

Estudio para evaluar el beneficio y la seguridad de Luspatercept (ACE-536) en adultos con mielofibrosis asociada a neoplasias mieloproliferativas que reciben tratamiento concomitante con inhibidores de JAK2 y que requieren transfusiones de glóbulos rojos.

Estado	Tipo de Participantes	Rangos de Edad
Reclutando	Población especialmente vulnerable , Pacientes	Mayores de 64 , Adultos (18 - 64)
Género	Fases	Participantes esperados
Ambos	Fase III	309
Resultados	Bajo nivel intervención	Enfermedad rara
Sin resultados	No	Si

Información

Identificador

2020-000607-36

Enfermedad investigada

Anemia debida a un trastorno de la médula ósea que provoca una producción anormal de células sanguíneas.

Título Científico

Estudio de fase 3, doble ciego y aleatorizado para comparar la eficacia y la seguridad de luspatercept (ACE-536) frente a placebo en pacientes con mielofibrosis asociada a neoplasia mieloproliferativa en tratamiento concomitante con un inhibidor de JAK2 y que necesitan transfusión de eritrocitos

Justificación

El luspatercept (también conocido como ACE-536) se está investigando para el tratamiento de diversas enfermedades, como la anemia. El luspatercept no ha sido aprobado para el tratamiento de la anemia debida a la mielofibrosis asociada a neoplasias mieloproliferativas (NMP) y su uso en este estudio es experimental. El objetivo principal de este estudio es comprobar si las personas con mielofibrosis asociada a NMP que necesitan transfusiones de sangre dejan de necesitar transfusiones de eritrocitos o las necesitan con menor frecuencia cuando reciben luspatercept. En este estudio también se evaluará la seguridad del luspatercept.

Objetivo Principal

Evaluar la eficacia del luspatercept en comparación con placebo para el tratamiento de la anemia en pacientes con mielofibrosis asociada a NMP que reciben tratamiento concomitante con un inhibidor de JAK2 y que necesitan transfusiones de eritrocitos.

VARIABLES DE EVALUACIÓN PRIMARIA

Proporción de pacientes que puedan prescindir de las transfusiones de eritrocitos durante cualquier período de 12 semanas consecutivas.

Momentos temporales de evaluación primaria

Cualquier período renovable de 12 semanas consecutivas desde la aleatorización hasta la semana 24, inclusive.

Objetivo Secundario

Evaluar:

- Parámetros de eficacia adicionales de luspatercept en comparación con placebo; - Seguridad del luspatercept en comparación con placebo en pacientes con mielofibrosis asociada a NMP, determinada mediante la frecuencia y la intensidad de acontecimientos adversos (AA) y acontecimientos adversos graves (AAG), los anticuerpos contra el fármaco (ACF) y la transformación en fase blástica. - Farmacocinética (FC) de luspatercept en la mielofibrosis asociada a NMP.

VARIABLES DE EVALUACIÓN SECUNDARIA

1) Proporción de pacientes que puedan prescindir de las transfusiones de eritrocitos durante cualquier período de 16 semanas consecutivas. 2) Duración máxima de la respuesta de independencia de las transfusiones de eritrocitos (ITE). 3) Proporción de pacientes que reducen su carga de transfusiones en $\geq 50\%$ y en ≥ 4 unidades con respecto al momento basal durante cualquier período de 12 semanas consecutivas. 4) Duración máxima del período en el que los sujetos reducen la carga de transfusiones en $\geq 50\%$ y en ≥ 4 unidades con respecto al momento basal durante cualquier período de 12 semanas consecutivas. 5) Proporción de pacientes que pueden prescindir de las transfusiones de eritrocitos durante cualquier período de 12 semanas consecutivas. 6) Proporción de pacientes que puedan prescindir de las transfusiones de eritrocitos durante cualquier período de 16 semanas consecutivas. 7) Variación media de la carga de transfusiones (unidades de eritrocitos) con respecto al momento basal. 8) Duración de la respuesta acumulada en los pacientes que lograron varios episodios de ITE. 9) Proporción de pacientes que logran un aumento medio de la Hb ≥ 1 g/dl con respecto al valor basal durante cualquier período de 12 semanas consecutivas en ausencia de transfusiones de eritrocitos. 10) Cambio de la ferritina sérica respecto al valor basal.

Momentos temporales de evaluación secundaria

1) Cualquier período renovable de 16 semanas consecutivas desde la aleatorización hasta la sem.24, inclusive.
2) Desde la aleatorización hasta final del tto.

- 3) Desde la aleatorización hasta la sem.24, incl.
- 4) Desde la aleatorización hasta el final del tto.
- 5) Cualquier período renovable de 12 sem.consecutivas desde la aleatorización hasta final del tto.
- 6) Cualquier período renovable de 16 sem.consecutivas desde la aleatorización hasta final del tto.
- 7) Desde la aleatorización hasta la sem.24, incl.
- 8) Desde la aleatorización hasta el final de tto.
- 9) Cualquier período renovable de 12 sem.consecutivas desde la aleatorización hasta la sem.24, incl; desde aleatorización hasta final del tto.
- 10) Desde aleatorización hasta la sem.24, incl; Desde aleatorización hasta final del tto.

Criterios de Inclusión

1. Mayor de 18 años a la firma del documento de consentimiento informado. 2. El pte. tiene diagnóstico de mielofibrosis primaria (MFP) según criterios de 2016 de la OMS o de mielofibrosis secundaria a trombocitemia esencial (post-TE) o a policitemia vera (post-PV) según los criterios de 2007 del IWG-MRT, confirmado por el informe anatomopatológico local más reciente. 3. El pte.necesita transfusiones de eritrocitos (TdE), definidas como: a. Frecuencia media de TdE: 4 a 12 unidades de eritrocitos cada 12 semanas hasta inmediatamente antes de la aleatorización. No debe haber un intervalo > 6 semanas (42 días) sin ≥ 1 TdE. b. Las TdE se puntúan para determinar la elegibilidad cuando se administran para el tto. de: - Anemia sintomática (cansancio o dificultad para respirar) con una Hb pretransfusión $\leq 9,5$ g/dl o - Anemia asintomática con una Hb pretransfusión ≤ 7 g/dl c. Las TdE administradas por un empeoramiento de la anemia debida a hemorragias o infecciones no puntúan para determinar la elegibilidad. 4. El pte. está en tto. continuo (p. ej., sin interrupciones de la dosis durante ≥ 2 semanas consecutivas) con un inhibidor de JAK2 aprobado en el país del estudio para el tto. de la mielofibrosis asociada a NMP como parte de su tto. habitual durante al menos 32 semanas, mientras recibe una dosis diaria estable durante al menos 16 semanas inmediatamente antes de la fecha de la aleatorización, y previsión de que reciba una dosis diaria estable de ese inhibidor de JAK2 durante al menos 24 semanas después de la aleatorización. 5. El pte. tiene un estado funcional del Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) ≤ 2 . 6. En este estudio, una mujer en edad fértil (MEF) se define como aquella que: 1) ha tenido la menarquia en algún momento, 2) no se ha sometido a una histerectomía ni ovariectomía bilateral o 3) no ha llegado a la menopausia natural (la amenorrea tras el tto. del cáncer no descarta la posibilidad de concebir) durante al menos 24 meses consecutivos (es decir, ha tenido la menstruación en algún momento durante los 24 meses consecutivos precedentes). Las MEF que participen en el estudio deberán: a. Someterse a dos pruebas de embarazo negativas comprobadas por el investigador antes del inicio del tto. del estudio. Comprometerse a someterse a pruebas de embarazo periódicamente durante el estudio y después del final del PEI. Esto será aplicable incluso a las mujeres que practiquen la abstinencia completa* de relaciones heterosexuales. b. Comprometerse a practicar la abstinencia real* de relaciones heterosexuales (que deberá revisarse mensualmente y documentarse) o a utilizar, y ser capaz de cumplir, un método anticonceptivo eficaz** sin interrupción, 28 días antes de empezar a recibir el PEI, durante el tto. del estudio (incluidas las interrupciones de la administración) y durante 12 semanas (aproximadamente 5 veces la semivida terminal media del PEI según los datos farmacocinéticos [FC] de dosis múltiples) tras la suspensión del tto. del estudio. 7. Los varones tendrán que: Practicar la abstinencia real* (que deberá revisarse mensualmente) o comprometerse a utilizar preservativo durante las relaciones sexuales con una mujer embarazada o en edad fértil** mientras participen en el estudio, durante las interrupciones de la administración y durante al menos 12 semanas (aproximadamente 5 veces la semivida terminal media del PEI según los datos farmacocinéticos de dosis múltiples) después de suspender el PEI, aunque se haya sometido a una vasectomía con éxito. * La abstinencia completa es aceptable si se ajusta al modo de vida preferido y habitual de la pte. (La abstinencia periódica [por ejemplo, métodos del calendario, ovulación, sintotérmico o postovulatorio] y el coito interrumpido no son métodos anticonceptivos aceptables.) ** Compromiso de utilizar métodos anticonceptivos muy eficaces que, solos o en combinación, tengan un índice de fallos inferior al 1 % anual cuando se utilicen de forma sistemática y correcta durante todo el estudio. Estos métodos comprenden: anticonceptivos hormonales combinados (con estrógeno y progestágeno)*: anticonceptivos hormonales orales, intravaginales, transdérmicos o solo con progestágeno asociados a inhibición de la ovulación: anticonceptivos hormonales orales, inyectables, implantables, dispositivo intrauterino (DIU), sistema intrauterino (SIU) de liberación de hormonas, ligadura de trompas bilateral, vasectomía de la pareja y abstinencia sexual. 8. El pte. debe entender y firmar voluntariamente el consentimiento informado antes de realizar ninguna de las evaluaciones y procedimientos relacionados con el estudio. 9. Disposición y capacidad para cumplir el calendario de

visitas del estudio y otros requisitos del protocolo, incluido el uso del dispositivo electrónico de resultados comunicados por los Ptes.

Criterios de Exclusión

1. Ptes. con anemia por causa distinta de mielofibrosis asociada a NMP o tto. con inhibidores de JAK2 (p. ej., carencia de hierro, de vitamina B12 o folato, anemia autoinmunitaria o hemolítica, infección o cualquier tipo de hemorragia o secuestro clínicamente significativo conocido). 2. Uso por el pte. de hidroxycarbamida, compuestos inmunomoduladores como pomalidomida, talidomida, FEE, esteroides androgénicos u otros fármacos con posibles efectos sobre la hematopoyesis ≤ 8 semanas antes de la fecha de aleatorización. a. Se permiten corticosteroides sistémicos para procesos no hematológicos siempre que el pte. esté recibiendo dosis constante equivalente a ≤ 10 mg de prednisona durante las 4 semanas anteriores a la aleatorización. b. Se permite el tto. quelante del hierro (TQH) siempre que el pte. reciba una dosis estable durante 8 semanas previas a la aleatorización. 3. Ptes. con alguna de las alteraciones analíticas siguientes en el momento de la aleatorización: a. Neutrófilos: $< 1 \times 10^9/l$; b. Recuento de leucocitos: $> 100 \times 10^9/l$; c. Plaquetas: concentración mínima permitida aprobada para el inhibidor de JAK2 concomitante pero no $< 25 \times 10^9/l$ o $> 1000 \times 10^9/l$; d. Mieloblastos en sangre periférica: $> 5 \%$; e. Filtración glomerular estimada: $< 40 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ (según la fórmula con 4 variables MDRD [modification of diet in renal disease]) o ptes. nefróticos (por ej., cociente albúmina/creatinina en orina $> 3500 \text{ mg/g}$); f. Aspartato aminotransferasa (AST) o alanina aminotransferasa (ALT) $> 3,0$ veces el límite superior de la normalidad (LSN); g. Bilirrubina directa: ≥ 2 veces el LSN - Serán aceptables unas concentraciones más elevadas en caso de que puedan atribuirse a la destrucción activa de precursores de eritrocitos en la médula ósea (eritropoyesis ineficaz). 4. Ptes. con hipertensión no controlada, definida como elevaciones repetidas de la PA sistólica $\geq 140 \text{ mm Hg}$ o de la presión arterial PA diastólica $\geq 90 \text{ mm Hg}$, que no se resuelven en el momento de la aleatorización. 5. Ptes. con antecedentes de neoplasias malignas distintas de la enfermedad en estudio, a menos que se hayan mantenido sin enfermedad durante un mínimo de tres años. Sin embargo, podrán participar los ptes. con: a. Carcinoma basocelular o espinocelular de la piel; b. Carcinoma in situ del cuello uterino; c. Carcinoma in situ de mama; d. Hallazgo histológico casual de cáncer de próstata (T1a o T1b según el sistema de estadificación clínica TNM [tumor, ganglios, metástasis]). 6. Ptes. con trasplante previo de células hematopoyéticas o que previsiblemente recibirán un trasplante de células hematopoyéticas durante las 24 sem. siguientes a la aleatorización. 7. Ptes. con ictus, infarto de miocardio, trombosis venosa profunda o embolia pulmonar o arterial en los 6 meses previos a la aleatorización. 8. Ptes. que se han sometido a operación de cirugía mayor en los 2 meses previos a la aleatorización. El pte. debe haberse recuperado por completo de cualquier operación previa en la fecha de aleatorización. 9. Ptes. con episodio hemorrágico importante (definido como una hemorragia sintomática en zona u órgano crítico o una hemorragia que cause una disminución de la Hb $\geq 2 \text{ g/dl}$ o que motive la transfusión de ≥ 2 unidades de concentrado de eritrocitos) en los 6 meses previos a la aleatorización. 10. Ptes. con cardiopatía mal controlada o con una fracción de eyección ventricular izquierda conocida $< 35\%$. 11. Ptes. con infección micótica, bacteriana o vírica sistémica y no controlada (definida como la presencia de signos y síntomas persistentes relacionados con la infección que no mejoran a pesar del tto. apropiado con antibióticos, antivirales o cualquier otro tto). 12. Ptes. con VIH, hepatitis B activa (HepB) demostrada por la presencia del antígeno de superficie del virus de HepB (HBsAg) o positividad para el ADN del virus de HepB (ADN del VHB positivo) o signos de hepatitis C activa (HepC) demostrados por un análisis positivo del ARN del virus de la hepatitis C (ARN del VHC) de sensibilidad suficiente. 13. Ptes. tratados previamente con luspatercept o sotatercept. 14. Ptes. con antecedentes de reacciones alérgicas o anafilácticas intensas o hipersensibilidad conocida a proteínas recombinantes o excipientes del producto en investigación (véase el MI de luspatercept). 15. Embarazo o lactancia materna. 16. Participación del pte. en cualquier otro ensayo que suponga el uso de un tto. experimental (incluidos fármacos en investigación) o producto sanitario en los 30 días previos o, en caso de fármacos en investigación, en el plazo de cinco semividas, lo que ocurra más tarde, a la fecha de aleatorización. 17. Cualquier enfermedad, anomalía analítica o trastorno psiquiátrico importante o que se considere vulnerable según la normativa local que impida al pte. participar en el estudio o lo exponga a un riesgo inaceptable en caso de participar. 18. Cualquier circunstancia o medicación concomitante que altere la capacidad de interpretar los datos del estudio.

Calendario

(Última actualización: 16/03/2021)

Autorización 27/01/2021	Inicio de Ensayo 22/02/2021	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 NJ 07901 Summit, New Jersey

Contact Person

Celgene Corporation - ClinicalTrialDisclosure

+34 900 834223

RegistroEspañolDeEstudiosClinicos@druginfo.com

Monetary support: Celgene Corporation|

Centros

No iniciado (27/01/2021)

COMPLEJO ASISTENCIAL SON ESPASES (*)

Palma de Mallorca

BALEARES

Hematology

No iniciado (27/01/2021)

COMPLEJO ASISTENCIAL UNIVERSITARIO DE SALAMANCA

Salamanca

SALAMANCA

Hematology

No iniciado (27/01/2021)

COMPLEJO HOSPITALARIO UNIVERSITARIO DE GRAN CANARIA DR. NEGRIN

Palmas de Gran Canaria, Las

LAS PALMAS

Hematology

No iniciado (27/01/2021)

COMPLEXO HOSPITALARIO UNIVERSITARIO DE SANTIAGO

Santiago de Compostela

CORUÑA

Hematology

No iniciado (27/01/2021)

HOSPITAL CLINIC DE BARCELONA

Barcelona

BARCELONA

Hematology

No iniciado (27/01/2021)

HOSPITAL CLINICO UNIVERSITARIO DE VALENCIA

Valencia

VALENCIA

Hematology

No iniciado (27/01/2021)

HOSPITAL UNIVERSITARI GERMANS TRIAS I PUJOL DE BADALONA

Badalona

BARCELONA

Hematology

No iniciado (27/01/2021)

HOSPITAL UNIVERSITARIO RAMON Y CAJAL

Madrid

MADRID

Hematology

No iniciado (27/01/2021)

HOSPITAL UNIVERSITARIO VIRGEN DE LA NIEVES

Granada

GRANADA

Hematology

No iniciado (09/03/2021)

HOSPITAL UNIVERSITARIO VIRGEN DEL ROCIO

Sevilla

SEVILLA

Hematología

No iniciado (27/01/2021)

HOSPITAL UNIVERSITARIO 12 DE OCTUBRE

Madrid

MADRID

Hematology

Medicamentos

Reblozyl

Polvo para solución inyectable

Principios Activos: Luspatercept|

Huérfano

Experimental

Reblozyl

Polvo para solución inyectable

Principios Activos: Luspatercept|

Huérfano

Experimental

Sin resultados

A study to evaluate the benefit and safety of Luspatercept (ACE-536) in adults with myeloproliferative neoplasm-associated myelofibrosis on concomitant JAK2 inhibitor therapy 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 309
Results No results	Low level of intervention No	Rare disease Yes

Information

Identifier

2020-000607-36

Investigated Disease

Anemia due to a bone marrow disorder resulting in abnormal production of blood cells

Scientific Title

A PHASE 3, DOUBLE-BLIND, RANDOMIZED STUDY TO COMPARE THE EFFICACY AND SAFETY OF LUSPATERCEPT (ACE-536) VERSUS PLACEBO IN SUBJECTS WITH MYELOPROLIFERATIVE NEOPLASM-ASSOCIATED MYELOFIBROSIS ON CONCOMITANT JAK2 INHIBITOR THERAPY AND WHO REQUIRE RED BLOOD CELL TRANSFUSIONS

Rationale

Luspatercept (also known as ACE-536) is being investigated for the treatment of a number of different conditions, including anemia. Luspatercept has not been approved for the treatment of anemia due to myeloproliferative neoplasm (MPN)-associated myelofibrosis, and its use in this study is investigational. The main purpose of this study is to see if people with MPN-associated myelofibrosis that need blood transfusions will stop needing red blood cell (RBC) transfusions or require less frequent RBC transfusions by taking luspatercept. The safety of luspatercept will be also evaluated in this study.

Main Objective

To evaluate the efficacy of luspatercept compared with placebo for the treatment of anemia in subjects with myeloproliferative neoplasm (MPN)-associated myelofibrosis (MF) with concomitant JAK2 inhibitor therapy and who require red blood cell transfusions.

Primary Endpoints

Proportion of subjects who become RBC transfusion free during any consecutive 12-week period

Temporary moments of secondary assessment

Any consecutive “rolling” 12-week period starting from randomization up to and including Week 24

Secondary Objective

- To evaluate additional efficacy parameters of luspatercept compared with placebo;
 - To evaluate the safety of luspatercept compared to placebo in subjects with MPN-associated MF as measured by the frequency and severity of adverse events (AEs), serious adverse events (SAEs), antidrug antibodies (ADA), and transformation to blast phase;
 - To evaluate pharmacokinetics (PK) for luspatercept in MPN-associated MF.
-

Secondary Endpoints

1) Proportion of subjects who become RBC-transfusion free over any consecutive 16-week period 2) Maximum duration of RBC-TI response 3) Proportion of subjects who reduce their transfusion burden by $\geq 50\%$ and by ≥ 4 units from baseline over any consecutive 12-week period 4) Maximum duration of when subjects reduce their transfusion burden by $\geq 50\%$ and by ≥ 4 units from baseline over any consecutive 12-week period 5) Proportion of subjects who become RBC-transfusion free over any consecutive 12-week period 6) Proportion of subjects who become RBC-transfusion free over any consecutive 16-week period 7) Mean change in transfusion burden (RBC units) from baseline 8) Cumulative response duration for subjects achieving multiple episodes of RBC-TI 9) Proportion of subjects achieving a mean Hgb increase ≥ 1 g/dL from baseline over any consecutive 12-week period in absence of RBC transfusions 10) Change in serum ferritin from baseline.

Temporary moments of secondary assessment

- 1) Any consecutive “rolling” 16-week period starting from randomization up to and including Week 24
 - 2) Randomization up to end of treatment
 - 3) Randomization up to and including Week 24
 - 4) Randomization up to end of treatment
 - 5) Any consecutive “rolling” 12-week period from randomization up to end of treatment
 - 6) Any consecutive “rolling” 16-week period from randomization up to end of treatment
 - 7) Randomization up to and including Week 24
 - 8) Randomization up to end of treatment
-

- 9) Any consecutive "rolling" 12-week period starting from randomization up to and including Week 24; Randomization up to end of treatment
- 10) Randomization up to and including Week 24; Randomization up to end of treatment

Inclusion criteria

1. Subject is ≥ 18 years of age at the time of signing the informed consent form (ICF). 2. Subject has a 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. 3. Subject is requiring RBC transfusions as defined as: a. Average RBC-transfusion frequency: 4 to 12 RBC units/12 weeks immediately up to randomization. There must be no interval > 6 weeks (42 days) without ≥ 1 RBC transfusion. b. RBC transfusions are scored in determining eligibility when given for treatment of: - Symptomatic (ie, fatigue or shortness of breath) anemia with a pretransfusion Hgb ≤ 9.5 g/dL or - Asymptomatic anemia with a pretransfusion Hgb ≤ 7 g/dL c. RBC transfusions given for worsening of anemia due to bleeding or infections are not scored in determining eligibility. 4. Subjects on continuous (eg, absent of dose interruptions lasting ≥ 2 consecutive weeks) JAK2 inhibitor therapy as approved in the country of the study site for the treatment for MPN-associated MF as part of their standard-of-care therapy for at least 32 weeks, on stable daily dose for at least 16 weeks immediately up to the date of randomization and anticipated to be on a stable daily dose of that JAK2 inhibitor for at least 24 weeks after randomization. 5. Subject has an Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) performance score of ≤ 2 . 6. A female of childbearing potential (FCBP) for this study is defined as a female who: 1) has achieved menarche at some point, 2) has not undergone a hysterectomy or bilateral oophorectomy or 3) has not been naturally postmenopausal (amenorrhea following cancer therapy does not rule out childbearing potential) for at least 24 consecutive months (eg, has had menses at any time in the preceding 24 consecutive months). FCBP participating in the study must: a. Have 2 negative pregnancy tests as verified by the Investigator prior to starting study therapy. She must agree to ongoing pregnancy testing during the study, and after end of IP. 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, effective contraception** without interruption, 28 days prior to starting IP, during the study therapy (including dose interruptions), and for 12 weeks (approximately 5 times the mean terminal half-life of IP based on multiple-dose pharmacokinetics [PK] data) after discontinuation of study therapy. 7. Male subjects 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 12 weeks (approximately 5 times the mean terminal half-life of IP based on multiple-dose PK data) following IP discontinuation, even if he has undergone a successful vasectomy * True abstinence is acceptable when it is in line with the preferred and usual lifestyle of the subject. [Periodic abstinence (eg, calendar, ovulation, symptothermal, postovulation methods) and withdrawal are not acceptable methods of contraception.] ** Agreement to use highly effective methods of contraception that alone or in combination result in a failure rate of a Pearl index of less than 1% per year when used consistently and correctly throughout the course of the study. Such methods include: Combined (estrogen and progestogen containing) hormonal contraception: Oral; Intravaginal; Transdermal; Progestogen-only hormonal contraception associated with inhibition of ovulation: Oral; Injectable hormonal contraception; Implantable hormonal contraception; Placement of an intrauterine device (IUD); Placement of an intrauterine hormone-releasing system (IUS); Bilateral tubal occlusion; Vasectomized partner; Sexual Abstinence. 8. Subject must understand and voluntarily sign an ICF prior to any study-related assessments/procedures being conducted. 9. Subject is willing and able to adhere to the study visit schedule and other protocol requirements including the use of the electronic patient reported outcomes device.

Exclusion criteria

1. Subject with anemia from cause other than MPN-associated MF or JAK2 inhibitor therapy (eg, iron deficiency, vitamin B12 and/or folate deficiencies, autoimmune or hemolytic anemia, infection, or any type of known clinically

significant bleeding or sequestration). 2. Subject use of hydroxyurea, immunomodulatory compounds such as pomalidomide, thalidomide, ESAs, androgenic steroids or other drugs with potential effects on hematopoiesis \leq 8 weeks immediately up to the date of randomization. a. Systemic corticosteroids are permitted for nonhematological conditions providing the subject is receiving a constant dose equivalent to \leq 10 mg prednisone for the 4 weeks immediately up to randomization. b. Iron chelation therapy (ICT) is permitted providing the subject is receiving a stable dose for the 8 weeks immediately up to randomization. 3. Subject with any of the following laboratory abnormalities at screening: a. Neutrophils: $< 1 \times 10^9/L$ b. White blood count (WBC): $> 100 \times 10^9/L$ c. Platelets: the lowest allowable level as approved for the concomitant JAK2 inhibitor but not $< 25 \times 10^9/L$ or $> 1000 \times 10^9/L$ d. Peripheral blood myeloblasts: $> 5\%$ e. Estimated glomerular filtration rate: $< 40 \text{ mL/min/1.73 m}^2$ (via the 4-variable modification of diet in renal disease [MDRD] formula) or nephrotic subjects (eg, urine albumin-to-creatinine ratio $> 3500 \text{ mg/g}$) f. Aspartate aminotransferase (AST) or alanine aminotransferase: (ALT) $> 3.0 \times$ upper limit of normal (ULN) g. Direct bilirubin: $\geq 2 \times$ ULN - Higher levels are acceptable if these can be attributed to active red blood cell precursor destruction within the bone marrow (eg, ineffective erythropoiesis) 4. Subject with uncontrolled hypertension, defined as repeated elevations of systolic blood pressure $\geq 140 \text{ mmHg}$ or diastolic blood pressure $\geq 90 \text{ mmHg}$, that is not resolved at the time of randomization. 5. Subject with prior history of malignancies, other than disease under study, unless the subject has been free of the disease for ≥ 3 years. However, subject with the following history/concurrent conditions is allowed: a. Basal or squamous cell carcinoma of the skin b. Carcinoma in situ of the cervix c. Carcinoma in situ of the breast d. Incidental histologic finding of prostate cancer (T1a or T1b using the tumor, nodes, metastasis [TNM] clinical staging system) 6. Subject with prior hematopoietic cell transplant or subject anticipated to receive a hematopoietic cell transplant during the 24 weeks from the date of randomization. 7. Subject with stroke, myocardial infarction, deep venous thrombosis, pulmonary or arterial embolism within 6 months immediately up to the date of randomization. 8. Subject with major surgery within 2 months up to the date of randomization. Subject must have completely recovered from any previous surgery immediately up to the date of randomization. 9. Subject with a major bleeding event (defined as symptomatic bleeding in a critical area or organ and/or bleeding causing a decrease in Hgb of $\geq 2 \text{ g/dL}$ or leading to transfusion of ≥ 2 units of packed red cells) in the last 6 months prior to the date of randomization. 10. Subject with inadequately controlled heart disease and/or have a known left ventricular ejection fraction $< 35\%$. 11. Subject with uncontrolled systemic fungal, bacterial, or viral infection (defined as ongoing signs/symptoms related to the infection without improvement despite appropriate antibiotics, antiviral therapy, and/or other treatment). 12. Subject with known human immunodeficiency virus (HIV), evidence of active Hepatitis B (HepB) as demonstrated by the presence of Hepatitis B surface antigen (HBsAg) and/or positive for Hepatitis B virus DNA (HBVDNA-positive), and/or evidence of active Hepatitis C (HepC) as demonstrated by a positive Hepatitis C virus RNA (HCVRNA) test of sufficient sensitivity. 13. Subject with prior therapy of luspatercept or sotatercept. 14. Subject with history of severe allergic or anaphylactic reactions or hypersensitivity to recombinant proteins or excipients in the investigational product (see luspatercept IB). 15. Pregnant or breastfeeding females. 16. Subject participation in any other clinical protocol or investigational trial that involves use of experimental therapy (including investigational agents) and/or therapeutic devices within 30 days or for investigational agents within five half-lives, whichever comes later, immediately up to the date of randomization. 17. Subject with any significant medical condition, laboratory abnormality, psychiatric illness, or is considered vulnerable by local regulations (eg, imprisoned or institutionalized) that would prevent the subject from participating in the study or places the subject at unacceptable risk if he/she were to participate in the study. 18. Subject with any condition or concomitant medication that confounds the ability to interpret data from the study.

Calendar

(Last Update: 16/03/2021)

Authorization 27/01/2021	Start of Trial 22/02/2021	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 NJ 07901 Summit, New Jersey

Contact Person

Celgene Corporation - ClinicalTrialDisclosure

+34 900 834223

RegistroEspañolDeEstudiosClinicos@druginfo.com

Monetary support: Celgene Corporation|

Sites

not initialized (27/01/2021)

COMPLEJO ASISTENCIAL SON ESPASES (*)

Palma de Mallorca

BALEARES

Hematology

not initialized (27/01/2021)

COMPLEJO ASISTENCIAL UNIVERSITARIO DE SALAMANCA

Salamanca

SALAMANCA

Hematology

not initialized (27/01/2021)

COMPLEJO HOSPITALARIO UNIVERSITARIO DE GRAN CANARIA DR. NEGRIN

Palmas de Gran Canaria, Las

LAS PALMAS

Hematology

not initialized (27/01/2021)

COMPLEXO HOSPITALARIO UNIVERSITARIO DE SANTIAGO

Santiago de Compostela

CORUÑA

Hematology

not initialized (27/01/2021)

HOSPITAL CLINIC DE BARCELONA

Barcelona

BARCELONA

Hematology

not initialized (27/01/2021)

HOSPITAL CLINICO UNIVERSITARIO DE VALENCIA

Valencia

VALENCIA

Hematology

not initialized (27/01/2021)

HOSPITAL UNIVERSITARI GERMANS TRIAS I PUJOL DE BADALONA

Badalona

BARCELONA

Hematology

not initialized (27/01/2021)

HOSPITAL UNIVERSITARIO RAMON Y CAJAL

Madrid

MADRID

Hematology

not initialized (27/01/2021)

HOSPITAL UNIVERSITARIO VIRGEN DE LA NIEVES

Granada

GRANADA

Hematology

not initialized (09/03/2021)

HOSPITAL UNIVERSITARIO VIRGEN DEL ROCIO

Sevilla

SEVILLA

Hematología

not initialized (27/01/2021)

HOSPITAL UNIVERSITARIO 12 DE OCTUBRE

Madrid

MADRID

Hematology

Medication

Reblozyl

Polvo para solución inyectable

Active Principles: Luspatercept|

Orphan

Experimental

Reblozyl

Polvo para solución inyectable

Active Principles: Luspatercept|

Orphan

Experimental

No results