

Checkliste EK Nr. A19

Eine Zusammenfassung der wesentlichen Inhalte des Prüfplans in deutscher Sprache, wenn der Prüfplan nach Absatz 2 Nr.3 in englischer Sprache vorgelegt wird

KURZFASSUNG DES PRÜFPLANS DER KLINISCHEN PRÜFUNG

SUBSTANZ:

Eltrombopag

Multizentrische Phase I/II Studie zur Bestimmung der Sicherheit, Effektivität und Pharmakokinetik von Eltrombopag, bei Patienten mit Thrombozytopenie bei chronischer lymphatischer Leukämie, vor einer Therapie mit Alkylanzien und / oder Purin-Analoga

STUDIENKURZTITEL: CLL2S

SPONSOR: UNIVERSITÄTSKLINIKUM ULM

Zusammenfassung der Klinischen Studie

Titel der Studie	Multizentrische Phase I/II Studie zur Bestimmung der Sicherheit, Effektivität und Pharmakokinetik von Eltrombopag, bei Patienten mit Thrombozytopenie bei chronischer lymphatischer Leukämie, vor einer Therapie mit Alkylanzien und / oder Purin-Analoga
Indikation	CLL-Patienten mit einer niedrigen Blutplättchenzahl und einer Indikation für eine Chemotherapeutische Behandlung mit Alkylierenden Substanzen und/oder Purin-Analoga
Hauptprüfer	<p>Prof. Dr. S. Stilgenbauer Universitätsklinikum Ulm, Klinik für Innere Medizin III Albert-Einstein-Allee 23 D-89081 Ulm Tel.: +49 / 731 / 500-45501 Fax: +49 / 731 / 500-45905 E-Mail: stephan.stilgenbauer@uniklinik-ulm.de</p> <p>Co-study chairman: Prof. Dr. C.-M. Wendtner Städt. Klinikum München Klinikum Schwabing Kölner Platz 1 D-80804 München</p>
Rationale	<p>Eine schwerwiegende Thrombozytopenie gilt als häufige Begleiterkrankung von Patienten mit CLL. In den frühen Stadien weisen ca. 25 % der CLL-Patienten eine milde Form der Thrombozytopenie auf. In späteren Stadien der CLL-Erkrankung ist das Knochenmark zunehmend stärker mit neoplastischen Zellen infiltriert, woraus eine schwerwiegende Thrombozytopenie resultiert. Die Thrombozytopenie der Patienten kann eine Folge der CLL-Erkrankung, des dicht gepackten Knochenmarks oder einer Immunthrombozytopenie (ITP) sein. Für CLL-Patienten mit einer schwerwiegenden Thrombozytopenie gibt es nur begrenzte Behandlungsmöglichkeiten – üblicherweise werden in diesem Fall Blutplättchentransfusionen verabreicht. Darüber hinaus kann aber auch die Chemotherapie der CLL-Patienten infolge einer schwerwiegenden Thrombozytopenie behindert werden. Die klinischen Konsequenzen beinhalten hierbei eine – wahrscheinlich durch die Thrombozytopenie bedingte – erhöhte Blutungsneigung, eine gestörte Hämostase sowie eine Verzögerung der Chemotherapie mit der Folge einer weniger optimalen Kontrolle der Erkrankung.</p> <p>Eltrombopag ist ein oral bioverfügbares kleines Molekül (TPO-Rezeptor-Agonist), welches von GlaxoSmithKline (GSK) zur Behandlung von Thrombozytopenie entwickelt wurde. Es konnte bereits gezeigt werden, dass Eltrombopag bei gesunden Probanden, bei Patienten mit chronischer</p>

	<p>ITP sowie bei Patienten mit einer durch Hepatitis C induzierten Thrombozytopenie die Thrombozyten-Produktion stimulieren und somit die Thrombozytenanzahl erhöhen kann (Jenkins, Blood 2007; Bussel, NEJM 2007; McHutchinson NEJM 2007).</p> <p>Im Rahmen dieser Studie soll Eltrombopag erstmalig CLL-Patienten mit einer Thrombozytopenie, für die eine Chemotherapie mit alkylierenden Substanzen und/oder Fludarabin geplant ist, verabreicht werden. Da die optimale Dosis von Eltrombopag zurzeit nicht bekannt ist, ist eine primäre Zielsetzung dieser Studie die Bestimmung einer sicheren und wirksamen Dosis von Eltrombopag für diese Patientengruppe. Die im Rahmen dieser Studie vorgesehene Dosis liegt im Bereich zwischen 75 mg und max. 300 mg täglich.</p> <p>Die Eltrombopag-Dosis und die Dosis-Wirkungs-Beziehung auf die Thrombozyten bei Patienten mit chronischer ITP und HCV hat wahrscheinlich keine Aussagekraft für CLL-Patienten und kann somit nicht übertragen werden. Begründet ist dies durch die unterschiedliche Pathophysiologie der Erkrankung, den Grad der Infiltration an neoplastischen Zellen im Knochenmark sowie die nachfolgenden Auswirkungen auf die Megakaryopoese.</p> <p>Daraus ergibt sich das weitere Ziel dieser Studie, eine adäquate Dosis von Eltrombopag zu finden, die die Dauer der Thrombozytopenie verkürzt und mit der sich eine Thrombozyten-Anzahl von $\geq 100.000/\mu\text{l}$ vor dem Beginn einer Therapie mit alkylierenden Substanzen und/oder Purin-Analoga erreichen lässt.</p> <p>Als eine Voraussetzung für die Durchführung der Studie wurden bereits im Labor des Leiters der Klinischen Prüfung (LKP) detaillierte Untersuchungen zu den <i>in-vitro</i>-Effekten von Eltrombopag auf CLL-Zellen hinsichtlich Zell-Überleben, -Differenzierung und -Proliferation durchgeführt. Die hieraus gewonnenen Resultate legen nahe, dass Eltrombopag wahrscheinlich nicht als Wachstumsfaktor bei CLL wirkt (Zenz T. et al., ASH 2009). Daher sind klinische Studien, die die Wirkung von Eltrombopag auf die Thrombozytenanzahl bei CLL-Patienten erforschen, berechtigt.</p>
Primäre Ziele	<p>Phase I</p> <p>Die Ermittlung einer sicheren und wirksamen Dosis von Eltrombopag, die geeignet ist, einen beständigen Anstieg der Blutplättchen-Werte von $< 50.000/\mu\text{l}$ auf $\geq 100.000/\mu\text{l}$ zu bewirken.</p> <p>Phase II</p> <p>Placebo-kontrollierte Bestätigung der Wirkung der ausgewählten Dosis aus Phase I, indem eine Verbesserung der Thrombozytopenie der CLL-Patienten erreicht wird, um ihnen somit eine Behandlung mit alkylierenden Substanzen und/oder einer Purin-Analoga basierten Therapie zugänglich zu machen.</p>

	In Phase II ist das Ansprechen auf die Therapie definiert als ein Thrombozytenanstieg auf $\geq 100.000/\mu\text{l}$ vor dem ersten Therapiezyklus und einem Anstieg auf $\geq 75.000/\mu\text{l}$ in den nachfolgenden 3 Zyklen (oder 3 Monaten im Falle einer kontinuierlichen Chemotherapie).
Sekundäre Ziele	<p>Sekundäre Ziele in beiden Studienarmen sind (einschl. explorativer Vergleiche):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Bewertung der Sicherheit und Verträglichkeit von Eltrombopag anhand von UEs (Unerwünschte Ereignissen), Veränderungen der Vitalfunktionen sowie klinischer Laborparameter gegenüber dem Ausgangszustand (im Vergleich zum Placebo in Phase II) • Ermittlung der Häufigkeit und des Andauerns des Ansprechens, gemessen als Thrombozytenanstieg (im Vergleich zum Placebo in Phase II) • Beurteilung der Häufigkeit und des Schweregrades von Blutungsereignissen, beurteilt nach der WHO-Blutungs-Skala (im Vergleich zum Placebo in Phase II) • Analyse der Pharmakokinetik und der Beziehung zwischen Pharmakokinetik und Pharmakodynamik von Eltrombopag und der Thrombozytenzahl (im Vergleich zum Placebo in Phase II) • Untersuchung des Effekts von Eltrombopag hinsichtlich der Notwendigkeit einer Behandlung der Thrombozytopenie mittels Blutplättchentransfusion(en) (im Vergleich zum Placebo in Phase II) • Dosisverzögerung/-reduktion der Chemotherapie von Eltrombopag-Patienten verglichen mit den Patienten der Placebogruppe (Phase II) • Bewertung der Wirksamkeit von Eltrombopag bezogen auf die Ursache der Thrombozytopenie (z.B. ITP, Toxizität der Chemotherapie oder Infiltration des Knochenmarks sowie anderen Biomarkern und histologischen Befunden) • Bewertung der CLL-Gesamtansprechrates und der Zeit zur Progression der Leukämie in Patienten-Untergruppen, stratifiziert nach folgenden Faktoren (Phase II): <ul style="list-style-type: none"> ▪ Anzahl der Vortherapien 1 vs. 2 vs. 3 ▪ Ausgangswert der Thrombozyten $\leq 30.000/\mu\text{l}$ vs. $> 30.000/\mu\text{l}$ • Ermittlung der Talspiegel von Eltrombopag • Einfluss des Geschlechts der Patienten auf relevante Effektivitäts- und Sicherheitsparameter
Studientyp und Studiendesign	<p>Phase I: Einarmige, multizentrische, offene Dosisfindungs-Studie</p> <p>Phase II: Zweiarmige, 2:1-randomisierte, doppelblinde, Placebo-kontrollierte, multizentrische Phase II-Studie.</p> <p>Der Phase I-Teil der Studie ist als einarmige Dosisfindung mit vier</p>

	<p>Dosisstufen (75 mg, 150 mg, 225 mg, 300 mg) konzipiert. Es soll eine adäquate, verträgliche Dosierung von Eltrombopag ermittelt werden, mit der eine dauerhafte Anhebung der Blutplättchenzahl von $<50.000/\mu\text{l}$ auf $\geq 100.000/\mu\text{l}$ erreicht werden kann. Eltrombopag soll Patienten mit einer Blutplättchenzahl von $<50.000/\mu\text{l}$ einmal täglich verabreicht werden. Jeder Patient soll 2 Wochen mit der jeweiligen Dosisstufe behandelt werden (außer die Blutplättchenzahl steigt über $400.000/\mu\text{l}$). Innerhalb der Behandlung eines Patienten wird keine Dosissteigerung vorgenommen.</p> <p>Zunächst werden 3 Patienten für jede Dosisstufe eingeschlossen. Sofern keine unakzeptable dosislimitierende Toxizität beobachtet wird, erfolgt die Steigerung der Dosis in die nächst höhere Dosisstufe. Sollte bei 2 oder mehr Patienten eine unakzeptable Toxizität beobachtet werden, wird die nächst niedrigere Dosis als maximal tolerierbare Dosis (MTD) definiert (ist dies bereits bei der ersten Dosisstufe der Fall, kommt es zum Abbruch der Studie). Bei einer dosislimitierenden Toxizität bei 1/3 Patienten, werden weitere 3 Patienten auf dieser Dosisstufe behandelt. Bei einer dosislimitierenden Toxizität bei $\geq 2/6$ der Patienten, wird verfahren wie oben beschrieben. Bei einer dosislimitierenden Toxizität bei 1/6 der Patienten wird die Studie fortgesetzt und es werden 3 weitere Patienten für die nächst höhere Dosisstufe rekrutiert. Um die maximal tolerierbare Dosis (MTD) endgültig festzulegen, müssen mindestens 6 Patienten mit der jeweiligen Dosisstufe behandelt werden und es darf bei maximal einem Patienten eine dosislimitierende Toxizität auftreten.</p> <p>Zur Bewertung der Dauerhaftigkeit der Wirkung, werden im Phase I-Teil der Studie die Blutplättchenzahlen im Anschluss an die Eltrombopag-Einnahme für 4 Wochen überwacht. Die Patienten dürfen 4 Wochen nach der letzten Eltrombopag-Dosis mit einer Chemotherapie oder einer anderen CLL-Behandlung beginnen (mit Ausnahme einer Notfallsituation, bei der der behandelnde Arzt früher als 4 Wochen nach der letzten Eltrombopag-Dosis mit einer CLL-Behandlung beginnen möchte).</p> <p>Die dosislimitierende Toxizität (DLT) ist definiert als jedes unerwünschte Ereignis mit einem CTCAE-Grad ≥ 3, das wahrscheinlich oder mit Sicherheit in kausalem Zusammenhang mit der Gabe von Eltrombopag steht. Unerwünschte Ereignisse (UEs), die wahrscheinlich im Zusammenhang zur CLL stehen und nicht mit Eltrombopag (z.B. Infektionen), werden nicht als DLT angesehen.</p> <p>Nach Beendigung von Phase I der Studie wird die adäquate und wirksame Dosis – basierend auf den Daten zur Sicherheit und Wirksamkeit – gemeinsam vom Data Safety Monitoring Board und dem Hauptprüfer festgelegt (oder die Studie wird aufgrund von unakzeptabler Toxizität bei der niedrigsten Dosisstufe bzw. eines allgemein unakzeptablen Risiko/Nutzen-Verhältnisses abgebrochen). Die Daten zur Sicherheit und Wirksamkeit werden für alle Patienten auf allen Dosisstufen nach Beendigung der Eltrombopag-Gabe bewertet. Hierbei werden auch die Erhöhung der Thrombozytenzahl und die Dauer der Erhöhung mit</p>
--	--

	<p>eingeschlossen. Pharmakokinetische Daten werden soweit dies möglich ist ebenfalls berücksichtigt. Die gewählte Dosis und der gewählte Behandlungsplan für Eltrombopag sollen eine klinisch relevante Verbesserung der Thrombozytenzahlen ($>100.000/\mu\text{l}$) belegen, welche den Patienten eine Therapie mit alkylierenden Substanzen und/oder mit Purin-Analoga ermöglicht.</p> <p>In Phase II der Studie werden die Patienten randomisiert (2:1 Verum:Placebo), so dass sie entweder Eltrombopag oder ein Placebo erhalten. Auf diese Weise soll die Sicherheit der in Phase I ermittelten Dosis von Eltrombopag bestätigt und die Wirksamkeit untersucht werden. Die Gabe von Eltrombopag bzw. Placebo erfolgt vor Beginn des Chemotherapiezyklus (und möglicherweise daran anschließenden Chemotherapiebehandlungen in Abhängigkeit der Daten aus Phase I). Die Gabe wird während aller Zyklen der Behandlung bis zur Beendigung der Chemotherapie (Therapie mit alkylierenden Substanzen oder Purin-Analoga) fortgesetzt. Der Behandlungsplan und die Einnahmetage von Eltrombopag in Phase II werden auf der Grundlage der Datenanalyse aus Phase I festgelegt, jedoch ohne die Maximal Tolerierbare Dosis (MTD) zu überschreiten.</p> <p>Die randomisierte Phase II ist als SIMONs 2-Stufen-Design im Eltrombopag-Arm mit einem Placebo-Kontrollarm konzipiert. Auf diese Weise sollen die Annahmen des SIMON-Designs – basierend auf einem 2:1-Randomisierungsverhältnis (Verum : Placebo) – bestätigt werden.</p> <p>Im ersten Abschnitt werden 19 Patienten dem Eltrombopag-Arm und 11 Patienten dem Placebo-Arm zugewiesen. Die Entscheidung darüber, ob die Studie fortgesetzt wird, beruht ausschließlich auf dem positiven Ansprechen im Eltrombopag-Arm. Diese Entscheidung wird erst getroffen, wenn das Ansprechen für alle 19 Patienten beurteilt wurde.</p> <p>Zeigt der Eltrombopag-Arm vielversprechende Resultate, welche die Fortsetzung im zweiten Abschnitt rechtfertigen, werden zusätzliche 20 Patienten dem Eltrombopag-Arm und 8 Patienten dem Placebo-Arm zugewiesen. Zeigt die Behandlung mit Eltrombopag nach dem ersten Abschnitt keine vielversprechenden Ergebnisse, wird die Studie vollständig abgebrochen.</p>
Einschlusskriterien	<ol style="list-style-type: none"> 1) Bestätigte CLL-Diagnose (basierend auf einer Immunophänotypisierung durchgeführt im zentralen Referenzlabor der GCLLSG in Köln) 2) Thrombozytenanzahl $<50.000/\mu\text{l}$ zum Zeitpunkt des Screenings (gemessen und nochmals bestätigt) 3) Eine anschließende Therapie mit alkylierenden Substanzen, Bendamustin und/oder Fludarabin ist geplant 4) ECOG Leistungsstatus 0-2 5) Alter ≥ 18 Jahre (beide Geschlechter) 6) Vorliegen der vom Patienten unterschriebenen Einwilligungserklärung

	<p>gemäß ICH-GCP und nationalen/regionalen Bestimmungen bevor mit den studienspezifischen Untersuchungen begonnen wird</p> <ol style="list-style-type: none"> 7) Negativer Schwangerschaftstest und die Einwilligung sowohl männlicher als auch weiblicher Teilnehmer, während der Behandlung sowie 6 Monate nach deren Abschluss, hocheffektive Verhütungsmethoden zu verwenden (angebracht sind hierbei orale Kontrazeptiva, Intrauterinpressare oder Barriere-Methoden verbunden mit Spermiziden) 8) Fähigkeit den Prüfplan zu verstehen und die Anforderungen und Instruktionen zu befolgen sowie der generelle Wille, die Studie wie geplant durchzuführen 9) Adäquate Nierenfunktion bei Studienantritt (Kreatinin-Wert darf die obere Grenze des Normalwerts (ULN) nicht über 50% überschreiten) 10) Adäquate Leberfunktion: Bilirubin \leq 1,5-fachem des oberen Normalwerts. ALT oder AST \leq 3-fachem des oberen Normalwerts ohne einen Befall der Leber durch die CLL bzw. \leq 5-fachem des oberen Normalwerts im Falle eines Leber-Befalls 11) Prothrombin-Zeit (PT/INR) und aktive partielle Thromboplastinzeit (aPTT) müssen zwischen 80% und 120% der normalen Spanne liegen und es darf anamnestisch keine Hyperkoagulabilität vorliegen 12) Gesamt-Albumin darf nicht unterhalb von 20% des unteren Normalwerts (LLN) liegen
<p>Ausschlusskriterien</p>	<ol style="list-style-type: none"> 1) ITP als primäre Ursache der Thrombozytopenie 2) Refraktäre CLL: definiert als Versagen der Therapie (CR oder PR konnte nicht erreicht werden) oder Progression innerhalb von 6 Monaten nach der letzten leukämischen Therapie, einschließlich Fludarabin- und/oder Bendamustin-haltiger Therapie. Anmerkung: Patienten, die refraktär gegenüber einer Monotherapie mit Rituximab als letzter Therapie waren sind zugelassen 3) Keine CLL-Vortherapie 4) Aktive Autoimmunhämolytische Anämie (AIHA), die eine Therapie mit Corticosteroiden $>100\text{mg}$, äquivalent zu Hydrocortison, oder eine Chemotherapie erfordert 5) Thrombozytenzahl $>50.000/\mu\text{l}$ zum Zeitpunkt des Screenings 6) Richter Transformation 7) ZNS-Befall durch die CLL 8) Aktive Infektionskrankheiten, die eine systemische antibiotische, antifungale oder antivirale Therapie erfordern 9) Früheres oder gegenwärtiges Malignom unabhängig von der CLL (mit Ausnahme von Basalzellkarzinomen der Haut oder <i>in-situ</i>-Karzinomen des Gebärmutterhalses oder der Brust), außer der Tumor wurde mindestens 2 Jahre vor Einschluss in die Studie mit kurativer Zielsetzung erfolgreich behandelt 10) Klinisch signifikante Herzerkrankungen einschließlich unstabiler Angina, akutem Myokardinfarkt innerhalb der letzten 6 Monate, koronaren Verschlusskrankheiten usw.

	<p>11) Medizinische Vorgeschichte mit signifikanten zerebrovaskulären Erkrankungen</p> <p>12) Rezidivierende Venenthrombose oder Lungenembolie</p> <p>13) Einnahme von Glucocorticoiden, außer Hydrocortison in Dosen $\leq 100\text{mg/Tag}$ (oder äquivalente Dosen anderer Glucocorticoide) und bei Verschlimmerung anderer Erkrankungen (z.B. Asthma)</p> <p>14) Bekannte HIV-Infektion</p> <p>15) Aktive Hepatitis B oder C Infektionen</p> <p>16) Behandlung mit einem Prüfpräparat innerhalb von 30 Tagen oder 5 Halbwertszeiten (ja nachdem welcher Zeitraum länger ist) vor der ersten Einnahme von Eltrombopag</p> <p>17) Personen, bei denen bekannt ist oder der Verdacht besteht, dass sie nicht in der Lage sind, sich Prüfplankonform zu verhalten</p> <p>18) Patienten, die in letzter Zeit (innerhalb der vorangegangenen 6 Monate) eine arterielle oder venöse Thrombose (Schlaganfall, transitorische ischämische Attacke, Myokardinfarkt, tiefe Venenthrombose oder Lungenembolie) erlitten haben</p>
<p>Biostatistische Betrachtungen und Fallzahlschätzung</p>	<p>Die genaue Anzahl der Patienten hängt von der ermittelten Dosisstufe ab, basierend auf der Sicherheit und Durchführbarkeit dieser klinischen Prüfung. Insgesamt werden in Phase I und II maximal 82 auswertbare Patienten eingeschlossen.</p> <p>Es wird eine maximale Anzahl von 24 auswertbaren Patienten in Phase I der Studie und 58 auswertbaren Patienten in Phase II der Studie erwartet. Hierdurch wird eine erste Bewertung der Sicherheit und Verträglichkeit der 4 vorgegebenen Dosisstufen bei CLL-Patienten ermöglicht. Zusätzlich erlaubt das gewählte Design einen Erkenntnisgewinn zur Wirksamkeit von Eltrombopag bei CLL.</p> <p>Die Befunde zur Wirksamkeit in Phase I (das Erreichen einer Thrombozytenzahl von $\geq 100.000/\mu\text{l}$) werden in die Entscheidung für die optimale Dosis von Eltrombopag und den Behandlungsplan in der Phase II mit einbezogen.</p> <p>In Phase II wird die Wirksamkeit des als durchführbar angesehenen Behandlungsplans hinsichtlich der Stimulierung der Thrombozytenbildung abgeschätzt. Ein Ansprechen auf die Behandlung ist definiert als: Ein Thrombozytenanstieg auf $\geq 100.000/\mu\text{l}$ vor dem ersten Therapiezyklus und auf $\geq 75.000/\mu\text{l}$ in den nachfolgenden 3 Zyklen (oder 3 Monaten im Falle einer kontinuierlichen Chemotherapie).</p> <p>Das Design der Phase II ermöglicht eine explorative Aussage zur Thrombozyten-Ansprechrage indem Sinne, dass zwischen einer „vielversprechenden Ansprechrage“ und einer „unzureichenden Ansprechrage“ unterschieden werden kann. Der Entscheidungsrahmen des zweistufigen Designs nach SIMON (1989) erlaubt eine eindeutige Entscheidung darüber, inwieweit die experimentelle Behandlung einer</p>

	<p>dieser beiden Alternativen zugeordnet werden kann.</p> <p>Die Ansprechrate für die Behandlung mit Eltrombopag wird als vielversprechend angesehen, wenn in mindestens 30 % der Fälle ein Ansprechen beobachtet wird. Eine Ansprechrate wird als unzureichend (oder nicht vielversprechend) angesehen, wenn diese höchstens 15 % beträgt. Basierend auf einem Fehler erster Art von 0.1 und einer statistischen Power von 80 % ergibt das SIMON-Design folgenden Rekrutierungsverlauf:</p> <p>Anfangs werden 19 Patienten eingeschlossen. Sprechen in der ersten Stufe mindestens 4 Patienten auf die Behandlung an, erfolgt eine Fortsetzung der Studie mit dem Einschluss von 20 weiteren Patienten. Somit werden maximal 39 auswertbare Patienten mit Eltrombopag behandelt. Ist insgesamt bei mindestens 9 Patienten ein Ansprechen zu beobachten, wird die Behandlung mit Eltrombopag als erfolgreich angesehen.</p> <p>Um eine 2:1 Randomisierung (Eltrombopag vs. Placebo) zu ermöglichen, und um nicht fälschlich die Entscheidung zum Fortsetzen der Placebo-Behandlung allein aufgrund der Placebo-Ansprechrate (des Placebo-Effekts) zu fällen, wird die Rekrutierung in den Placebo-Arm gemäß dem 2-stufigen Charakter des Eltrombopag-Arms angepasst, unter Aufrechterhaltung des Gesamtrandomisationsverhältnisses. Demzufolge werden in der ersten Stufe 11 Placebo-Patienten eingeschlossen. Die Entscheidung zur Fortsetzung der Studie beruht, wie oben beschrieben, ausschließlich auf dem für den Eltrombopag-Arm gültigen Entscheidungskriterium. Wird die Eltrombopag-Behandlung (und damit die Studie) fortgesetzt, werden in der zweiten Stufe 8 weitere Patienten in den Placebo-Arm randomisiert.</p> <p>Wird die Studie bis zum Ende der zweiten Stufe fortgesetzt, werden die Ansprechraten einschließlich der 95%-Konfidenzintervalle für beide Arme getrennt ermittelt. Zur Schätzung der Ansprechrate einschließlich des 95%-Konfidenzintervalls muss im Eltrombopag-Arm entsprechend dem sequenziellen Design der Studie ein bias-adjustierter Schätzer angewendet werden (Koyama 2008; Wu 2008). Die entsprechenden Abschätzungen im Placebo-Arm sind unadjustierte „fixed-sample“- Schätzungen.</p>
Geschätzte Zahl der Zentren	5 Zentren während der Phase I und 9 Zentren während der Phase II.
Dauer der Studie	<p>Behandlungsdauer: 2 Wochen in Phase I; maximal 6 Monate Studientherapie in Phase II.</p> <p>Voraussichtliche Dauer der Rekrutierungsphase: 18 Monate</p> <p>Geplante Studiendauer bis zum Ende der Nachbeobachtungszeit: 2 Jahre (Ein Minimum an Daten zum Progressions- und Überlebensstatus wird möglicherweise über diesen Zeitraum hinaus erhoben).</p>