Experimental

Eprex

Solution for infusion in pre-filled syringe

Principios Activos: Epoetin Alfa|

Comparador

Eprex

Solution for infusion in pre-filled syringe

Principios Activos: Epoetin Alfa|

Comparador

Eprex

Solution for infusion in pre-filled syringe

Principios Activos: Epoetin Alfa|

Comparador

Eprex

Solution for infusion in pre-filled syringe

Principios Activos: Epoetin Alfa|

Comparador

Eprex

Solution for infusion in pre-filled syringe

Principios Activos: Epoetin Alfa|

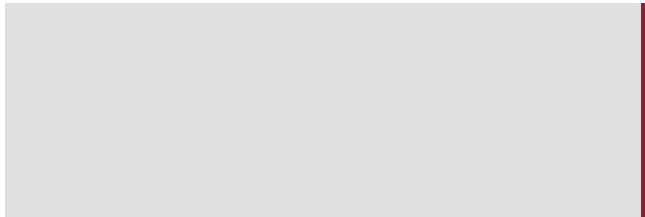
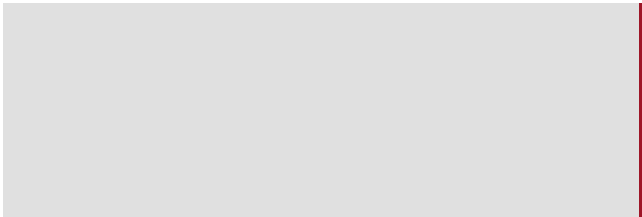
Comparador

Eprex

Solution for infusion in pre-filled syringe

Principios Activos: Epoetin Alfa|

Comparador



Sin resultados

A Phase 3 study to see the benefit and safety of Luspatercept in comparison with Epoetin Alfa to treat anaemia due to very low, low or intermediate risk Myelodysplastic Syndromes (MDS) in people who have not taken erythropoiesis-stimulating agents (ESA's) before and who require red blood cell transfusions.

State Recruiting	Type of participants Population especially vulnerable , Patient	Age Ranges Older than 64 , Adults (18 - 64)
Gender Both	Phases Phase III	Expected Participants 350
Results No results	Low level of intervention No	Rare disease Yes

Information

Identifier

2017-003190-34

Investigated Disease

Umbrella term for disorders of the bone marrow, leading to a reduced number of red blood cells.

Scientific Title

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.

Rationale

The main purpose of this study is to see if people with your type of anemia due to MDS will experience a reduced need for regular blood transfusions if they receive luspatercept plus best supportive care, as compared to epoetin alfa plus best supportive care. This study has 3 parts: a Screening Period, a Randomized Treatment Period and a Follow-up Period. During the 5-week screening period the study doctor will perform tests and review information from your medical history to find out whether you can participate in the study. The Randomized treatment period can vary from approximately 6 months (or less in case you are not well tolerating the study drug) or longer until the study doctor determines you stop receiving benefit from the study drug or your disease worsens. A computer program will assign you by chance to one of study treatment groups. if you are assigned to the luspatercept group, you will receive study treatment every 3 weeks; if you are assigned to the epoetin alfa group you will receive study treatment

every week. During the follow-up period you will be followed for at least 6 weeks (42 days) after your last dose and then every 12 weeks for the first 3 years and every 6 months thereafter until at least 5 years. About 350 patients worldwide will take part in this study

Main Objective

The primary objective of the study is to evaluate the efficacy of luspatercept compared with epoetin alfa for the treatment of anemia due to IPSS-R very low, low, or intermediate risk MDS in ESA naïve subjects who require RBC transfusions.

Primary Endpoints

Proportion of subjects who are RBC transfusion free over the first 24 weeks from randomization

Temporary moments of secondary assessment

Randomization through week 24

Secondary Objective

- ¿ To assess the safety and efficacy of luspatercept compared to epoetin alfa
- ¿ To assess health-related quality of life (HRQoL) and anemia outcome measures (ie, the European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality-of-Life Questionnaire [EORTC QLQ-C30] and the Functional Assessment of Cancer Therapy - Anemia (FACT-An) questionnaire for subjects treated with luspatercept compared to epoetin alfa
- ¿ To evaluate population pharmacokinetics and exposure-response relationships for luspatercept in MDS subjects

Secondary Endpoints

1. Proportion of subjects achieving HI-E over any consecutive 56-day period.
 2. Proportion of subjects achieving ¿ 1.5 g/dL mean increase in hemoglobin over the first 24 weeks from randomization compared to baseline in the absence of RBC transfusions.
 3. Proportion of subjects achieving HI-E over any consecutive 56-day period.
 4. Proportion of subjects achieving ¿ 1.5 g/dL mean increase in hemoglobin over any consecutive 24-week period compared to baseline in the absence of RBC transfusions.
 5. Time from first dose to first onset of achieving ¿ 1.5 g/dL increase in hemoglobin over any consecutive 56-day period in the absence of RBC transfusions.
 6. Maximum duration of achieving ¿ 1.5 g/dL increase in hemoglobin for subjects who achieve mean hemoglobin increase ¿ 56 days in the absence of RBC transfusions.
 7. Maximum duration of RBC transfusion independence for subjects who achieve RBC TI ¿ 24 weeks.
 8. Proportion of subjects who are RBC transfusion free over a consecutive 84-day period.
 9. Maximum duration of RBC transfusion independence for subjects who achieve RBC TI ¿ 84 days.
 10. Time from randomization to first onset of transfusion independence ¿ 84 days.
 11. Time from randomization to first transfusion on treatment.
 12. Total number of RBC units transfused on treatment.
 13. Mean change in total pRBC units transfused over a rolling 8-week period.
 14. Proportion of subjects who are RBC transfusion independent during Weeks 4-24.
 15. Proportion of subjects who are RBC transfusion free for a consecutive 24-week period in the first 48 weeks from Randomization.
 16. Evaluation of EORTC QLQ-C30 score and FACT-An.
 17. Type, frequency, severity of AEs and relationship of AEs to luspatercept/epoetin alfa.
-

18. A Population PK model that describes the PK exposure data of luspatercept and associated variability. Exposure-response relationship for selected endpoints of efficacy and safety.
19. Frequency of antidrug antibodies and effects on efficacy, or safety, or PK.
20. Number and percentage of subjects progressing to AML; time to AML progression.
21. Time from date of randomization to death due to any cause.
22. Evaluation of biomarkers such as TGF- β superfamily members (eg, GDF11) and other molecules that may potentially impact luspatercept efficacy, predict response or relapse, help to better understand MOA and/or provide further prognostic classification of MDS subtypes. Molecular markers (eg, SF3B1) include evaluation of MDS-associated gene mutations and their impact on drug efficacy, clinical response or relapse, disease progression, drug MOA and prognostication of MDS.
23. Evaluation of healthcare resource use (eg, hospitalization) associated with investigational product (IP) during study.
24. Description of QUALMS-P and Treatment Satisfaction.

Temporary moments of secondary assessment

- 1, 2, 5, 8, 10, 12, 13: Randomization through week 24
- 3, 4, 5, 13, 15: Randomization through week 48
- 6, 7, 9, 11: Randomization through End of Treatment
- 14: week 4 through week 24
- 17: Screening through 42 days post last dose; randomization through week 48
- 18, 19: Randomization through 1-year post first dose
- 20, 21: randomization through at least 3 year post last dose
- 22, 23: Baseline through end of treatment
- 16, 24: Screening through end of treatment

Inclusion criteria

1. Subject is \geq 18 years of age the time of signing the informed consent form (ICF).
2. Subject must understand and voluntarily sign an ICF prior to any study-related assessments/procedures being conducted.
3. Subject is willing and able to adhere to the study visit schedule and other protocol requirements.
4. Subject has a documented diagnosis of MDS according to WHO 2016 classification that meets IPSS R classification of very low, low, or intermediate risk disease, and $<$ 5% blasts in bone marrow.
5. Subject has an endogenous serum erythropoietin (sEPO) level of $<$ 500 U/L.
6. Subject requires RBC transfusions, as documented by the following criteria:
 - \geq Average transfusion requirement of 2 - 6 units/8 weeks of pRBCs confirmed for a minimum of 8 weeks immediately preceding randomization.
 - Hemoglobin levels at the time of or within 7 days prior to administration of a RBC transfusion must have been \geq 9.0 g/dL with symptoms of anemia (or \geq 7 g/dL in the absence of symptoms) in order for the transfusion to be counted towards meeting eligibility criteria. Red blood cell transfusions administered when Hgb levels were $>$ 9.0 g/dL (or $>$ 7 g/dL in the absence of symptoms) and/or RBC transfusions administered for elective surgery, infections or bleeding events will not qualify as a required transfusion for the purpose of meeting eligibility criteria or stratification. The hemoglobin level after the last RBC transfusion prior to randomization must be $<$ 11.0 g/dL (centrally or locally analyzed).
7. Subject has Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) score of 0, 1, or 2.
8. Females of childbearing potential (FCBP), defined as a sexually mature woman who: 1) has not undergone a hysterectomy or bilateral oophorectomy or 2) has not been naturally postmenopausal (amenorrhea following cancer therapy does not rule out childbearing potential) for at least 24 consecutive months (ie, has had menses at any time in the preceding 24 consecutive months), must:
 - \geq Have two negative pregnancy tests as verified by the investigator prior to starting study therapy (unless the screening pregnancy test was done within 72 hours of W1D1). She must agree to ongoing pregnancy testing during the course of the study, and after end of study treatment.
 - \geq If sexually active, agree to use, and be able to comply with, highly effective contraception without interruption, 5 weeks prior to starting investigational product, during the study therapy (including dose interruptions), and for 12

weeks after discontinuation of study therapy. 9. Male subjects must:

¿Practice true abstinence (which must be reviewed prior to each IP administration or on a monthly basis [eg, in the event of dose delays]) or agree to use a condom (latex or non-latex, but not made out of natural [animal] membrane) during sexual contact with a pregnant female or a female of childbearing potential while participating in the study, during dose interruptions and for at least 12 weeks following investigational product discontinuation, even if he has undergone a successful vasectomy.

Exclusion criteria

1. Subject with the any of the following prior treatments:

¿Erythropoiesis-stimulating agents (ESAs)

¿Granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF), granulocyte-macrophage colony-stimulating factor (GM-CSF), unless given for treatment of febrile neutropenia

¿Disease modifying agents (eg, immune-modulatory drug [IMiDs such as lenalidomide])

Except if the subject received ¿ 1 week of treatment with a disease modifying agent ¿ 8 weeks from randomization, at the investigator¿s discretion. ¿Hypomethylating agents Subjects may be randomized at the investigator¿s discretion contingent that the subject received no more than 2 doses of HMA. The last dose must be ¿ 8 weeks from the date of randomization.

¿Luspatercept (ACE-536) or sotatercept (ACE-011)

¿Immunosuppressive therapy for MDS

¿Hematopoietic cell transplant

2. Subject with MDS associated with del(5q) cytogenetic abnormality or MDS unclassifiable (MDS-U) according to WHO 2016 classification.

3. Subject with myelodysplastic/myeloproliferative neoplasms (MDS/MPN) according to WHO 2016 classification (ie, Chronic myelomonocytic leukemia (CMML), Atypical chronic myeloid leukemia (aCML), BCR-ABL1, Juvenile myelomonocytic leukemia (JMML), MDS/MPN with ring sideroblasts and thrombocytosis (MDS/MPN-RS-T), MDS/MPN unclassifiable.

4. Subject with secondary MDS, ie, MDS that is known to have arisen as the result of chemical injury or treatment with chemotherapy and/or radiation for other diseases.

5. Subject with known clinically significant anemia due to iron, vitamin B12, or folate deficiencies, or autoimmune or hereditary hemolytic anemia, or hypothyroidism, or any type of known clinically significant bleeding or sequestration. Subject with drug induced anemia (eg, mycophenolate).

¿Iron deficiency to be determined by serum ferritin < 100 µg/L and additional testing if clinically indicated (eg, calculated transferrin saturation [iron/total iron binding capacity ¿ 20%] or bone marrow aspirate stain for iron).

6. Subject with known history of diagnosis of AML.

7. Subject receiving any of the following treatment within 8 weeks prior to randomization:

¿Anticancer cytotoxic chemotherapeutic agent or treatment ¿Systemic corticosteroid, except for subjects on a stable or decreasing dose for ¿ 1 week prior to randomization for medical conditions other than MDS

¿Iron-chelating agents, except for subjects on a stable or decreasing dose for at least 8 weeks prior to randomization

¿Other RBC hematopoietic growth factors (eg, Interleukin-3)

¿Androgens, unless to treat hypogonadism

¿Hydroxyurea

¿Oral retinoids (except for topical retinoids)

¿Arsenic trioxide

¿Interferon and interleukins

¿Investigational drug or device, or approved therapy for investigational use (if 5 times the half-life of the previous investigational drug exceeds 8 weeks, then the time of exclusion should be extended up to 5 times the half-life of the investigational drug)

8. Subject with uncontrolled hypertension, defined as repeated elevations of systolic blood pressure (SBP) of ¿ 150 mmHg and/or diastolic blood pressure (DBP) ¿ 100 mmHg despite adequate treatment. 9. Subject with any of the following laboratory abnormalities:

¿Absolute neutrophil count (ANC) < 500/¿L ($0.5 \times 10^9/L$)

¿Platelet count < 50,000/¿L ($50 \times 10^9/L$) ¿Estimated glomerular filtration rate (eGFR) < 40 mL/min/1.73 m² (via the 4-variable modification of diet in renal disease [MDRD] formula)

¿Serum aspartate aminotransferase/serum glutamic oxaloacetic transaminase (AST/SGOT) or alanine

aminotransferase/serum glutamic pyruvic transaminase (ALT/SGPT) \leq 3.0 x upper limit of normal (ULN)
 \leq Total bilirubin \leq 2.0 x ULN. Higher levels are acceptable if these can be attributed to active red blood cell precursor destruction within the bone marrow (ie, ineffective erythropoiesis) or in the presence of known history of Gilbert Syndrome. 10. Subject with prior history of malignancies, other than MDS, unless the subject has been free of the disease for \leq 5 years. However, subjects with the following history/concurrent conditions are allowed:

- \leq Basal or squamous cell carcinoma of the skin
- \leq Carcinoma in situ of the cervix
- \leq Carcinoma in situ of the breast
- \leq Incidental histologic finding of prostate cancer (T1a or T1b using the tumor, nodes, metastasis [TNM] clinical staging system)

11. Subject with major surgery within 8 weeks prior to randomization. Subjects must have completely recovered from any previous surgery prior to randomization.

12. Subject with history of cerebrovascular accident (including ischemic, embolic, and hemorrhagic cerebrovascular accident), transient ischemic attack, deep venous thrombosis (DVT; including proximal and distal), pulmonary or arterial embolism, arterial thrombosis or other venous thrombosis within 6 months prior to randomization

Note: prior superficial thrombophlebitis is not an exclusion criterion.

Further exclusion criteria are noted in the Protocol.

Calendar

(Last Update: 27/08/2019)

Authorization 06/05/2019	Start of Trial 21/05/2019	First patient inclusion Not aported	Halted Not aported	Restarted Not aported
End of recruitment Not aported	Premature end (Spain) Not aported	Premature End (Global) Not aported	Trial end (Spain) Not aported	Trial end (Global) Not aported

Sponsor

Celgene Corporation Estados Unidos

86 Morris Avenue 07901 Summit, New Jersey

Contact Person

PPD - PPD Project Manager

+34 900834223

RegistroEspanolDeEstudiosClinicos@druginfo.com

Monetary support: Celgene Corporation|

Sites

Active (11/06/2019)

COMPLEJO ASISTENCIAL UNIVERSITARIO DE SALAMANCA

Salamanca
SALAMANCA

Hematología

Active (11/06/2019)

COMPLEXO HOSPITALARIO UNIVERSITARIO DE OURENSE

Ourense
ORENSE

Hematología

Active (11/06/2019)

HOSPITAL CLÍNICO UNIVERSITARIO DE VALENCIA

Valencia
VALENCIA

Hematología

not initialized (06/05/2019)

HOSPITAL GENERAL UNIVERSITARIO GREGORIO MARAÑÓN

Madrid
MADRID

Hematología

Active (27/08/2019)

HOSPITAL UNIVERSITARI VALL D'HEBRON

Barcelona
BARCELONA

Hematología

not initialized (06/05/2019)

HOSPITAL UNIVERSITARIO VIRGEN DE LAS NIEVES

Granada
GRANADA

Hematología

not initialized (17/07/2019)

HOSPITAL UNIVERSITARIO VIRGEN DEL ROCÍO

Sevilla
SEVILLA

Hematología y Hemoterapia

Active (21/05/2019)

HOSPITAL UNIVERSITARIO Y POLITÉCNICO LA FE

Valencia
VALENCIA

Hematología

Active (27/03/2019)

HOSPITAL UNIVERSITARIO 12 DE OCTUBRE

Madrid

MADRID

Hematología

not initialized (06/05/2019)

HOSPITAL VIRGEN DE LA VICTORIA

Málaga

MÁLAGA

Hematología

Active (27/03/2019)

INSTITUT CATALÀ D'ONCOLOGIA - HOSPITAL DURAN I REYNALS

Hospitalet de Llobregat, L'

BARCELONA

Hematología

Medication

Luspatercept
Liofilizado para solución inyectable

Active Principles: Luspatercept|

Orphan **Experimental**

Luspatercept
Liofilizado para solución inyectable

Active Principles: Luspatercept|

Orphan **Experimental**

Eprex
Solution for infusion in pre-filled syringe

Active Principles: Epoetin Alfa|

Comparator

Eprex
Solution for infusion in pre-filled syringe

Active Principles: Epoetin Alfa|

Comparator

Eprex
Solution for infusion in pre-filled syringe

Active Principles: Epoetin Alfa|

Comparator

Eprex
Solution for infusion in pre-filled syringe

Active Principles: Epoetin Alfa|

Comparator

Eprex
Solution for infusion in pre-filled syringe

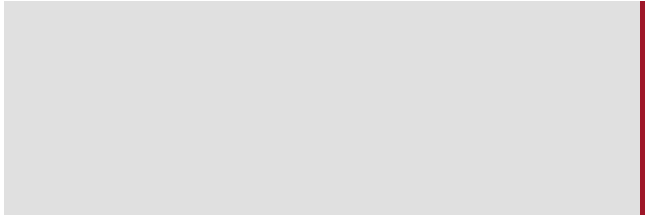
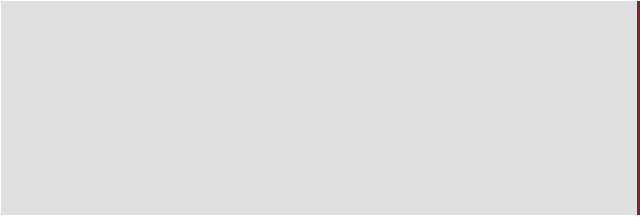
Active Principles: Epoetin Alfa|

Comparator

Eprex
Solution for infusion in pre-filled syringe

Active Principles: Epoetin Alfa|

Comparator



No results