

知情同意书 (ICF)

方案编号:	
研究中心编号 (如果适用):	
研究名称:	在慢性乙肝感染者中, 评价恩替卡韦和核苷 (酸) 类药物单药治疗长期结果的随机、观察性研究: REALM 研究
ICF 版本 # / 日期:	4.0 版本- 中国亚研究, 2007 年 7 月 1 日
语言:	中文

患者姓名

患者正楷全名: _____

研究医生姓名

研究医生正楷全名: _____

地址: _____

联系电话或其它的联系方式: _____

1) 参与

我们正考虑邀请您参与一项药物研究, 该药物最近被批准用于治疗人类的慢性乙肝病毒感染。由于您是慢性乙肝病毒感染者, 而且您的医生确定您会受益于抗乙肝病毒药物治疗, 所以邀请您参与研究。这项研究中评估的新抗乙肝病毒药物名为恩替卡韦, 由百时美施贵宝公司研制生产。为了参与这项研究, 您必须符合一定的研究入选条件。下面描述的评估方法决定您是否有资格参与这项研究。在同意参与 该项研究之前, 您应了解此研究的具体内容, 这十分重要。请认真阅读本文件, 并提出问题。独立的伦理委员会已经审核了此研究的目的和具体操作, 并给予了肯定意见。

2) 研究目的

这项研究的目的是在广泛慢性乙肝病毒感染成年患者的人群中评价恩替卡韦与其他目前上市的抗乙肝病毒药物比较的长期风险和获益。这项研究将评价恩替卡韦治疗与其他获准上市抗乙肝病毒药物相比是否会导致癌症的风险增加, 还将确定恩替卡韦与其他上市的抗乙肝病毒药物相比是否会降低乙肝疾病进展的发生率, 改善生存率。此外, 这项研究将评价第一年研究期间恩替卡韦的安全性和疗效。

3) 参与人数和预计参与研究项目的时间

预计全世界约有 12,500 名患者参与这项研究, 而其中中国有超过 5,000 名患者参加。您也许符合参与研究的所有标准, 但并不一定能入选这项研究。如果您入选了, 预计参与研究项目的时间最短约 8 年, 也可能长达 10 年, 具体取决于您何时参与研究。

4.0 版本-中国亚研究, 2007 年 7 月 1 日

4) 研究治疗

如果您符合参与研究的条件，您将被随机分组（随机分配，就像由抛硬币来决定），或接受恩替卡韦的治疗，或接受另一种已上市的抗乙肝病毒药物的治疗。如果您被分配到恩替卡韦组，您的医生将决定适合您的恩替卡韦剂量（0.5mg 或 1.0mg/次，每天一次）。如果您被分配到这项研究的另一个治疗组，您的医生将决定您应该接受哪种抗乙肝病毒药物的治疗，以及您合适剂量的恩替卡韦的可能性为 50%，接受另一种已上市的抗乙肝病毒药物的可能性也为 50%。每个治疗组约有 6250 名患者（在中国超过 2500 名患者）。

随机分配（分配到恩替卡韦组或另一抗乙肝病毒药物组）并服用了第一次剂量的分配药物后，您以后的慢性乙肝治疗将由您的医生负责。

5) 研究流程

如果您志愿参与这项研究，您的医生将对您进行治疗前评估，以确定您是否符合参与这项研究的条件。评估时，会询问您的病史，特别是感染了乙肝病毒后出现的并发症，以及接受过的治疗。还会询问您是否有癌症病史以及与癌症有关的危险因素。此外，为明确您的治疗史研究人员将查阅您的医疗记录。还会测量您的体重和身高。如果您被分配到另一抗乙肝病毒药物组，会要求您抽取一份 8ml 的血液样本，以检测血液中乙肝病毒的数量（检测病毒的 DNA）。如果您被分配到恩替卡韦组，研究人员将测量您的生命体征（血压，心率和呼吸频率）并给您做一次全面的体检。同时也会要求您抽取一份 23ml 的血液样本，以检测血液中乙肝病毒的数量（检测病毒的 DNA）和评估药物的安全性。另外您还要完成一份简单的问卷，提供至少两个不与您一起居住的朋友或亲戚的联系方式，万一随访或电话联系时无法联系到您，研究人员可以与他们联系。

- 如果您符合参与研究的条件，而且被分配到另一种上市的抗乙肝病毒药物组，那么您应该每年来医院两次接受医生的研究访视（评估）。访视时，医生将检查您的医疗记录，询问您是否出现过乙肝相应症状或并发症，并询问您自上次访视后使用的治疗乙肝和并发症的药物的情况、是否被诊断为患有癌症以及总体健康状况。研究人员也将检查您的相关的医疗记录。

半年访视时，研究人员将测量您的体重，并再次要求您完成简短问卷，即您在治疗前评估时完成的简短问卷。请您再次提供或确认至少两个不与您一起居住的亲戚朋友的联系方式，万一每年两次的研究访视或另外两次电话联系时无法联系到您，研究人员可以与他们联系。

第一年的半年访视，以及第 1、2、3、4、5 年的年度访视时，会要求您抽取一份 8ml 的血样，以再次检测血液中乙肝病毒的数量。

- 如果您符合参与研究的条件，且被分配到恩替卡韦组，第一年研究期间，将每 12 周来医院参加一次访视。访视时，您的研究医生将给您做一次针对性的体检（根据您的症状和体征），测量您的生命体征（血压，心率和呼吸频率），并询问您的健康状况。研究人员将抽取血样用于常规分析（第 12 周和第 36 周时为 15ml，第 24 周和第 48 周时为 23ml）。半年访视时，您的医生将检查您的医疗记录，询问您是否出现过与乙肝相应的症状或并发

症，并询问您自上次研究访视后使用治疗乙肝和并发症药物的情况、是否被诊断为患有癌症以及总体健康状况。研究人员还会检查您的医疗记录。

半年访视时，研究人员将测量您的体重，并再次要求您完成简短问卷，即您在治疗前评估时完成的简短问卷。请您再次提供或确认至少两个不与您一起居住的亲戚朋友的联系方式，如果每年两次的研究访视或另外两次电话联系时无法联系到您，研究人员可以和他们联系。

第一年的半年访视以及第 1、2、3、4、5 年的年度访视时，要求您抽取一份 8ml 的血样，以再次检测血液中乙肝病毒的数量。

如果您被分到恩替卡韦治疗组，您的研究医生会要求您接受两次肝脏活检（如果您同意）：第一次在恩替卡韦治疗前，第二次在恩替卡韦治疗 48 周后。

如果每年两次的研究访视时无法联系到您，研究人员将联系您在问卷上指定的联系人，以获取您的住址和总体健康状况。如果自上次研究评估后您搬家了，且/或更换了治疗的医生，研究人员会联系您的新医生，以获取有关您的健康状况及慢性乙肝疾病的信息。

在每年两次的研究访视中间，研究人员将每年与您电话联系两次，以确认您是否继续参与研究并确定下次研究访视的日期。如果您被分配到恩替卡韦组，那么这一点不适用于您加入研究的第一年。在此期间您应该每隔 12 周到医生的办公室/医院/诊所抽取血样，并接受相应的体检。如果与研究有关的人员无法联系到您，可能通过第三方与您联系。

每年两次的研究访视至少安排 8 年。这些访视评估可能自您参与研究后持续长达 10 年。

一旦开始了入选研究时分配的抗乙肝病毒药物治疗，您的医生将根据常用或现行的慢性乙肝病毒感染患者治疗标准监控您的治疗和疾病的进展。在您参与研究期间，您的医生可能决定改变您在入选研究时分配的抗乙肝病毒药物进行治疗，可能因为该药物未能如希望的那样有效治疗乙肝，或由于不良反应，或由于其他原因。如果发生上述情况，您的医生将和您一起讨论，确定其他的抗乙肝病毒治疗方案，其中包括停止入选研究时分配的研究用药，改为另一种抗乙肝病毒药物，或另外增加抗乙肝病毒药物进行治疗。即使您由于任何原因停用入选研究时分配的抗乙肝病毒药物，研究人员仍将继续对您进行每年两次的随访，并做评估。如果您被分配到恩替卡韦组，且在研究第一年结束前停用药物，研究人员仍将每 12 周对您进行随访，直到第一年研究结束，之后研究人员将继续对您进行每年两次的随访并做评估。

6) 您的责任

建议您在使用治疗慢性乙肝病毒感染的药物时遵循医生的建议和指导。

在您入组参与研究后，如果是分配到另一已上市的抗乙肝病毒药物组，那么要求您每年来医院两次接受评估，如果是恩替卡韦组，那么要求在第一年研究期间每 12 周来医院一次接受评估，此后每年两次。每年两次的研究访视将安排至少 8 年。这些评估可能自您参与研究后持续长达 10 年。即使您由于任何原因停用入选研究时分配的抗乙肝病毒药物，研究人员仍将继续对您进行随访，并进行每年两次的评估。如果您被分配到恩替卡韦组，且在研究第一年结束前

停用药物，研究人员将每 12 周对您进行评估。
您进行每年两次的随访，并做评估。

每次访视时：

- 医生会询问您治疗慢性乙肝病毒感染的情况，以及治疗乙肝病毒并发症和其他疾病的情况。
- 医生会询问您的慢性乙肝病毒感染病程。
- 医生会询问您是否被诊断为患有癌症。
- 医生会询问自上次研究访视后是否曾在其他医院接受诊疗，以及进行这些额外诊疗的原因。
- 医生会检查您的医疗记录。
- 如果您曾到其他医疗机构或其他医生处诊疗，请提供这些医生的联系信息，研究人员可能会与其联系，以获取有关您的健康状况的信息。
- 如果您曾在其他医疗机构或其他医生处接受诊疗，研究人员将要求您提供相关的医疗记录。

您必须随身携带发给您的患者警示卡。

7) 风险 / 可能的药物不良反应

恩替卡韦在人类中的药物不良反应：

一般性副作用

恩替卡韦在美国、欧洲、中国、日本和其他几个国家获准上市。在向卫生主管当局报批恩替卡韦时，由医务人员用于恩替卡韦临床试验中，共 1650 名慢性乙肝病毒感染患者接受了恩替卡韦的治疗，另外 1160 名患者接受了另一种抗乙肝病毒药物-拉米夫定的治疗。平均疗程约为 60 周。可能与治疗有关的最常见的不良反应是头痛、倦怠、眩晕、恶心、肝酶水平升高、胰酶水平升高、上腹部疼痛和消化不良（胃部不适）。其他常见的不良反应是腹泻、呕吐、失眠和嗜睡。在这些研究中，恩替卡韦的上述不良反应发生率和另一种乙肝病毒治疗药物-拉米夫定相似。导致早期停药的最常见原因是肝酶水平高。目前还不清楚在这项研究中恩替卡韦是否会引起相同和其他的不良反应。

肝炎发作：在慢性乙肝病毒感染患者中，肝酶异常是常见的。如果您在使用恩替卡韦期间的血液检测结果显示肝脏酶水平升高，您的研究医生可能难以确定发生这种异常的原因。肝酶水平升高（发作）可能意味着您对恩替卡韦的反应良好，或您正经历着恩替卡韦带来的不良反应，或您的乙型肝炎病毒已经对恩替卡韦产生了耐药性。如果您出现了肝脏损害的迹象，您的医生会决定中断或永久性停止使用恩替卡韦。在有些患者中，停用恩替卡韦或类似恩替卡韦的其他药物后，乙肝病毒重新开始生长，肝脏炎症会加重。这意味着如果您停用了恩替卡韦（或正在服用其他抗乙肝病毒治疗药物），您必须继续定期到研究医生处就诊，随访肝脏疾病的进展。

动物中的重要发现：大鼠和小鼠在整个成年期使用恩替卡韦后，与正常预计相比，这些动物出现了更多的肿瘤，包括癌性肿瘤。这些肿瘤的发生有两种模式。首先，小鼠在使用您将在这项研究中使用剂量的 3 倍或 3 倍以上剂量时，出现了更多的非癌性肺部肿瘤，而且随着剂量的升高出现了更多的肺癌。不同的恩替卡韦持续治疗时间在大鼠、狗和猴子中没有发现这些肺部肿

剂量水平远远高于您将在这项研究中使用的剂量。目前不清楚动物中的这些肿瘤发现是否与接受恩替卡韦治疗的人类相关。其他一些上市药物（例如，治疗癫痫、HIV、高血胆固醇、疼痛和高血压的药物）做了类似的动物研究后，结果显示，小鼠和大鼠终生使用高于人类使用剂量的药物后，也发生了比预计水平更多的肿瘤。

可能发生的药物相互作用：实验室研究显示，恩替卡韦不与肝脏中导致多数药物相互作用的酶相互作用。不过，由于机体通过尿液排泄恩替卡韦，影响肾功能的药物与恩替卡韦同时使用时可能会使恩替卡韦的血药浓度升高。人体研究表明，恩替卡韦与下列每种药物同时使用不会发生药物的相互作用：拉米夫定、阿德福韦和替诺福韦。

乳酸性酸中毒：使用类似恩替卡韦药物的患者曾经发生乳酸性酸中毒（酸在血液中累积）。乳酸性酸中毒的症状包括虚弱/疲倦、肌肉疼痛、呼吸困难、胃痛伴恶心和呕吐，寒冷感觉（特别是四肢）、眩晕/头晕、心率加快。如果您出现上述任何一种症状，立即与您的医生联系。

其他风险：从静脉中抽取血液会发生的风险包括但不限于，注射器插入部位的不适、注射部位周围可能发生淤斑和肿胀以及感染罕见。也有少数患者会有轻微的头晕。**肝脏活检时会发生的风险**包括轻微疼痛和皮肤麻醉使用的溶液产生的烧灼感引起的不适；穿刺部位周围可能发生淤斑和肿胀，因出血而需要输血，并可能引起感染（罕见）。接受肝脏活检后，医生会定期测量您的血压，确定您没有内出血。此外，参与这项研究可能还有其他未知的风险。

8) HIV 耐药性

您在这项研究中可能使用的每种药物都具有抗乙肝病毒活性，都是在您的国家获准用于治疗慢性乙肝病毒感染的药物。您在这项研究中可能使用的一些药物还有抗人类免疫缺陷病毒

（HIV）的活性，例如，拉米夫定、恩替卡韦和阿德福韦都有某种程度的抗 HIV 活性。因为以下几个原因，所以了解这一信息对您来说很重要。

首先，在这项研究中，您将按照临床实践中常用的治疗方式接受乙肝病毒的治疗。您将随机分组，接受具有抗乙肝病毒活性的单药治疗。需要接受抗 HIV 治疗的 HIV 感染患者通常接受多种抗 HIV 药物的治疗，原因是如果只使用一种药物治疗 HIV，会导致 HIV 耐药性，有时候很快就会出现耐药性。已知为 HIV 感染的患者不能参加这项研究，因为这会限制这项研究中抗 HBV 药物的选择范围。因此，如果您有已知的 HIV 感染，您不能参加这项研究。

其次，如果您有尚未确诊的 HIV 感染，而且在这项研究中，您使用了上述几种既有抗 HBV 活性又有抗 HIV 活性的药物中的一种，您有出现对该药物的 HIV 耐药的风险。如果您在研究期间成为 HIV 感染者，具有同样的风险。

有 3 种药物，您在研究中可能使用其中的一种，这三种药物既有抗 HIV 活性又有抗 HBV 活性，它们是：

1. **拉米夫定：**这是一种经常用于治疗 HIV 和乙肝的药物。用于治疗 HIV 感染时，拉米夫定总是与其他抗 HIV 药物联用，而且剂量大于这项试验中的剂量。拉米夫定单独用于治疗 HIV 时，很快会发生 HIV 耐药，通常在 4 到 8 周内。出现拉米夫定耐药后，拉米夫定抗 HIV 的大部分活性丧失，而且对其他类似拉米夫定的抗 HIV 药物会产生交叉耐药性。

知情同意书 (ICF)

2. **阿德福韦**: 尚未批准用于治疗 HIV, 但已知在给予高出您在这项研究服用的剂量很多时, 可能会对一些抗 HIV 活性。因此, 阿德福韦单独用于治疗 HIV 和 HBV 合并感染患者时, 可能会对其他抗 HIV 药物产生 HIV 耐药。

3. **恩替卡韦**: 作为治疗乙肝的药物开发, 并非作为治疗其他病毒的药物。不过, 最近对少数 HIV 和 HBV 合并感染患者的观察结果提示, 恩替卡韦具有某些抗 HIV 活性。因此, 与拉米夫定和阿德福韦一样, 恩替卡韦单独用于治疗 HIV 和 HBV 合并感染患者时, HIV 可能会对在某些方面类似恩替卡韦的抗 HIV 药物产生耐药性。

总的来说, 您将在这项研究中使用一种具有抗 HBV 活性的药物治疗您的慢性乙肝病毒感染。由于上述风险, 您的医生或者已经在研究开始时确认您没有感染 HIV, 或者已经就 HIV 与您进行了讨论, 并评估了您发生 HIV 感染的风险。如果您在研究开始时没有感染 HIV, 但您有发生 HIV 感染的危险因素, 医务人员会建议您在参加这项研究期间接受一次或多次 HIV 检测。如果您在这项研究期间被确诊为 HIV 感染, 您应该与您的医生讨论 HIV 的治疗选择, 您可能需要接受新的药物或改变治疗方案, 来治疗慢性乙型肝炎病毒感染。即使出现了 HIV 感染, 仍鼓励您继续参加这项研究, 这项研究的目标之一是了解药物对慢性乙肝病毒感染病程的长期影响, 即使在最初的抗乙肝病毒治疗停用或改变之后。

9) 适用于育龄期妇女的风险

9A. 概论

如果您处于妊娠期或哺乳期, 就不能参与这项研究。如果您有怀孕的打算, 医生会建议您不要参与这项研究。如果您在避孕期间, 避孕方式的改变或开始使用任何处方药物或不是由研究医生处方的其他药物时, 应立即与您的研究医生联系。

9B. 不可预知的风险

如果您在接受研究治疗期间, 正处于怀孕期或发生怀孕, 或正在哺乳, 对您、您的胚胎、胎儿或乳儿可能会发生不可知的风险。

9C. 实验室和动物的生殖毒性发现

研究人员已经对大鼠和兔子进行了研究, 评价恩替卡韦对妊娠的影响。导致大鼠和兔子发生胎儿死亡和骨骼异常的恩替卡韦使用剂量远远高于您在这项研究中接受的剂量。

虽然研究人员已经做了实验室和动物研究, 明确可能发生的风险, 但这些结果不一定适用于人类。目前还不知道恩替卡韦在动物中的发现能否预测人类妊娠期可能发生的现象。

对于这项研究中可能会使用的其他获许上市乙肝治疗药物, 研究医生会给您提供相关的实验室和动物生殖毒性信息。

9D. 人类怀孕结果

还没有在怀孕妇女中开展过恩替卡韦的研究, 其他研究和恩替卡韦临床使用中报道的怀孕病例数量有限。

截至 2007 年 3 月 28 日, BMS 已经确认了 51 份妊娠期恩替卡韦用药的报告: 43 份来自 BMS 申办的恩替卡韦临床试验, 8 份为自发性报告。43 份恩替卡韦临床试验的妊娠期报告

知情同意书 (ICF)

中, 32 例妊娠见于正在使用恩替卡韦的患者, 5 例患者在发现怀孕时已经停用恩替卡韦至少 2 个月, 其余 6 份报告中的妇女怀孕时本身没有使用恩替卡韦, 但她们的男性伴侣参加了临床试验, 正在使用恩替卡韦。32 名临床试验中直接使用恩替卡韦的患者中, 有 25 例流产, 6 例活产, 1 例因失访而结果未知。25 例流产包括 23 例人工流产 (包括 1 份不完全自然流产的报告), 1 例自然流产, 1 例过期流产。6 例活产中包括 3 例正常新生儿, 3 例新生儿异常。1 例非严重性呼吸窘迫见于一名孕 8 月发生水痘 (水痘病毒感染) 的母亲分娩的新生儿; 呼吸窘迫解决。1 例早发性新生儿败血症 (血液感染) 见于正常分娩之后。1 例有“大脑皮质 (脑组织) 问题”的早产儿 (孕 33 周) 见于一名 35 岁母亲的复杂怀孕过程之后。这名母亲在孕 7 周停用恩替卡韦后出现持续性阴道出血, 进行子宫的超声检查以了解胎儿, 随后被告知胎儿已经死亡, 因此她开始使用药物流产, 从子宫中清除胎儿。她于孕 9 周重新开始使用恩替卡韦, 但孕 11 周再次检查发现胎儿仍存活, 因此停用恩替卡韦。

对于这项研究中可能使用的其他上市的乙肝治疗药物, 您的研究医生会提供有关人类怀孕结果的信息。

9E. 同类相似药物中的发现

对于这项研究中可能使用的其他上市的乙肝治疗药物, 您的研究医生会提供有关人类怀孕结果的信息。

9F. 研究比较药物中的重要发现

对于这项研究中可能使用的其他上市的乙肝治疗药物, 您的研究医生会提供有关人类怀孕结果的信息。

9G. 研究禁用的避孕方法的使用

不适用。

9H. 非研究药品与激素类避孕药的相互作用

在这项研究期间, 您的医生会建议您使用乙肝治疗药物时采用充分的避孕方法。如果您正在使用激素类避孕药 (口服避孕药, 植入或注射制剂), 开始使用任何处方药物或非研究医生处方的其他药物 (包括非处方药和草药) 前, 立即联系您的研究医生。

9I. 新的信息

如果出现了有关潜在怀孕风险的新的重要信息, 将要求您签署一份新的知情同意书。

9J. 发生怀孕或可疑怀孕的情况

您知道, 任何一种避孕方法都不是万无一失的。如果您怀孕了, 或怀疑怀孕, 或月经延期, 或平常的月经周期改变 (例如, 月经期出血量增加或月经间期出血), 应立即与您的研究医生联系。

如果您怀孕了, 申办者不负责提供与怀孕有关的常规医疗保健。您的医生会与您讨论怀孕期间使用乙肝治疗药物的风险。医生会告诉您目前还没有资料可以说明使用恩替卡韦或其他上市的乙肝治疗药物是否对怀孕妇女或她们未出生的孩子安全, 同时也会告知您所有关于恩替卡韦或其他上市药物对怀孕动物及其未出生孩子的影响。申办者不负责产科、孩子或相关医疗保健方面的任何财务支出。

9K. 怀孕随访

如果发生怀孕，申办者会查阅您的医疗记录以及您的婴儿出生后至少 8 周内的医疗记录。

9L. 对怀孕检测的要求

如果您是女性，且具有生育能力，您在分配到治疗组进行治疗前需要接受血液或尿液的妊娠检查，结果必须是阴性。

9M. 育龄期妇女伴侣信息

如果您是男性，您的医生会建议您在参与这项研究期间避孕，因为恩替卡韦和其他上市的乙肝治疗药物可能对精子产生影响。推荐的避孕方法包括：使用避孕套或不发生性关系。如果您的伴侣发生怀孕，请通知您的研究医生。申办者不负责产科、孩子或相关医疗保健方面的任何费用。

10) 受益

您可能会/不会受益于参与这项研究。

可能的益处是您的慢性乙肝病情得到改善，研究结果可能会增进您对自身状况的了解。这项研究获得的信息在未来会有益于其他慢性乙肝病毒感染的患者。

有关恩替卡韦的研究表明，恩替卡韦能够减少机体内（包括肝脏内）乙肝病毒的数量。恩替卡韦治疗 1 年后，多数患者肝脏内的炎症减少，大多数患者肝功能改善。

您参与研究时分配的肝炎治疗药物（包括恩替卡韦或其他上市药物）和访视时的研究步骤所要求的诊疗费用将是免费的。如果您持续地服用入组研究时分配给您的研究药物，则您在研究过程中该研究药物是免费的（恩替卡韦或其他上市药物）。如果在研究过程中，您的研究医生决定您应该停止入组研究时分配给您的药物治疗（即从某上市药物转为恩替卡韦，或从恩替卡韦转为另一种上市药物，或完全停止抗乙肝病毒治疗），则申办者或其指定人员将不再为您提供抗乙肝病毒的治疗药物。但是，如果您的研究医生在您入组时分配用药的基础上，再加用第二种抗乙肝病毒的治疗药物，申办者或其指定人员将继续提供您入组时分配的治疗药物，但不提供加用的药物。如果研究过程中，您停止服用入组时分配的治疗药物，而不是暂时的中断用药，但随后又发现需要继续抗乙肝病毒治疗，这种情况下，申办者或其指定的人员将不再给您继续提供免费的抗乙肝病毒治疗的药物。本研究不承担任何治疗乙肝的其他药物（除了研究入组时分配的药物），其他治疗和您的医生推荐的其他诊断性检测的费用。

11) 其他可选择的治疗

您的医生会为您提供有关慢性乙肝病毒感染以及您所在国家目前可供应的其他药物的益处的详细信息。 α -干扰素、聚乙二醇化干扰素 α -2a、拉米夫定和阿德福韦在全世界大多数国家内已获准用于治疗慢性乙肝病毒感染。替比夫定最近在瑞士、美国和中国获准用于治疗慢性乙肝病毒感染，在全世界范围内即将获得针对这种适应症的更多主管当局许可。

在这项研究中，随机分组到非恩替卡韦组的患者将使用另一种在患者所在国家已获准且可得到的治疗慢性乙肝病毒感染的标准抗 HBV 核苷（酸）类似物治疗药物。在多数国家内，可获取的选择包括拉米夫定和阿德福韦。在某些国家内，也可选择替比夫定。所有这些抗 HBV 核苷

(酸)类似物均有证据显示,可减少体内的乙肝病毒数量,治疗1年后可改善肝脏炎症,改善肝功能。不过,从开展的临床研究结果上看所有这些药物都有局限性。虽然拉米夫定和替比夫定与阿德福韦相比,最初的1到2年治疗期间耐药性的发生频率更高,但所有这三个药物都会出现乙肝病毒的耐药。这些药物的副作用在下面讨论:

- 拉米夫定:多数患者对拉米夫定的耐受性很好。在拉米夫定的研究中,最常见的不良事件为头痛、恶心、呕吐、腹泻、消化不良和胃痛。
- 阿德福韦—阿德福韦的耐受性也相对较好。可能发生的副作用包括倦怠,恶心,呕吐,腹泻,食欲不振,腹部不适,呃逆(胃内气体),腹胀(肠道内气体),头痛,排尿期间疼痛/不适,肾脏损害和肾功能检查结果改变,肌酶的血液水平升高、反映可能发生了肝脏的肌损性炎症,以及肝酶水平升高,左旋肉碱(体内的一种营养物质)通过肾脏排出。
- 替比夫定—最近在一些国家获准用于治疗慢性乙肝病毒感染。最常见的副作用包括倦怠,头痛,发热,与肌肉有关的症状。不太常见的副作用包括胃痛,关节疼痛,腹泻和咳嗽。一些患者治疗期间可能出现肌酶水平升高。

12) 保险/赔偿根据所在国家适用的法规)

发生与研究有关的损害时,受试者可得到的赔偿和/或治疗。

对于这项研究的治疗前和 48 周时的肝脏活检的货币补偿将根据在医院花费的时间支付给您。

如果您在本项研究期间发生严重的不良反应,您应根据这份知情同意书第1页上列出的电话号码立即联系研究医生。

如果您由于使用研究药物或接受书面研究计划(方案)要求的医学过程而受到了身体损害,您将得到常规治疗此类损害实际发生的合理医疗费用的赔偿(您的保险或政府不支付的部分)。如果这种损害是由于您未能听从医生的指导,或是由于您原有的慢性乙肝所导致的状况或事件,如:ALT急剧升高,肝硬化及肝功能失代偿(包括静脉曲张出血,腹水,肝性脑病和肝功能衰竭等)及原发性肝癌等,那么您将不会得到医疗费用的赔偿。抗乙肝药物耐药被认为是乙肝抗病毒治疗可以预期的并发症,因此由耐药病毒株引起的疾病并发症,包括ALT急剧升高,肝硬化及肝功能失代偿等(包括静脉曲张出血,腹水,肝性脑病和肝功能衰竭等)将不会得到医疗费用的赔偿。您可以按照常规来获得相应的医疗护理。对于此类损害,不会得到医疗费用或其他形式的赔偿(如工资损失、工时损失或不适)。作为一名研究受试者,签署这份知情同意书,您没有丧失任何法律权利。

13) 任何分摊的报酬(根据所在国家适用的法规)

不适用。

14) 预计的费用(根据所在国家适用的法规)

您参与本研究而直接产生的相关费用,例如交通费可能得到补偿。

知情同意书 (ICF)

15) 自愿参加/退出研究

参与本项目研究完全出于自愿。完全由您自己决定是否参与。即使已决定参与，您仍可以在任何时候退出本项研究，而无需给出任何理由。这对您今后的医疗护理不会产生任何影响。此外，您的研究医生可能让您退出研究或提前终止研究，如果他（她）认为这样做对您最有利。如果您决定退出本研究，您的研究医生会征求您的同意，进行最后的评估并通过报告表采集数据。如果您不同意，您的新数据不会加入到数据库中。

如果您继续参与研究对您不是最有利，或您未能遵循研究的规定，您的研究医生、研究申办者（百时美施贵宝）或授权者可以在没有您同意的情况下停止您的参与。

如果治疗不能或仅能给您带来极少的益处，如果您出现了严重的或危及生命的不良反应，如果您患上了另一种疾病或您的医生认为出现的情况使继续研究治疗对您不是最有利的，您的医生可以决定停止您的研究药物的使用。如果您停止使用研究药物，建议您继续接受研究随访，进行每半年一次的评估。

如果您在本研究过程中怀孕，您将被转至产科就诊。

本次研究的申办者（百时美施贵宝公司）有权在任何时候终止本研究。

16) 研究的申办公司

中美上海施贵宝制药有限公司

中国上海市雁荡路 109 号

复兴广场 6 楼

邮编：200020

申办该项研究的医药公司是百时美施贵宝公司（包括公司的代理机构、合同研究组织和顾问）。本研究中，公司将支付对您进行治疗的研究医生或医院费用。

17) 允许查阅记录、保密以及记录的使用

您的研究医生和有关医务人员将收集有关您的资料。这种资料被称为数据，您的姓名将不会出现在记录数据的报告表中。在所有的记录中将采用一个代码替代您的姓名。所收集的全部数据都将严加保密。申办者的授权人员将在申办者的电脑数据库中输入这些数据。这些数据还可能传送至申办者在欧盟、美国或其他国家的机构，以供授权人员进行审核与分析。

收集的数据将用于对研究结果进行评估，并可能在将来应用于其他有关的研究中。这些数据可能出于药品注册的目的而提供给医疗卫生主管部门。医疗卫生主管部门的成员、美国食品及药品管理局、伦理委员会或法律要求的其他人员均可以查看提供的数据。这些数据也可被引用于研究药物相关的出版物中。

任何时候，您的身份，包括您的姓名都不会在任何汇编书刊、研究报告或出版物中出现。您的研究医生会保留一份保密清单，其中显示了您的代码和姓名，只有授权人员才能获取这份清单。

知情同意书 (ICF)

有权根据当地法规和程序, 获取最初的和更新的记录数据, 有权要求更正错误的数据。如果要求, 这些信息也可以告知您的全科医生。您可以与您的研究医生就此做进一步的讨论

为了确保所收集数据的正确性, 申办者国内/国际和主管部门有必要将收集的数据与您的医疗记录进行核对。这种核对只能由合格的授权人员进行。虽然实施了所有可能的努力对数据进行保密, 但不能保证绝对的保密性。

如果您同意, 将通知您的私人医生, 您参与了本研究。

18) 研究停止后

一旦研究结束, 将没有后续的研究步骤、药物分发或继续随访的计划。研究完成后, 您的研究医生会与您讨论肝炎治疗的选择。

供研究检测用所收集的血液标本 (见本知情同意书的第五部分) 最长可能被保留 12 年。如将来发现某些检测能有助于了解本研究的结果, 可能需要您同意对您被保存的血液进行检测。

19) 问题/信息

- 如果您或您的代表对于此项研究和万一发生与研究有关的损伤有任何问题, 请与您的研究医生 <电话号码> 66551122-2786 联系。
- 如果您或您的代表对于与研究相关的患者权益有任何问题, 请您联系 阮北令, 电话 0216247787 <根据当地法规和 IRB/IEC 政策, 请插入除外研究医生的一名知情人的姓名, 例如 IRB/IEC 联系人姓名>。
- 如果您需要急救或住院, 请告诉您的治疗医生您正在参与一项临床试验。
- 如果在研究过程中获得任何可能会改变您参与本次研究的意愿的新信息, 我们会将这一情况通知您。

20) 同意签名

请您仔细阅读以下内容。如果同意, 请在页尾签上您的姓名并填上日期。

- 我已被详细地告知, 我将接受的研究药物和治疗过程的已知和可预见的副作用及风险。
- 我了解到我可以自由地决定参与或不参与本研究, 且不需要任何理由。我接受或拒绝参与研究的决定不会影响我的继续治疗。我可以在任何时候无需提出任何理由而中止参与研究。如果我决定停止参与研究, 这不会影响我今后的治疗。我将保留接受治疗和改变治疗方法的一切权利。
- 我同意在研究中获得的数据将被应用于上述目的, 包括将数据传送到美国百时美施贵宝公司, 并进行数据处理和存档。考虑到保护个人隐私, 数据中个人的信息会由代码表示。
- 我同意百时美施贵宝公司以及国家和国际主管部门的授权代表可以直接查阅我的医疗记录。这些主管部门可包括美国食品及药品管理局或独立的伦理委员会。
- 我知道, 如果我提出要求, 可以把我的研究记录可以交给我的全科医生。
- 我签署该表格并不会丧失当地法律赋予我的一切权利。

知情同意书 (ICF)

- 我已阅读并理解该知情同意书中的内容。此外，我有提出疑问的机会，并且我的所有提问均已得到了回答。
- 我确定我已经收到了一份患者卡，该患者卡提供了研究医生的详细联系方式。我同意一直随身携带该患者卡。
- 我知道，我会得到双方签署后的知情同意书的复印件。

21) 适用于育龄期妇女

关于育龄期妇女应当避免怀孕的有关事项均已向我解释清楚。

知情同意书 (ICF)

22) 签名

本人自愿参与此项研究

以下内容应同时签署，即在同一日期由各方签署：

[Redacted Signature Area]

患者姓名 (印刷体)

日期 (由患者填写)

[Redacted Signature Area]

获

研究者姓名 (印刷体)

日期

签名

文件分发：原件留研究医生处，复印件交患者。

对于会招募特殊人群的研究（例如，精神残障、文盲、儿童），要求有下列附加签名：

在任何指定时间，儿童受试者或无能力的成人可以明确拒绝参与研究或要求退出临床试验。研究人员必须尊重他们的要求。

(如果受试者/患者无阅读能力，应增加下列签名行：)

第三方证人姓名 (印刷体)

日期 (由证人填写)

签名

(在无法获取受试者/患者同意的紧急情况下，应增加下列签名行：)

<受试者/患者>的法律认可代表姓名

日期 (由法律认可的代表填写)

签名

说明代表与<受试者/患者>的关系

(*当无法立即获得法律认可的代表的签名时，此方案提供过渡签名，请参考 ICH4.8.15，提供附加签名框。)

知情同意书 (ICF)

我们将尽快通知患者以取得他/她的同意继续本研究。

未成年人需要有其父母的签名 (如果他们均享有作为父母的权利)

姓名 (正楷)

日期

签名

姓名 (正楷)

日期

签名

如果儿童能够表达她/他的意愿, 必须获得她/他的同意。

儿童的姓名 (正楷)

日期 (由儿童填写)

签名