

国家十二五科技重大专项课题

以清除 HBV cccDNA 为目标的“鸡尾酒”疗效研究（2014ZX10002002）

知情同意书

恩替卡韦联合白藜芦醇或胸腺肽治疗 HBeAg 阳性慢性乙型
肝炎患者的疗效及安全性

—多中心、随机、对照、开放性临床研究

Clear-I 研究

申办单位：	吉林大学
主要研究者：	牛俊奇
文件类型：	知情同意书
版本号：	第 1.1 版
版本日期：	2014 年 11 月 03 日

尊敬的受试者：

您被邀请参加恩替卡韦联合白藜芦醇或胸腺肽治疗 HBeAg 阳性慢性乙型肝炎患者的疗效及安全性—多中心、随机、对照、开放性临床研究。本研究由国家科技重大专项课题组申办，目的是评价乙型肝炎初治患者在应用恩替卡韦，恩替卡韦+白藜芦醇，恩替卡韦+胸腺肽 $\alpha 1$ 三种不同方案治疗后的病毒学应答情况。我们将根据下文所述招募程序和其他资格标准决定您参与本研究的资格。在您参与本研究前，务请了解本研究所涉及的程序。请细阅本信息，如有任何疑问，敬请提出。一家独立伦理委员会或机构审查委员会已对本研究的目标和建议安排进行审核，并给予赞同意见。

1) 研究背景与目的

我们邀请您参与本研究，是因为您被诊断为慢性乙型病毒性肝炎，而且您尚未接受任何针对该疾病的治疗。

乙型肝炎病毒 (hepatitis B virus, HBV) 感染可导致肝炎、肝硬化和肝癌，是危害人类健康的重要问题。据世界性卫生组织报道，全球约 20 亿人曾感染过 HBV，其中 3.5 亿人为慢性感染者，每年约有 100 万人死于 HBV 感染所致肝衰竭、肝硬化和原发性肝癌 (HCC)。我国人口有 7.18% 感染并携带 HBV，每年死于 HBV 感染后肝病的患者达 20 万人。

干扰素和核苷(酸)类似物能有效抑制病毒，改善肝脏炎症和纤维化，部分患者停药后仍能有效维持持续应答。但仍存在阴转率低，易复发等诸多弊端。干扰素或聚乙二醇干扰素治疗 HBeAg 阳性慢性乙型肝炎的 HBV DNA 阴转率为 25%~44%、HBeAg 消失或血清学转换率为 18%~34%；但表面抗原 HBsAg 阴转率仅为 7%。HBsAg 消失的“理想”目标难于实现的原因也是由于 cccDNA 难于清除。核苷(酸)类似物治疗疗程长，较难达到“治愈标准”，治疗患者的 HBV DNA 阴转率为 21%~76%、HBeAg 血清学转换率为 12%~22%，即便是达到治疗终点后停药，仍有 42.5—46.3% 停药后复发。复发的原因主要是 HBV cccDNA 难以清除。肝细胞内 HBV cccDNA 作为病毒复制模板的长期存在是乙肝慢性化及难以治愈的病毒学基础。可见，某种单药对慢性乙型肝炎抗病毒治疗的效果并不令人满意，进一步提高疗效是临床医生和患者的迫切需求。

在经历抗 HBV 治疗快速发展之后，当前正面临着抗病毒治疗发展的“瓶颈”，期待有新的突破。要治愈乙型肝炎应把目标锁定在清除肝细胞中的 HBV cccDNA。因此，积极探索

联合治疗的研究是当务之急，具有临床需求的迫切性。探索抗 HBV 的不同药物联合使用采用多靶点治疗，对于延缓疾病进展，改善预后，降低病死率具有重要意义。

本研究是针对既往未接受抗病毒治疗的慢性乙肝患者的一项多中心的随机对照、开放标签临床研究，应用强效的抗病毒药物，通过联合治疗，希望提高这部分患者的疗效。

2) 研究药物

研究药物通用名思替卡韦、胸腺肽 $\alpha 1$ 注射液和白藜芦醇。研究药物商品名为恩甘定、日达仙和白藜芦醇。恩替卡韦由福建广生堂药业有限公司生产，胸腺肽 $\alpha 1$ 注射液由意大利赛生制药有限公司生产，白藜芦醇由天津市壹杯红生物技术有限公司生产。

3) 研究程序

如果您符合入组条件并同意参加该项研究，您将进入一个为期 144 周的研究。您将进入到以下的 A 组、B 组和 C 组。

A 组：恩替卡韦胶囊（恩甘定）（0.5mg/日，口服，共 144 周）。

B 组：恩替卡韦胶囊（恩甘定）（0.5mg/日，口服，共 144 周）+白藜芦醇（传世安健红酒素）（5g/次，2 次/日，口服，共 48 周）：初始联合。

C 组：恩替卡韦（恩甘定）（0.5mg/日，共 144 周）+胸腺肽 $\alpha 1$ 注射液（日达仙）（1.6mg，皮下注射，2 次/周，共 24 周）：初始联合。

在随访期间，您需要接受大约每 12 周一次，共为期 144 周的访视，具体随访安排由您的研究医生根据病情需要来决定。每次访视您需要返回您需要归还的所有剩余（尚未服用）研究药物和药盒并领取您新的药物。

在每次随访就诊时，您均需通过体格检查评价您的健康状况，包括：生命体征、体检、不适病诉、病史等。我们将采集您的血液样本进行血常规、血生化、乙肝病毒相关检查，收集和尿液样本进行尿常规检查，在基线期和治疗结束后两次采集您的肝组织活检样本，用于评价您肝组织炎性和纤维化程度及肝内 HBV cccDNA 的水平，以观察肝炎的治疗、合并用药及不良反应的发生。

研究过程中所进行的所有检查都是为了判断您是否合适继续参加本研究，判断您的治疗

效果即确保您的安全。您必须告知您的研究医生和护士任何您正在服用的所有药物和治疗，医生将询问您服药后是否有不适，是否遵医嘱用药，并且您需要在每次随访时将剩余试验药物和空包装返还您的医生，同时为了您的安全，需要安排您进行体格检查和实验室检查。

4) 关于妊娠

由于没有恩替卡韦对未出生的胎儿或接受母乳喂养的婴儿的危害还不清楚，妊娠妇女和哺乳期妇女均不能参加本实验。

如果您是一名女性，您必须确定您目前没有怀孕，而且不打算在研究过程中怀孕。您必须从第一次访视直到服用最后一次药物后6个月内采用双重避孕法避孕，以免对胎儿的发育和健康造成不良影响。如研究过程中您发现自己怀孕，请立即通知您的医生。

如果您是一名男性，您和您的配偶必须从第一次访视直到服用最后一次药物后6个月内采用双重避孕法避孕，以免对胎儿的发育和健康造成不良影响。如研究过程中您发现您的配偶怀孕，请立即通知您的医生。

5) 您的责任

- 请提供真实的既往病史以及目前的身体状况。
- 为了您的治疗安全，需要您全面配合您的主管医生，并告知服用试验药物期间的任何症状、可能的副作用或其他医疗问题。
- 告知您的研究医生您正服用哪些其他药物：包括您在参加研究时服用的药物、您在参与本研究期间其他医生开出的药物或您在无处方的情况下服用的药物，包括任何草药、天然产品和维生素。
- 按时于预约时间赴诊。
- 在采集血样前12小时，不要进食。但可以饮水。如果您已经在采集血样前进食，则可能需改日再接受血样采集。

6) 风险 / 潜在不良药物反应

通常恩替卡韦的副作用有：转氨酶升高、头痛头晕、疲惫、眩晕、恶心、腹痛、腹泻、

腹部不适、肌痛、失眠、风疹和消化不良，也可见于中性粒细胞轻度下降等，这些不良反应多为轻到中度，一般可自行恢复，并不影响到恩替卡韦的治疗效果。

白藜芦醇是天然的安全的多酚类物质，主要来源于葡萄、虎杖、花生、桑椹等植物。具有抗菌、抗氧化、抗衰老及心血管系统保护和免疫调节作用，目前尚未发现有明显的毒副作用。

胸腺肽 $\alpha 1$ 注射液的副作用多为轻度且并不常见，主要表现为注射部位疼痛，红肿，短暂性肌肉萎缩，多关节痛和水肿，皮疹等。

尽管预期风险相对较低，研究或研究程序也可能对您的身体产生未知副作用 / 影响。研究药物可能会有其它尚未知的副作用。如果在研究期间您出现了任何副作用，请及时通知研究医生或研究人员。采血前部分受试者会出现低血糖症状，如出现此类情况，请立即告知您的医生或研究人员。为了使风险最小化，在整个研究期间将对您进行检测。一旦有任何可能影响您开始或继续研究的意愿的新信息，将会及时提供给您。

如果您提前退出或完成144周的研究后，您的医生会继续指导您后续的抗病毒治疗，但相关的治疗和检查费用需要您自己负担。如果您个人决定在研究结束后自行选择停药或不恰当的换药，从而导致出现肝炎病情复发或加重甚至肝功能失代偿等不良后果的责任将由您自行承担。

7) 受益

直接受益：参与本研究您将在整个研究期间接受恩替卡韦长达144周的抗病毒治疗，恩替卡韦作为一种口服的核苷（酸）类似物，具有特异的、强效地抑制乙肝病毒的作用，能有效抑制您体内乙肝病毒的复制，可能帮助您更好的控制和改善病情。您的研究医生将对您的健康状况和用药情况进行系统评估，及时评价您的治疗效果和风险，以保证您的疗效和安全。您还可得到规范标准的乙肝随访管理，并可获得免费的定期检测。

间接受益：您参加本项研究，研究方案所规定的以下检测都是免费的，包括HBV DNA定量，HBsAg、HBsAb、HBeAg和HBeAb检测，肝功能，血常规、腹部彩超、肝组织活检等相关检查，将可为您节省3年约四~六万元人民币。

可能受益：

(1) 如果您幸运的进入白藜芦醇试验组,您还将获得为期48周,价值约6000元的白藜芦醇联合治疗。白藜芦醇是天然的安全的多酚类物质,主要来源于葡萄、虎杖、花生、桑椹等植物。它是肿瘤的化学预防剂,也可以降低血小板聚集,预防和治疗动脉粥样硬化、心脑血管疾病。白藜芦醇的实验研究已经证实具有对心血管疾病和癌症的有益作用,并且没有明显的毒副作用。体外实验证实,白藜芦醇有助于降低血清HBsAg水平。

(2) 如果您幸运的进入胸腺肽试验组,您将获得为期24周,价值33600元的胸腺肽 $\alpha 1$ 注射液联合治疗,该药可以起病毒性缓解(血清HBV DNA失去)和转氨酶水平复常。在一些做出应答的患者,胸腺肽 $\alpha 1$ 注射液可有助于血清HBsAg的去除。

8) 自愿参与 / 完全或部分中断参与

您参与本研究,纯属自愿性质。参加与否取决于您。即使您决定参与,您仍可部分或完全终止参与本研究。您可随时完全或部分终止参与,而无需提供理由。这无论如何不会影响您日后的医疗护理。此外,如果您的研究医生感觉,完全或部分终止您参与本研究符合您的最佳受益,他/她也会做出此安排。研究医生,申办者或法规部门可能由于安全性或其他任何原因终止本研究。如果您决定撤销参与本研究的同意书,请通知您的研究医生。我们仍将使用截至您撤销前收集的任何数据。请注意,一旦您决定退出本研究,将不再为您提供免费的药物和检测。

9) 本研究引起伤害的赔偿

若您在研究过程中,发生了与本研究及研究方案所需的诊断治疗有关的不良事件并对您造成了伤害的,您可以在您所在的研究医院获得积极的治疗,申办方(吉林大学)将承担相应的责任和合理的医疗费用及相关法律法规规定的经济补偿。申办方将不会为您报销不合理的费用。如果您是研究中心或其服务人员导致了您的伤害,申办方将不会支付您的医疗费用。

如果您没有遵照研究指导进行试验而发生了健康损害;或因您疾病本身或您自己对疾病的治疗引起了健康损害,申办方将不承担医疗费用的赔偿责任。

10) 研究数据的保密、收集和使用

您的研究医师会收集有关您的信息,包括您的健康状况和种族背景。这些信息被视为机密,但会被录入数据系统,但报告中不会显示真实姓名。我们将用数字代替您的姓名。仅获

授权的研究人员有权取阅该机密数据,并将信息输入研究数据库。我们将仅出于研究分析目的与中国境外的研究人员分享这些数据,包括欧洲、美国或其他国家。

所收集到的这些数据将被用于当前研究项目的研究用途;在不久的将来,数据还可能被用于的其他相关研究。本研究的研究人员可能还会出于研究目的与本研究的合作伙伴(包括实验室和其他指定研究中心)分享数据。但数据的使用范围仅限于 ICF 许可的领域,以保证数据的机密性和安全性。

这些数据可能也会作为提交文件的一部分被提交给卫生机构,以备存档。拥有合法许可的机构、IRB或个人可评估该数据。此外,数据还可能被用于具有医学研究用途的出版物。

然而,任何出版物或研究报告中均不会载入任何个人身份识别信息(包括您的姓名)。您的研究医师将保留连接您的姓名与本研究赋予的 ID 的信息。仅获授权人员可以取阅这些信息。

您可以获得有关您病情的任何信息(无论是初期的还是最近的);您还有权根据当地法规对任何错误进行纠正。如果您愿意,可以与您的主治医师分享这些信息,并可要求与研究医师进一步讨论。

为确保就本研究向您收集的数据准确无误,本研究或国内或国际机构的研究人员可用所收集到的信息与您的病历表进行比较。虽然获授权人员个人会根据全面的安全措施履行有关工作,但概不保证该信息不会在流程中遭到意外泄漏。

如果您同意上述各项,并决定参与本研究,请同时告知您的主治医师(如有)您的决定。

11) 联系方式

如果您或您的代表对本研究有任何疑问,或出现研究相关伤害,您应拨打本同意书所列电话号码,联系您的研究医生 王冲峰。

如果您或您的代表对您与本研究相关的受试者权利有任何疑问,您应联系研究医生(电话:) 和 机构审查委员会 或 伦理委员会人员(电话:)。

如果您需要紧急护理或住院,请告知治疗医生您正在参与一项临床研究。

如果我们在本研究期间获得可能影响您参与意愿的、有关 HBV 抗病毒治疗的任何新

信息，会告知您。

15) 知情同意书签署

- 本人已阅读并理解本知情同意书中所载信息。本人有机会提问，并且本人的所有疑问均得到回答。
- 本人已获得本知情同意书经签署并注明日期的副本。
- 本人自愿同意参与本研究。

受试者签名

[Redacted Signature]

日期: 2015 年 6 月 26 日

(必要时由受试者法定代理签名) (仅当受试者不能阅读或签字时)

联系方式

[Redacted Contact Information]

受试者法定代理签名:

日期: 年 月 日

法定代理与受试者之间的关系:

联系方式:

研究者签名:

[Redacted Signature]

日期: 2015 年 6 月 26 日

联系方式:

姓
科
项
编
1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
采样
审核
【本

信息，会告知您。

15) 知情同意书签署

- 本人已阅读并理解本知情同意书中所载信息。本人有机会提问，并且本人的所有问题均得到回答。
- 本人已获得本知情同意书经签署并注明日期的副本。
- 本人自愿同意参与本研究。

受试者签名:

[Redacted Signature]

日期: 2015年 3月 18日

(必要时由受试者法定代理签名) (仅当受试者不能阅读或签字时)

联系方式:

[Redacted Contact Info]

[Redacted Contact Info]

受试者法定代理签名:

日期: 年 月 日

法定代理与受试者之间的关系:

联系方式:

研究者签名:

[Redacted Signature]

日期: 2015年 3月 18日

联系方式:

信息，会告知您。

15) 知情同意书签署

- 本人已阅读并理解本知情同意书中所载信息。本人有机会提问，并且本人的所有疑问均得到回答。
- 本人已获得本知情同意书经签署并注明日期的副本。
- 本人自愿同意参与本研究。

受试者签名:

[Redacted Signature]

日期: 2015 年 12 月 16 日

(必要时由受试者法定代理签名) (仅当受试者不能阅读或签字时)

联系方式:

[Redacted Contact Information]

受试者法定代理签名:

日期: 年 月 日

法定代理与受试者之间的关系:

联系方式:

研究者签名:

[Redacted Signature]

2015 12 16
日期: 年 月 日

联系方式:

信息，会告知您。

15) 知情同意书签署

- 本人已阅读并理解本知情同意书中所载信息。本人有机会提问，并且本人的所有疑问均得到回答。
- 本人已获得本知情同意书经签署并注明日期的副本。
- 本人自愿同意参与本研究。

受试者签名:

[Redacted Signature]

日期: 2015年 3月24日

(必要时由受试者法定代理签名) (仅当受试者不能阅读或签字时)

联系方式:

[Redacted Contact Information]

受试者法定代理签名:

日期: 年 月 日

法定代理与受试者之间的关系:

联系方式:

研究者签名:

[Redacted Signature]

3 24
月 日

联系方式:

[Redacted Contact Information]

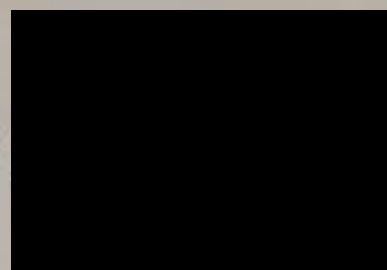
2

信息，会告知您。

15) 知情同意书签署

- 本人已阅读并理解本知情同意书中所载信息。本人有机会提问，并且本人的所有问题均得到回答。
- 本人已获得本知情同意书经签署并注明日期的副本。
- 本人自愿同意参与本研究。

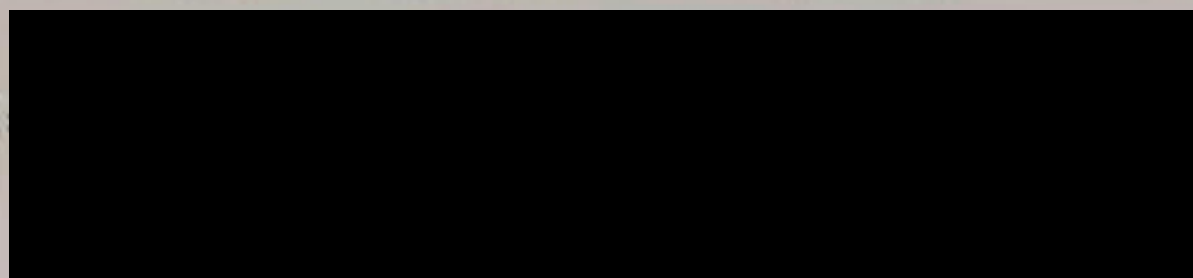
受试者签名:



日期: 2015 年 1 月 29 日

(必要时由受试者法定代理签名) (仅当受试者不能阅读或签字时)

联系方式



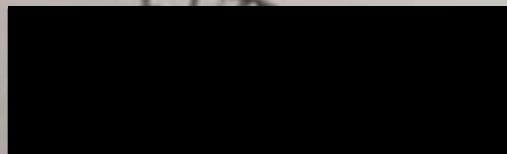
受试者法定代理签名:

日期: 年 月 日

法定代理与受试者之间的关系:

联系方式:

研究者签名:



日期: 2015 年 1 月 29 日

联系方式:

