

Estudio en el que se comparan las actuales terapias de referencia con fedratinib para el tratamiento de la mielofibrosis (diagnosticada sola o después de una policitemia vera o una trombocitemia esencial) en pacientes que han recibido previamente ruxolitinib

<b>Estado</b> No iniciado	<b>Tipo de Participantes</b> Población especialmente vulnerable , Pacientes	<b>Rangos de Edad</b> Mayores de 64 , Adultos (18 - 64)
<b>Género</b> Ambos	<b>Fases</b> Fase III	<b>Participantes esperados</b> 192
<b>Resultados</b> Sin resultados	<b>Bajo nivel intervención</b> No	<b>Enfermedad rara</b> Si

## Información

### Identificador

2018-003411-21

### Enfermedad investigada

Cáncer de médula ósea en el que el crecimiento normal de las células sanguíneas se ve afectado y empiezan a formarse fibras de colágeno en la médula

### Título Científico

Estudio en fase III, multicéntrico, abierto y aleatorizado para evaluar la eficacia y la seguridad del fedratinib comparado con la mejor terapia disponible en pacientes con mielofibrosis primaria de riesgo intermedio o alto riesgo según el Sistema dinámico internacional de puntuación pronóstica (DIPSS), mielofibrosis post-policitemia vera o mielofibrosis post-trombocitemia esencial tratados previamente con ruxolitinib

### Justificación

La mielofibrosis neoplásica mieloproliferativa es una enfermedad grave, potencialmente mortal. Afecta la médula ósea (parte blanda del interior de los huesos que produce glóbulos sanguíneos) y provoca fibrosis disminuyendo la producción de glóbulos rojos, blancos y plaquetas que circulan en sangre. También puede producir síntomas como picor, sudores nocturnos, dolor muscular y óseo, molestias abdominales, saciedad precoz, dolor bajo las costillas del lado izquierdo por distensión del bazo y cansancio.

Actualmente, el trasplante de células madre (transferir células madre de donante sano al paciente) es el único tratamiento para obtener una remisión a largo plazo en pacientes con mielofibrosis. No obstante, como la edad media a que se diagnostica es 65 años, la mayoría de pacientes no son aptos para este tratamiento. Por tanto, las opciones de tratamiento disponibles ayudan básicamente a aliviar síntomas de la enfermedad, como anemia, picor y

sudores nocturnos, y a reducir el tamaño del bazo. Hasta ahora, ninguno de estos tratamientos centrados en síntomas ha cambiado el comportamiento de la enfermedad en el tiempo. El único tratamiento autorizado disponible es ruxolitinib. Para pacientes tratados anteriormente con ruxolitinib sin resultados positivos no existe ningún otro tratamiento aprobado y su pronóstico es malo.

El promotor está realizando este estudio clínico con un fármaco en investigación llamado fedratinib que se está estudiando para tratar la mielofibrosis neoplásica mieloproliferativa en pacientes previamente tratados con ruxolitinib.

El principal objetivo del estudio es comprobar la eficacia del tratamiento del estudio en la reducción del volumen del bazo (espacio que ocupa en el cuerpo) al final de 6 ciclos de tratamiento del estudio (cada uno de 28 días) y durante el periodo de tratamiento. Participarán unos 190 pacientes de todo el mundo. La duración media prevista para la participación de los pacientes en el estudio es de unos 2 años.

---

### Objetivo Principal

Evaluar el porcentaje de pacientes con una reducción del volumen esplénico de al menos el 35 % en el grupo de fedratinib y en el de la mejor terapia disponible (MTD).

---

### VARIABLES DE EVALUACIÓN PRIMARIA

Tasa de respuesta del volumen esplénico (TR)

---

### Momentos temporales de evaluación primaria

Desde la selección hasta el final del ciclo 6

---

### Objetivo Secundario

- Evaluar síntomas asociados a mielofibrosis según Formulario evaluación síntomas mielofibrosis (MFSAF) (anexo B)
- Evaluar % pacientes que presenten una reducción de al menos el 25 % de su volumen esplénico (RVE)
- Evaluar seguridad fedratinib
- Evaluar, mediante palpación, la reducción tamaño bazo
- Evaluar durabilidad de la respuesta esplénica mediante resonancia magnética nuclear (RMN)/tomografía computarizada (TC) y palpación
- Evaluar durabilidad respuesta sintomática
- Evaluar bazo y supervivencia sin progresión de la enfermedad
- Valorar eficacia de la estrategia de atenuación de riesgos para acontecimientos gastrointestinales y la encefalopatía de Wernicke (EW)
- Evaluar calidad de vida relacionada con la salud mediante Cuestionario calidad vida C30 de Organización europea para la investigación y tratamiento cáncer (EORTC QLQ-C30) (anexo C)
- Evaluar resultados percibidos por pacientes (RPP) según resultados cuestionario EQ-5D-5L (anexo D)
- Evaluar supervivencia global (SG)

---

### VARIABLES DE EVALUACIÓN SECUNDARIA

1. Tasa de respuesta sintomática (TRS)
2. Tasa de respuesta del volumen esplénico (TR25)

---

### Momentos temporales de evaluación secundaria

1. Desde el D1C1 hasta el final del ciclo 6
-

2. Desde la selección hasta el final del ciclo 6

## Criterios de Inclusión

1. El sujeto debe tener como mínimo 18 años de edad en el momento de la firma del formulario de consentimiento informado (FCI)
2. El sujeto debe tener una puntuación de 0, 1 o 2 en la escala de estado funcional (EF) del Grupo Oncológico Cooperativo del Este (ECOG, Eastern Cooperative Oncology Group)
3. Al sujeto le deben haber diagnosticado mielofibrosis primaria (MFP) según los criterios de la Organización Mundial de la Salud (OMS) de 2016 o mielofibrosis post-policitemia vera (post-PV) o post-trombocitemia esencial (post-TE) según los criterios del Grupo internacional de trabajo para el estudio y tratamiento de la mielofibrosis (IWG-MRT, International Working Group for Myelofibrosis Research and Treatment) 2007, confirmado mediante el informe anatomopatológico más reciente
4. El sujeto debe tener una puntuación de riesgo moderado-2 o alto según el DIPSS
5. El sujeto debe tener esplenomegalia mensurable durante el periodo de selección, manifestada por un volumen esplénico  $\geq 450$  cm<sup>3</sup> en una RMN o TC y por un tamaño del bazo a la palpación  $\geq 5$  cm bajo el margen costal izquierdo
6. El paciente tiene una puntuación de síntomas totales mensurables  $\geq 1$  según el formulario de evaluación de los síntomas de mielofibrosis (MFSAF)
7. El sujeto debe haber estado expuesto previamente al ruxolitinib y cumplir al menos uno de los siguientes criterios (a y/o b)
  - a. Tratamiento con ruxolitinib durante un período  $\geq 3$  meses con una respuesta de eficacia insuficiente (resistente), definida como una reducción  $< 10$  % del volumen esplénico determinada mediante RMN o una disminución  $< 30$  % con respecto al momento basal del tamaño del bazo a la palpación o recaída (recidiva) a dichos parámetros tras una respuesta inicial
  - b. Tratamiento con ruxolitinib durante un período  $\geq 28$  días, complicado por alguna de las siguientes circunstancias (intolerancia):
    - Necesidad de una transfusión de eritrocitos (al menos 2 unidades/mes durante 2 meses) o
    - AA de trombocitopenia, anemia, hematoma y/o hemorragia de grado  $\geq 3$  durante el tratamiento con ruxolitinib
8. Las toxicidades relacionadas con la terapia previa deben haber remitido hasta el grado 1 o hasta el valor basal previo al tratamiento antes del inicio de la última terapia anterior a la aleatorización
9. El sujeto debe entender y firmar voluntariamente un FCI antes de someterse a ninguna evaluación o procedimiento asociado al estudio
10. El sujeto debe querer y poder cumplir el calendario de visitas del estudio y otros requisitos del protocolo
11. Las mujeres en edad fértil (MEF) deben:
  - a. Obtener 2 resultados negativos en sendas pruebas de embarazo, verificados por el investigador durante la selección antes de comenzar el tratamiento del estudio. Acceder a realizarse pruebas de embarazo continuadas a lo largo del estudio y tras finalizar el tratamiento del estudio. Esto es válido incluso si la paciente mantiene una abstinencia real en lo que respecta a las relaciones sexuales heterosexuales.
  - b. Comprometerse a mantener una abstinencia real en lo que respecta a las relaciones sexuales heterosexuales (que deberá revisarse mensualmente y registrarse en el documento fuente) o estar de acuerdo y ser capaz de usar métodos anticonceptivos muy eficaces de manera ininterrumpida desde los 14 días anteriores al inicio del producto en investigación, durante el tratamiento del estudio (incluidas las interrupciones de su administración) y durante los 30 días posteriores a la interrupción de dicho tratamiento.
12. Los pacientes varones deben:

Mantener una abstinencia real (que deberá revisarse mensualmente) o aceptar usar un preservativo durante las relaciones sexuales con mujeres embarazadas o en edad fértil mientras participan en el estudio, durante las interrupciones de la administración y al menos durante los 30 días siguientes a la interrupción del producto en investigación o durante un plazo mayor si es necesario para cada compuesto o si así lo exige la normativa local, incluso si se han sometido a una vasectomía con resultado satisfactorio.

## Criterios de Exclusión

1. Cualquiera de las siguientes anomalías analíticas:
  - a. Plaquetas  $< 50 \times 10^9/l$
  - b. Recuento absoluto de neutrófilos (RAN)  $< 1,0 \times 10^9/l$

- c. Recuento de leucocitos (RL)  $>100 \times 10^9/l$
- d. Mieloblastos  $\geq 5\%$  en sangre periférica
- e. Índice de filtración glomerular estimado  $< 30 \text{ ml/min/1.73 m}^2$  (de acuerdo con la fórmula de la modificación de la dieta en la enfermedad renal [MDRD, Modification of Diet in Renal Disease])
- f. Amilasa o lipasa sérica  $> 1,5$  veces el límite superior de la normalidad (LSN)
- g. Aspartato-aminotransferasa (AST) o alanina-aminotransferasa (ALT)  $> 3$  veces el límite superior de la normalidad (LSN)
- h. Bilirrubina total  $> 1,5$  veces el LSN; los sujetos con una bilirrubina total entre 1,5 y 3,0 veces el LSN podrán participar si el porcentaje de bilirrubina directa es  $< 25\%$  de la bilirrubina total
2. Mujeres embarazadas o en período de lactancia
3. Sujetos que se hayan sometido a una esplenectomía
4. Sujetos con un trasplante de células madre hematopoyéticas previo o programado
5. Sujetos con antecedentes de encefalopatía de Wernicke (EW)
6. Sujetos con signos o síntomas de EW (por ejemplo, ataxia grave, parálisis ocular o signos cerebelosos) sin descartar de EW confirmado mediante el nivel de tiamina y una RMN cerebral
7. Sujetos con carencia de tiamina, definida como un nivel de tiamina en sangre entera por debajo del intervalo normal de referencia del centro y sin corrección demostrada antes de la aleatorización
8. Sujetos que reciban tratamiento simultáneo o utilicen fármacos, plantas medicinales o alimentos que sean inductores potentes conocidos del citocromo P450 3A4 (CYP3A4), sustratos sensibles del CYP3A4 con estrecho margen terapéutico, sustratos sensibles del citocromo P450 2C19 (CYP2C19) con estrecho margen terapéutico o sustratos sensibles del citocromo P450 2D6 (CYP2D6) con estrecho margen terapéutico
9. Sujetos que reciban quimioterapia o tratamiento con inmunomoduladores (por ejemplo, talidomida, interferón  $\gamma$ ), anagrelida, inmunodepresores, corticoesteroides sistémicos  $> 10 \text{ mg/día}$  de prednisona o un equivalente. Los sujetos expuestos a la hidroxiurea (por ejemplo, Hydrea) en el pasado pueden incluirse en el estudio siempre que no se les haya administrado en los 14 días previos a la aleatorización
10. Sujetos que hayan recibido ruxolitinib en los 14 días previos a la aleatorización
11. Sujetos con exposición previa a inhibidores de la cinasa de Jano (JAK) aparte del tratamiento con ruxolitinib
12. Sujetos en tratamiento con aspirina en dosis  $> 150 \text{ mg}$  diarios
13. Sujetos sometidos a cirugía mayor en los 28 días previos a la aleatorización
14. Sujetos con diagnóstico de hepatopatía crónica (por ejemplo, hepatopatía alcohólica crónica, hepatitis autoinmune, colangitis esclerosante, cirrosis biliar primaria, hemocromatosis, esteatohepatitis no alcohólica)
15. Sujetos con neoplasia maligna previa distinta de la enfermedad en estudio, a menos que no hayan necesitado tratamiento para ella durante al menos los 3 años previos a la aleatorización. No obstante, podrán participar los sujetos con las siguientes enfermedades pasadas/simultáneas tratadas satisfactoriamente: cáncer de piel no invasivo, cáncer cervicouterino localizado, carcinoma de mama localizado, hallazgo histológico casual de cáncer de próstata (T1a o T1b en el sistema de estadificación por tumor, ganglios y metástasis [TNM]) o que hayan superado la enfermedad y estén recibiendo solamente tratamiento hormonal
16. Sujetos con insuficiencia cardíaca congestiva (clase III o IV de la Asociación de Cardiología de Nueva York [New York Heart Association])
17. Sujetos con infección conocida por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), hepatitis B infecciosa activa conocida y/o hepatitis C infecciosa activa conocida
18. Sujetos con infección grave activa
19. Sujetos con afecciones importantes gástricas o de otro tipo que inhibirían la absorción de medicamentos orales
20. Sujetos que no sean capaces de tragar cápsulas
21. Sujetos con alguna enfermedad, anomalía analítica o trastorno psiquiátrico importantes que les impedirían participar en el estudio
22. Sujetos con alguna afección, incluida la presencia de anomalías analíticas, que, de participar en el estudio, los situaría en una situación de riesgo inaceptable
23. Sujetos con alguna afección que pueda interferir con la capacidad de interpretar los datos del estudio
24. Sujetos que participen en cualquier estudio de un producto en investigación (fármaco, sustancia biológica o dispositivo) en los 30 días previos a la aleatorización
25. Paciente con una expectativa de vida inferior a 6 meses

## Calendario

(Última actualización: 07/06/2019)

<b>Autorización</b> <b>16/05/2019</b>	<b>Inicio de Ensayo</b> <b>No aportado</b>	<b>Inclusión Primer Paciente</b> <b>No aportado</b>	<b>Interrumpido</b> <b>No aportado</b>	<b>Reiniciado</b> <b>No aportado</b>
------------------------------------------	-----------------------------------------------	--------------------------------------------------------	-------------------------------------------	-----------------------------------------

<b>Fin de reclutamiento</b> <b>No aportado</b>	<b>Fin prematuro (España)</b> <b>No aportado</b>	<b>Fin prematuro (Global)</b> <b>No aportado</b>	<b>Fin del ensayo en España</b> <b>No aportado</b>	<b>Fin del ensayo global</b> <b>No aportado</b>
---------------------------------------------------	-----------------------------------------------------	-----------------------------------------------------	-------------------------------------------------------	----------------------------------------------------

## Promotor

**Impact Biomedicines, Inc., a Wholly Owned Subsidiary of Celgene Corporation Estados Unidos**

86 Morris Avenue N.J. 07901 Summit

**Contact Person**

Celgene Corporation - ClinicalTrialDisclosure

+1 888 260 1599

[ClinicalTrialDisclosure@celgene.com](mailto:ClinicalTrialDisclosure@celgene.com)

Monetary support: Celgene Corporation|

## Centros

No iniciado (16/05/2019)

### COMPLEJO ASISTENCIAL UNIVERSITARIO DE SALAMANCA

Salamanca

SALAMANCA

No iniciado (16/05/2019)

### HOSPITAL CLÍNIC DE BARCELONA

Barcelona

BARCELONA

No iniciado (16/05/2019)

### HOSPITAL CLÍNICO UNIVERSITARIO DE VALENCIA

Valencia

VALENCIA

No iniciado (16/05/2019)

### HOSPITAL GENERAL UNIVERSITARIO DE ALICANTE

Alicante/Alacant

ALICANTE

No iniciado (16/05/2019)

### HOSPITAL GENERAL UNIVERSITARIO J.M. MORALES MESEGUER

Murcia

MURCIA

No iniciado (16/05/2019)

### HOSPITAL RAMÓN Y CAJAL

Madrid

MADRID

No iniciado (16/05/2019)

### HOSPITAL UNIVERSITARIO DE CRUCES

Barakaldo

VIZCAYA

No iniciado (16/05/2019)

### HOSPITAL UNIVERSITARIO VIRGEN DE LA VICTORIA

Málaga

MÁLAGA

No iniciado (16/05/2019)

HOSPITAL UNIVERSITARIO 12 DE OCTUBRE

Madrid

MADRID

No iniciado (16/05/2019)

INSTITUT CATALÀ D'ONCOLOGIA - HOSPITAL GERMANS TRIAS I PUJOL

Badalona

BARCELONA

## Medicamentos

**Fedratinib**

Cápsula\*

Principios Activos: fedratinib|

**Huérfano**

**Experimental**

## Sin resultados

A study comparing current standard therapies with fedratinib for the treatment of myelofibrosis (either diagnosed alone or after polycythemia vera or essential thrombocytopenia) in subjects who have previously received ruxolitinib

<b>State</b> Not initiated	<b>Type of participants</b> Population especially vulnerable , Patient	<b>Age Ranges</b> Older than 64 , Adults (18 - 64)
<b>Gender</b> Both	<b>Phases</b> Phase III	<b>Expected Participants</b> 192
<b>Results</b> No results	<b>Low level of intervention</b> No	<b>Rare disease</b> Yes

## Information

### Identifier

2018-003411-21

### Investigated Disease

Cancer of the bone marrow where normal blood cell growth is affected and collagen fibers begin to develop in the marrow

### Scientific Title

A Phase 3, multicenter, open-label, randomized study to evaluate the efficacy and safety of fedratinib compared to best available therapy in subjects with DIPSS - intermediate or high-risk primary myelofibrosis, post-polycythemia vera myelofibrosis, or post-essential thrombocythemia myelofibrosis and previously treated with ruxolitinib

### Rationale

NMyeloproliferative neoplasm-associated myelofibrosis is a serious and life-threatening disease. This disease is found in the bone marrow (soft tissue inside bones that makes blood cells) and results in scarring (fibrosis), which in turn causes decreased production of red blood cells, white blood cells and platelets circulating in the blood. This disease may also cause symptoms such as itching, night sweats, bone and muscle pain, abdominal discomfort, early stomach fullness, pain under the left ribs due to enlargement of a patient's spleen and fatigue.

Stem-cell transplantation (transferring the stem cells from a healthy donor to the patient) is currently the only treatment that can induce long term remission in patients with MF. However, since the average age at diagnosis of MF is 65 years of age, most patients are not eligible for this treatment. Therefore, the treatment options available are



mostly to help lessen disease symptoms such as anemia, itching and night sweats, and to decrease spleen size. Presently, none of these symptom-oriented treatments have changed how this disease behaves over time. The only approved therapy currently available is ruxolitinib. For patients who were previously treated with ruxolitinib and have failed treatment, there is currently no other approved therapy and the prognosis for these patients is poor.

The Sponsor is conducting this clinical research study of an investigational drug called fedratinib. Fedratinib is being investigated for the treatment of MPN-associated myelofibrosis in patients previously treated with ruxolitinib.

The main goal of the study is to confirm how well the study treatment works to reduce patients spleen volume (the amount of space that your spleen occupies in your body) at the end of six study treatment cycles (each cycle is 28 days) and during the treatment period. About 190 patients worldwide will take part in this study. The average expected time patients will be on study is about 2 years.

---

### Main Objective

To evaluate the percentage of subjects with at least 35% spleen volume reduction in the fedratinib and the BAT arms.

---

### Primary Endpoints

Spleen volume response rate (RR)

---

### Temporary moments of secondary assessment

From Screening to the end of Cycle 6

---

### Secondary Objective

To evaluate myelofibrosis (MF)-associated symptoms as measured by the Myelofibrosis Symptom Assessment Form (MFSAF) (Appendix B)

To evaluate the percentage of subjects with at least 25% spleen volume reduction (SVR)

To evaluate the safety of fedratinib

To evaluate the reduction of spleen size by palpation

To evaluate durability of spleen response by MRI/CT and by palpation

To evaluate the durability of symptoms response

To evaluate spleen and disease progression free survival

To assess the effectiveness of the risk mitigation strategy for gastrointestinal events and Wernicke encephalopathy (WE)

To evaluate Health-Related Quality of Life (HRQoL) as measured by the European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life C30 (EORTC QLQ-C30) (Appendix C)

To evaluate Patient Reported Outcomes (PRO) as measured by the EQ-5D-5L questionnaire (Appendix D)

To evaluate Overall Survival (OS)

---

### Secondary Endpoints

1. Symptom response rate (SRR)
2. Spleen volume response rate (RR25)

---

### Temporary moments of secondary assessment

1. From C1D1 to the end of Cycle 6
  2. From Screening to the end of Cycle 6
-

## Inclusion criteria

1. Subject is at least 18 years of age at the time of signing the informed consent form (ICF)
2. Subject has an Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) Performance Score (PS) of 0, 1 or 2
3. Subject has diagnosis of primary myelofibrosis (PMF) according to the 2016 World Health Organization (WHO) criteria, or diagnosis of post-ET or post-PV myelofibrosis according to the IWG-MRT 2007 criteria, confirmed by the most recent local pathology report
4. Subject has a DIPSS Risk score of Intermediate-2 or High 5. Subject has a measurable splenomegaly during the screening period as demonstrated by spleen volume of  $\geq 450$  cm<sup>3</sup> by MRI or CT-scan and by palpable spleen measuring  $\geq 5$  cm below the left costal margin
6. Subject has a measurable total symptoms score ( $\geq 1$ ) as measured by the Myelofibrosis Symptom Assessment Form (MFSAF)
7. Subject has been previously exposed to ruxolitinib, and must meet at least one of the following criteria (a and/or b)
  - a. Treatment with ruxolitinib for  $\geq 3$  months with inadequate efficacy response (refractory) defined as  $< 10\%$  spleen volume reduction by MRI or  $< 30\%$  decrease from baseline in spleen size by palpation or regrowth (relapse) to these parameters following an initial response
  - b. Treatment with ruxolitinib for  $\geq 28$  days complicated by any of the following (intolerant):
    - $\geq$  Development of a red blood cell transfusion requirement (at least 2 units/month for 2 months) or
    - $\geq$  Grade  $\geq 3$  AEs of thrombocytopenia, anemia, hematoma, and/or hemorrhage while on treatment with ruxolitinib
8. Subject must have treatment-related toxicities from prior therapy resolved to Grade 1 or pretreatment baseline before start of last therapy prior to randomization
9. Subject must understand and voluntarily sign an ICF prior to any study-related assessments/procedures being conducted
10. Subject is willing and able to adhere to the study visit schedule and other protocol requirements
11. A female of childbearing potential (FCBP) must:
  - a. Have 2 negative pregnancy tests as verified by the Investigator during screening prior to starting study treatment. She must agree to ongoing pregnancy testing during the course of the study, and after end of study treatment. This applies even if the subject practices true abstinence from heterosexual contact.
  - b. Either commit to true abstinence from heterosexual contact (which must be reviewed on a monthly basis and source documented) or agree to use and be able to comply with highly effective contraception without interruption,  $\geq 14$  days prior to starting investigational product, during the study treatment (including dose interruptions), and for 30 days after discontinuation of study treatment.
12. A male subject must:

Practice true abstinence (which must be reviewed on a monthly basis) or agree to use a condom 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 30 days following investigational product discontinuation, or longer if required for each compound and/or by local regulations, even if he has undergone a successful vasectomy.

## Exclusion criteria

1. Any of the following laboratory abnormalities:
  - a. Platelets  $< 50 \times 10^9/L$
  - b. Absolute neutrophil count (ANC)  $< 1.0 \times 10^9/L$
  - c. White blood count (WBC)  $> 100 \times 10^9/L$
  - d. Myeloblasts  $\geq 5\%$  in peripheral blood
  - e. Estimated glomerular filtration rate  $< 30$  mL/min/1.73 m<sup>2</sup> (as per the Modification of Diet in Renal Disease [MDRD] formula)
  - f. Serum amylase or lipase  $> 1.5 \times$  upper limit of normal (ULN)
  - g. Aspartate aminotransferase (AST) or alanine aminotransferase (ALT)  $> 3 \times$  upper limit of normal (ULN)
  - h. Total bilirubin  $> 1.5 \times$  ULN, subject  $\geq 2$ s total bilirubin between  $1.5 \geq 3.0 \times$  ULN are eligible if the direct bilirubin fraction is  $< 25\%$  of the total bilirubin
2. Subject is pregnant or lactating female
3. Subject with previous splenectomy
4. Subject with previous or planned hematopoietic cell transplant
5. Subject with prior history of Wernicke encephalopathy (WE)
6. Subject with signs or symptoms of WE (eg, severe ataxia, ocular paralysis or cerebellar signs) without

documented exclusion of WE by thiamine level and brain MRI

7. Subject with thiamine deficiency, defined as thiamine levels in whole blood below normal range according to institutional standard and not demonstrated to be corrected prior to randomization
8. Subject with concomitant treatment with or use of pharmaceutical, herbal agents or food known to be strong inducers of Cytochrome P450 3A4 (CYP3A4), sensitive CYP3A4 substrates with narrow therapeutic range, sensitive Cytochrome P450 2C19 (CYP2C19) substrates with narrow therapeutic range, or sensitive Cytochrome P450 2D6 (CYP2D6) substrates with narrow therapeutic range
9. Subject on any chemotherapy, immunomodulatory drug therapy (eg, thalidomide, interferon-alpha), anagrelide, immunosuppressive therapy, systemic corticosteroids > 10 mg/day prednisone or equivalent. Subjects who have had prior exposure to hydroxyurea (eg, Hydrea) in the past may be enrolled into the study as long as it has not been administered within 14 days prior to randomization
10. Subject has received ruxolitinib within 14 days prior to randomization
11. Subject with previous exposure to Janus kinase (JAK) inhibitor(s) other than ruxolitinib treatment
12. Subject on treatment with aspirin with doses > 150 mg daily
13. Subject with major surgery within 28 days prior to randomization
14. Subject with diagnosis of chronic liver disease (eg, chronic alcoholic liver disease, autoimmune hepatitis, sclerosing cholangitis, primary biliary cirrhosis, hemochromatosis, non-alcoholic steatohepatitis)
15. Subject with prior malignancy other than the disease under study unless the subject has not required treatment for the malignancy for at least 3 years prior to randomization. However, subject with the following history/concurrent conditions provided successfully treated may enroll: non-invasive skin cancer, in situ cervical cancer, carcinoma in situ of the breast, incidental histologic finding of prostate cancer (T1a or T1b using the tumor, nodes, metastasis [TNM] clinical staging system), or is free of disease and on hormonal treatment only
16. Subject with uncontrolled congestive heart failure (New York Heart Association Classification 3 or 4)
17. Subject with known human immunodeficiency virus (HIV), known active infectious Hepatitis B (HepB), and/or known active infectious Hepatitis C (HepC)
18. Subject with serious active infection
19. Subject with presence of any significant gastric or other disorder that would inhibit absorption of oral medication
20. Subject is unable to swallow capsule
21. Subject with any significant medical condition, laboratory abnormality, or psychiatric illness that would prevent the subject from participating in the study
22. Subject has any condition including the presence of laboratory abnormalities, which places the subject at unacceptable risk if he/she were to participate in the study
23. Subject has any condition that confounds the ability to interpret data from the study
24. Subject with participation in any study of an investigational agent (drug, biologic, device) within 30 days prior to randomization
25. Subject with a life expectancy of less than 6 months

## Calendar

(Last Update: 07/06/2019)

<b>Authorization</b> <b>16/05/2019</b>	<b>Start of Trial</b> <b>Not aported</b>	<b>First patient inclusion</b> <b>Not aported</b>	<b>Halted</b> <b>Not aported</b>	<b>Restarted</b> <b>Not aported</b>
-------------------------------------------	---------------------------------------------	------------------------------------------------------	-------------------------------------	----------------------------------------

<b>End of recruitment</b> <b>Not aported</b>	<b>Premature end (Spain)</b> <b>Not aported</b>	<b>Premature End (Global)</b> <b>Not aported</b>	<b>Trial end (Spain)</b> <b>Not aported</b>	<b>Trial end (Global)</b> <b>Not aported</b>
-------------------------------------------------	----------------------------------------------------	-----------------------------------------------------	------------------------------------------------	-------------------------------------------------

## Sponsor

**Impact Biomedicines, Inc., a Wholly Owned Subsidiary of Celgene Corporation Estados Unidos**

86 Morris Avenue N.J. 07901 Summit

**Contact Person**

Celgene Corporation - ClinicalTrialDisclosure

+1 888 260 1599

ClinicalTrialDisclosure@celgene.com

Monetary support: Celgene Corporation|

## Sites

not initialized (16/05/2019)

### COMPLEJO ASISTENCIAL UNIVERSITARIO DE SALAMANCA

Salamanca

SALAMANCA

not initialized (16/05/2019)

### HOSPITAL CLÍNIC DE BARCELONA

Barcelona

BARCELONA

not initialized (16/05/2019)

### HOSPITAL CLÍNICO UNIVERSITARIO DE VALENCIA

Valencia

VALENCIA

not initialized (16/05/2019)

### HOSPITAL GENERAL UNIVERSITARIO DE ALICANTE

Alicante/Alacant

ALICANTE

not initialized (16/05/2019)

### HOSPITAL GENERAL UNIVERSITARIO J.M. MORALES MESEGUER

Murcia

MURCIA

not initialized (16/05/2019)

### HOSPITAL RAMÓN Y CAJAL

Madrid

MADRID

not initialized (16/05/2019)

### HOSPITAL UNIVERSITARIO DE CRUCES

Barakaldo

VIZCAYA

not initialized (16/05/2019)

### HOSPITAL UNIVERSITARIO VIRGEN DE LA VICTORIA

Málaga

MÁLAGA

not initialized (16/05/2019)

HOSPITAL UNIVERSITARIO 12 DE OCTUBRE

Madrid

MADRID

not initialized (16/05/2019)

INSTITUT CATALÀ D'ONCOLOGIA - HOSPITAL GERMANS TRIAS I PUJOL

Badalona

BARCELONA

## Medication

**Fedratinib**

Cápsula\*

Active Principles: fedratinib|

**Orphan**

**Experimental**

No results