

登记号	CTR20130026	试验状态	进行中
申办者联系人	郭海宜；卫建欣	首次公示信息日期	2015-02-27
申办者名称	-/GlaxoSmithKline Trading Services Limited-/Glaxo Operations UK Limited (trading as Glaxo Wellcome Operations)葛兰素史克（中国）投资有限公司/		

一、题目和背景信息

登记号	CTR20130026
适应症	慢性原发免疫性血小板减少症
试验通俗题目	比较艾曲泊帕与安慰剂治疗慢性 ITP 的疗效和安全性
试验专业题目	评价艾曲泊帕与安慰剂比较治疗慢性 ITP 中国患者疗效及安全性的多中心随机双盲及开放 III 期临床研究
试验方案编号	TRA113765
受理号	企业选择不公示
药物名称	艾曲泊帕片
药物类型	化学药物

二、申办者信息

申办者名称	-/GlaxoSmithKline Trading Services Limited		
	-/Glaxo Operations UK Limited (trading as Glaxo Wellcome Operations)		
	葛兰素史克（中国）投资有限公司/		
联系人姓名	郭海宜；卫建欣		
联系人电话	021-61590538； 020-28339515	联系人 Email	haiyi.h.guo@gsk.com； diana.j.wei@gsk.com
联系人邮政地址	上海浦东张江高科园区哈雷路 917 弄 1 号楼；广州市中山六路 218-222 号捷泰广场 15 楼	联系人邮编	201203；510180
经费来源	完全自筹		

三、临床试验信息

1、试验目的	
主要目的是评价口服艾曲泊帕与安慰剂对比治疗既往经治的中国慢性 ITP 患者 6 周的疗效。次要目的是评价治疗既往经治的成人慢性 ITP 人群 6 周和 6 个月的安全性和耐受性，以及 6 个月的疗效。另外分析本药用于中国慢性 ITP 患者的 PK/PD。	
2、试验设计	
试验分类	安全性和有效性
试验分期	其它：
设计类型	平行分组
随机化	随机化
盲法	双盲
试验范围	国内试验
3、受试者信息	
年龄	18 岁至

	N/A 岁
性别	男+女
健康受试者	无
入选标准	<p>1. 患者签署知情同意书</p> <p>2. 年龄 ≥ 18 岁</p> <p>3. 患者首次诊断为 ITP 的时间距随机入组的时间至少为 12 个月；患者首次服用研究药物（或首剂前 48 小时）前血小板计数须 $< 30 \times 10^9/L$</p> <p>4. 患者既往接受脾切除治疗无效或复发；或：患者未曾接受脾切除但对至少一线的针对 ITP 的治疗无效、或在治疗后复发。既往慢性 ITP 治疗可包括但不限于皮质激素、免疫调节剂 (IVIG 或抗 D 免疫球蛋白)、硫唑嘌呤、达那唑、环磷酰胺和免疫调节剂。</p> <p>5. 既往 ITP 治疗包括采用皮质激素、免疫球蛋白、免疫调节剂和环磷酰胺的抢救性治疗，必须在随机前 2 周结束或者治疗无效（参照入组标准第 4 条）</p> <p>6. 接受免疫抑制剂（包括皮质激素、硫唑嘌呤、达那唑、环孢菌素 A、霉酚酸酯）维持治疗的患者至少最近一个月内保持稳定的治疗剂量。</p> <p>7. 在过去的 3 个月内无心脏疾病，包括 NYHA 分级 III/IV 级的充血性心力衰竭、需药物治疗的心律失常或心肌梗塞。没有：已知增加血栓事件风险的心律失常（例如，心房纤颤）或者受试者校正后的 QT 间期 (QTc) 延长 > 450 毫秒（束支传导阻滞的受试者 QTc > 480 毫秒）。</p> <p>8. 凝血功能的实验室检查显示凝血酶原时间 (PT/INR) 及活化部分凝血活酶时间 (aPTT) 值不超出正常参考值范围的 20%；除 ITP 外既往无凝血异常病史。</p> <p>9. 全血细胞计数在正常值范围内，下列情况除外：a) 第 1 天访视 (Day1) 时或 Day1 的 48 小时之内血小板计数 $< 30 \times 10^9/L$ 可入组；b) 血红蛋白：女性或男性 ≥ 10.0 g/dL 均可入组；c) 绝对中性粒细胞计数 $\geq 1500/L$ ($1.5 \times 10^9/L$) 可以入组；</p> <p>10. 以下临床生化指标必须不高于正常值上限的 20%：肌酐，谷丙转氨酶，谷草转氨酶，总胆红素和碱性磷酸酶。此外，血清白蛋白不能低于正常值下限 10%。</p> <p>11. 受试者采取认可的避孕方法。女性受试者（或男性受试者的女性伴侣）必须是不能生育（子宫切除术，双侧输卵管切除术，双侧输卵管结扎术或绝经后超过 1 年）或有生育能力但在首剂前 2 周，整个研究期间，至研究结束或中止研究后 28 天内采用研究认可的避孕方法。有具生育能力的女性伴侣的男性受试者必须是接受过输精管切除术或同意在整个研究期间（首剂前 2 周，整个研究期间，直到研究结束或者中止研究后 28 天）采用有效的避孕方法。</p> <p>12. 有生育能力的女性必须在首剂用药之前 24 小时内血清妊娠试验阴性。</p> <p>13. 受试者充分理解并能遵从研究方案的要求并有意愿按计划完</p>

	成研究。
	14. 受试者充分理解并能遵从研究方案的要求并有意愿按计划完成研究。
	15. 有生育能力的女性必须在首剂用药之前 24 小时内血清妊娠试验阴性。
	16. 受试者采取认可的避孕方法。女性受试者（或男性受试者的女性伴侣）必须是不能生育（子宫切除术，双侧输卵管切除术，双侧输卵管结扎术或绝经后超过 1 年）或有生育能力但在首剂前 2 周，整个研究期间，至研究结束或中止研究后 28 天内采用研究认可的避孕方法。有具生育能力的女性伴侣的男性受试者必须是接受过输精管切除术或同意在整个研究期间（首剂前 2 周，整个研究期间，直到研究结束或者中止研究后 28 天）采用有效的避孕方法。
	17. 以下临床生化指标必须不高于正常值上限的 20%：肌酐，谷丙转氨酶，谷草转氨酶，总胆红素和碱性磷酸酶。此外，血清白蛋白不能低于正常值下限 10%。
	18. 全血细胞计数在正常值范围内，下列情况除外：a) 第 1 天访视（Day1）时或 Day1 的 48 小时之内血小板计数 $< 30 \times 10^9/L$ 可入组；b) 血红蛋白：女性或男性 $\geq 10.0 \text{ g/dL}$ 均可入组；c) 绝对中性粒细胞计数 $\geq 1500/L$ ($1.5 \times 10^9/L$) 可以入组；
	19. 凝血功能的实验室检查显示凝血酶原时间 (PT/INR) 及活化部分凝血活酶时间 (aPTT) 值不超出正常参考值范围的 20%；除 ITP 外既往无凝血异常病史。
	20. 在过去的 3 个月内无心脏疾病，包括 NHYA 分级 III/IV 级的充血性心力衰竭、需药物治疗的心律失常或心肌梗塞。没有：已知增加血栓事件风险的心律失常（例如，心房纤颤）或者受试者校正后的 QT 间期 (QTc) 延长 >450 毫秒（束支传导阻滞的受试者 QTc >480 毫秒）。
	21. 接受免疫抑制剂（包括皮质激素、硫唑嘌呤、达那唑、环孢菌素 A、霉酚酸酯）维持治疗的患者至少最近一个月内保持稳定的治疗剂量。
	22. 既往 ITP 治疗包括采用皮质激素、免疫球蛋白、免疫调节剂和环磷酰胺的抢救性治疗，必须在随机前 2 周结束或者治疗无效（参照入组标准第 4 条）
	23. 患者既往接受脾切除治疗无效或复发；或：患者未曾接受脾切除但对至少一线的针对 ITP 的治疗无效、或在治疗后复发。既往慢性 ITP 治疗可包括但不限于皮质激素、免疫调节剂 (IVIG 或抗 D 免疫球蛋白)、硫唑嘌呤、达那唑、环磷酰胺和免疫调节剂。
	24. 患者首次诊断为 ITP 的时间距随机入组的时间至少为 12 个月；患者首次服用研究药物（或首剂前 48 小时）前血小板计数须 $< 30 \times 10^9/L$
	25. 患者签署知情同意书
	26. 年龄 ≥ 18 岁
排除标准	1. 受试者既往存在任何动脉/静脉血栓的病史（包括脑卒中、短暂

	性脑缺血发作、心肌梗塞、深静脉血栓或肺栓塞)并且存在下列危险因素中至少 2 点:激素替代治疗,口服避孕药(包括雌激素),吸烟,糖尿病,高胆固醇血症,需药物控制的高血压,恶性肿瘤,遗传性的凝血功能障碍(如:凝血因子 V Leiden 病、ATIII 缺乏、抗磷脂综合征等)。
	2. 筛查阶段临床发现除 ITP 外的异常情况或研究者认为不适合参加本研究的任何病史或状况。
	3. 妊娠或哺乳期妇女。
	4. 筛查或者首剂前 12 个月内有酗酒/药物滥用病史。
	5. 在首次给药前 30 天内或五个半衰期(以更长的时间为准)参加过另外一种研究药物的治疗。
	6. 受试者既往曾接受或现在正接受艾曲泊帕或其他血小板生成素受体激动剂治疗。
	7. 研究开始后 2 周内直至研究结束,持续接受对血小板功能有影响的药物治疗(包括但不限于阿司匹林、氯吡格雷和/或非甾体类抗炎药 NSAIDs)或抗凝剂治疗>3 天。
	8. 研究开始前 1 周内接受任何中草药或营养补充剂,除外维生素补充剂和矿物质补充剂。
	9. 存在可能影响血小板计数测量值的可靠性的血小板聚集异常病史。
	10. 筛选期骨髓活检结果提示骨髓纤维化评分 MF \geq 2(欧洲专家共识骨髓纤维化评分标准【Thieleja 2005】),或骨髓活检提示存在除 ITP 外其他可引起血小板减少的原发疾病。
	11. 所有实验室或临床的 HIV 感染、既往丙型肝炎临床病史、慢性乙型肝炎感染、或者筛查时有活动性肝炎的证据。筛查期实验室检查提示丙型肝炎感染或乙型肝炎感染。
	12. 受试者估计在首剂用药即需要抢救性治疗。
	13. 受试者估计在首剂用药即需要抢救性治疗。
	14. 所有实验室或临床的 HIV 感染、既往丙型肝炎临床病史、慢性乙型肝炎感染、或者筛查时有活动性肝炎的证据。筛查期实验室检查提示丙型肝炎感染或乙型肝炎感染。
	15. 筛选期骨髓活检结果提示骨髓纤维化评分 MF \geq 2(欧洲专家共识骨髓纤维化评分标准【Thieleja 2005】),或骨髓活检提示存在除 ITP 外其他可引起血小板减少的原发疾病。
	16. 存在可能影响血小板计数测量值的可靠性的血小板聚集异常病史。
	17. 研究开始前 1 周内接受任何中草药或营养补充剂,除外维生素补充剂和矿物质补充剂。
	18. 研究开始后 2 周内直至研究结束,持续接受对血小板功能有影响的药物治疗(包括但不限于阿司匹林、氯吡格雷和/或非甾体类抗炎药 NSAIDs)或抗凝剂治疗>3 天。
	19. 受试者既往曾接受或现在正接受艾曲泊帕或其他血小板生成素受体激动剂治疗。
	20. 在首次给药前 30 天内或五个半衰期(以更长的时间为准)参

	加过另外一种研究药物的治疗。		
	21. 筛查或者首剂前 12 个月内有酗酒/药物滥用病史。		
	22. 妊娠或哺乳期妇女。		
	23. 受试者既往存在任何动脉/静脉血栓的病史（包括脑卒中、短暂性脑缺血发作、心肌梗塞、深静脉血栓或肺栓塞）并且存在下列危险因素中至少 2 点：激素替代治疗，口服避孕药（包括雌激素），吸烟，糖尿病，高胆固醇血症，需药物控制的高血压，恶性肿瘤，遗传性的凝血功能障碍（如：凝血因子 V Leiden 病、ATIII 缺乏、抗磷脂综合征等）。		
	24. 筛查阶段临床发现除 ITP 外的异常情况或研究者认为不适合参加本研究的任何病史或状况。		
目标入组人数	国内试验 150 人		
实际入组人数	国内试验 155 人		
4、试验分组			
试验药	序号	名称	用法
	1.	艾曲泊帕片 (Glaxo Operations UK Limited (trading as Glaxo Wellcome Operations) 生产)	片剂；规格 25mg；口服，每天一次，25mg 起始，根据血小板计数进行剂量调整，最高不超过 75mg/天；用药时程：连续用药直至本产品在中国获批上市或受试者因为其他原因提前退出例如治疗无效，不耐受的不良反应或要求退出
	2.	艾曲泊帕片 (Glaxo Operations UK Limited (trading as Glaxo Wellcome Operations) 生产)	片剂；规格 25mg；口服，每天一次，25mg 起始，根据血小板计数进行剂量调整，最高不超过 75mg/天；用药时程：连续用药直至本产品在中国获批上市或受试者因为其他原因提前退出例如治疗无效，不耐受的不良反应或要求退出
对照药	序号	名称	用法
	1.	安慰剂 (Glaxo Operations UK Limited (trading as Glaxo Wellcome Operations) 生产)	片剂；口服，每天一次，25mg 起始，根据血小板计数进行剂量调整，最高不超过 75mg/天；用药时程：连续用药共计 8 周。
	2.	安慰剂 (Glaxo Operations UK Limited (trading as Glaxo Wellcome Operations) 生产)	片剂；口服，每天一次，25mg 起始，根据血小板计数进行剂量调整，最高不超过 75mg/天；用药时程：连续用药共计 8 周。
5、终点指标			
主要终点指标	序	指标	评价时间
			终点指标选择

及评价时间	号			
	1	在随机双盲期(第一阶段)前6周服药42天以后血小板计数达到 $\geq 50 \times 10^9/L$ 的受试者比例。	所有受试者完成双盲期治疗后	有效性指标
	2	在随机双盲期(第一阶段)前6周服药42天以后血小板计数达到 $\geq 50 \times 10^9/L$ 的受试者比例。	所有受试者完成双盲期治疗后	
次要终点指标及评价时间	序号	指标	评价时间	终点指标选择
	1	在随机双盲期(第一阶段)前6周,受试者血小板计数至少一次 $\geq 50 \times 10^9/L$ 的受试者比例;	研究完成后(包括双盲期和开放期)	有效性指标
	2	在第一阶段前6周及第二、三阶段中,符合下列两项标准的受试者比例: a) $\geq 30 \times 10^9/L$ 和 b) 至少一次较基线血小板计数增加至少两倍;	研究完成后(包括双盲期和开放期)	有效性指标
	3	第一阶段前6周及第二、三阶段,根据WHO出血评分标准,出血症状的发生率和严重程度;	研究完成后(包括双盲期和开放期)	有效性指标
	4	反应时间:在第一阶段前6周,从开始治疗直到第一次血小板计数 $\geq 50 \times 10^9/L$ 需要的时间;	研究完成后(包括双盲期和开放期)	有效性指标
	5	第一阶段前6周、整个第二和第三阶段中,根据方案定义进行抢救性治疗的受试者的比例;	研究完成后(包括双盲期和开放期)	有效性指标
	6	基于模型的PD参数例如KIN, KOUT, and SLOP;以及潜在协同变量对这些参数的影响。	所有受试者完成PK血样采集后(开放期第2周采血)	有效性指标+安全性指标
	7	第一阶段前6周、整个第二、三阶段中,受试者血小板计数 $\geq 50 \times 10^9/L$ 的总计持续时间;	研究完成后(包括双盲期和开放期)	有效性指标
	8	第一阶段前6周、整个第二、三阶段中,受试者血小板计数持续	研究完成后(包括双盲期和开放期)	有效性指标

		$\geq 50 \times 10^9/L$ 的最长持续时间；		
9		第二、三阶段中，减少或者停止 ITP 合并用药的受试者的比例；	研究完成后（包括双盲期和开放期）	有效性指标
10		研究中的不良事件、临床实验室评估、血压、脉搏、心电图、视光学检查和骨髓活检；	研究完成后（包括双盲期和开放期）	安全性指标
11		基于模型的 PK 参数例如 CL/F, Q/F, Vc/F, Vp/F, 和 ka; 以及潜在协同变量对这些参数的影响。血浆 AUC(0-t) 和 Cmax 的析因分析 (post-hoc)	所有受试者完成 PK 血样采集后（开放期第 2 周采血）	有效性指标+安全性指标
12		第一阶段前 6 周、整个第二和第三阶段中血小板计数 $\geq 50 \times 10^9/L$ 的次数大于 75% 的受试者比例；	研究完成后（包括双盲期和开放期）	有效性指标
13		基于模型的 PD 参数例如 KIN, KOUT, and SLOP; 以及潜在协同变量对这些参数的影响。	所有受试者完成 PK 血样采集后（开放期第 2 周采血）	
14		基于模型的 PK 参数例如 CL/F, Q/F, Vc/F, Vp/F, 和 ka; 以及潜在协同变量对这些参数的影响。血浆 AUC(0-t) 和 Cmax 的析因分析 (post-hoc)	所有受试者完成 PK 血样采集后（开放期第 2 周采血）	
15		研究中的不良事件、临床实验室评估、血压、脉搏、心电图、视光学检查和骨髓活检；	研究完成后（包括双盲期和开放期）	
16		第二、三阶段中，减少或者停止 ITP 合并用药的受试者的比例；	研究完成后（包括双盲期和开放期）	
17		第一阶段前 6 周、整个第二、三阶段中，受试者血小板计数持续 $\geq 50 \times 10^9/L$ 的最长持续时间；	研究完成后（包括双盲期和开放期）	
18		第一阶段前 6 周、整个第二、三阶段中，受试者血小板计数 $\geq 50 \times 10^9/L$	研究完成后（包括双盲期和开放期）	

		的总计持续时间;		
	19	第一阶段前 6 周、整个第二和第三阶段中血小板计数 $\geq 50 \times 10^9/L$ 的次数大于 75% 的受试者比例;	研究完成后 (包括双盲期和开放期)	
	20	第一阶段前 6 周、整个第二和第三阶段中, 根据方案定义进行抢救性治疗的受试者的比例;	研究完成后 (包括双盲期和开放期)	
	21	反应时间: 在第一阶段前 6 周, 从开始治疗直到第一次血小板计数 $\geq 50 \times 10^9/L$ 需要的时间;	研究完成后 (包括双盲期和开放期)	
	22	第一阶段前 6 周及第二、三阶段, 根据 WHO 出血评分标准, 出血症状的发生率和严重度;	研究完成后 (包括双盲期和开放期)	
	23	在随机双盲期 (第一阶段) 前 6 周, 受试者血小板计数至少一次 $\geq 50 \times 10^9/L$ 的受试者比例;	研究完成后 (包括双盲期和开放期)	
	24	在第一阶段前 6 周及第二、三阶段中, 符合下列两项标准的受试者比例: a) $\geq 30 \times 10^9/L$ 和 b) 至少一次较基线血小板计数增加至少两倍;	研究完成后 (包括双盲期和开放期)	
6、数据安全监察委员会 (DMC)	无			
7、为受试者购买试验伤害保险	有			

四、第一例受试者入组日期

2013-02-18	国内
------------	----

五、试验终止日期

2017-07-15	国内
------------	----

六、研究者信息

1、主要研究者信息			
姓名	杨仁池	职称	主任
电话	022 - 23909122	Email	rcyang65@163.com
邮政地址	天津市南京路 288 号	邮编	300020
单位	中国医学科学院血液病医院		

名称					
2、各参加机构信息					
序号	机构名称	主要研究者	国家	省(州)	城市
1	中国医学科学院血液病医院	杨仁池	中国	天津	天津市
2	北京协和医院	赵永强	中国	北京	北京市
3	山东大学齐鲁医院	侯明	中国	山东省	济南市
4	四川大学华西医院	牛挺	中国	四川省	成都市
5	苏州大学附属第一医院	余自强	中国	江苏省	苏州市
6	广东省人民医院	杜欣	中国	广东省	广州市
7	北京大学人民医院	任汉云	中国	北京	北京市
8	浙江大学医学院附属第一医院	金洁	中国	浙江省	杭州市
9	南方医科大学南方医院	孙竞	中国	广东省	广州市
10	北京大学第三附属医院	克晓燕	中国	北京	北京市
11	南京医科大学第一附属医院(江苏省人民医院)	陆化	中国	江苏省	南京
12	上海长海医院	王健民	中国	上海	上海市
13	福建医科大学附属协和医院	胡建达	中国	福建省	福州市
14	北京大学第一附属医院	张晓辉	中国	北京	北京市
15	中南大学湘雅三医	刘竞	中国	湖南	长沙

	院				
16	南昌大学 附属第一 医院	陈国安	中国	江西	南昌
17	上海交通 大学医学 院附属瑞 金医院	李军民	中国	上海	上海市
18	北京大学 人民医院		中国	北京	北京市
19	南京医科 大学第一 附属医院 (江苏省 人民医院)		中国	江苏省	南京
20	南方医科 大学南方 医院		中国	广东省	广州市
21	浙江大学 医学院附 属第一医 院		中国	浙江省	杭州市
22	北京大学 第一附属 医院		中国	北京	北京市
23	广东省人 民医院		中国	广东省	广州市
24	苏州大学 附属第一 医院		中国	江苏省	苏州市
25	四川大学 华西医院		中国	四川省	成都市
26	山东大学 齐鲁医院		中国	山东省	济南市
27	北京协和 医院		中国	北京	北京市
28	上海交通 大学医学 院附属瑞 金医院		中国	上海	上海市
29	北京大学 第三附属 医院		中国	北京	北京市
30	福建医科		中国	福建省	福州市

	大学附属 协和医院				
31	上海长海 医院		中国	上海	上海市

七、伦理委员会信息

序号	名称	审查结论	审查日期
1	中国医学科学院血液病医院伦理委员会	同意	2012-12-26
2	中国医学科学院血液病医院伦理委员会		2012-12-26

八、试验状态

进行中（招募完成）
