

# 知情同意书

研究名称：白蛋白结合型紫杉醇联合信迪利单抗治疗铂类和氟尿嘧啶类失败的晚期胃癌的 II 期临床研究

研究单位：中国人民解放军总医院

版本/日期：V1.0 版 /2019.12.24

研究者姓名：  
戴广海

患者姓名缩写：

患者研究编号：

患者联系电话：

患者联系地址：

## 受试者须知

尊敬的受试者：

我们邀请您参加一项临床研究。在决定是否参加这项研究之前，您应了解这项研究的目的和它可能对您产生的影响。请仔细阅读以下信息，如果有必要，您可以与亲朋好友及医生进行商议。在您了解了相关问题的答案，并决定参加这项临床研究之后，请签署这份知情同意书。

您参加本研究是完全自愿的。您是否参加该临床研究的决定不会对您的治疗产生任何偏见或影响。即使决定参加后，您也可以在任何时候自由地退出研究并终止参与，同时不会对您产生任何偏见或对您的今后治疗产生任何影响。如果您决定愿意参加本次临床研究，您将被要求签署本知情同意书以表明得到您本人的同意。

### 一.本次研究的性质

您受邀参加的是一项全国多中心、白蛋白结合型紫杉醇联合信迪利单抗治疗铂类和氟尿嘧啶类失败的晚期胃癌的 II 期临床研究。目的是观察该治疗方案疗效是否优于现有的治疗水平，以及安全性是否可接受。本研究为中国医学科学院肿瘤医院作为主中心发起并实施，主要研究者周爱萍教授。中国人民解放军总医院研究者戴广海教授作为分中心，参与实施，项目在专业医生及研究团队的指导下进行，计划招募铂类和氟尿嘧啶类一线治疗失败的晚期复发或转移的胃癌患者。本研究已经被中国人民解放军总医院医院医学伦理委员会批准，以确保您的权益受到保护。

### 二.研究方案选择的理由

本研究目的是评估白蛋白结合型紫杉醇联合信迪利单抗（PD-1 抑制剂）治疗铂类和氟尿嘧啶类药物失败（二线）的晚期胃癌的疗效及安全性。同时进一步探寻免疫治疗优势人群，以期实现胃癌个体化治疗。

在晚期复发或转移性胃癌的治疗中，目前仍以单纯化疗或化疗联合雷莫芦单抗为主，但疗效很有限。近年来，肿瘤免疫检查点治疗逐渐成为研究热点。与传统化疗药物直接杀灭或抑制肿瘤细胞的作用机制不同，肿瘤免疫治疗是通过提高机体免疫系统的功能与活性，通过人体自身的免疫系统对于肿瘤细胞进行识别和杀伤，因此其更符合人体本身的功能，不良反应发生率更低。抗程序性死亡受体 1（PD-1）单克隆抗体是免疫检查点抑制剂的一种，国内外已经批准多个 PD-1 单抗/PDL-1 单抗药物在淋巴瘤、非小细胞肺癌、黑色素瘤、胃癌、食管癌、肠癌等多种肿瘤中的临床应用。其中 PD1 单抗已获批单药用于治疗晚期胃癌，还有很多大型临床 III 期验证性研究正在进行免疫联合其他治疗方案在胃癌患者中的应用。

信迪利单抗(商品名:达伯舒®,规格:100mg/瓶)为重组全人源 IgG4 型 PD-1 单克隆抗体,是信达生物制药(苏州)有限公司自主研发的重组全人源抗PD-1 单克隆抗体注射液,已于2018年12月24日经NMPA(CFDA)获批上市。与已上市的其它同类药物比较,针对相同的靶点,具有不同的氨基酸序列。有数据显示信迪利单抗联合化疗方案在晚期胃癌患者中具有较高的客观缓解率和较好的耐受性。

注射用紫杉醇(白蛋白结合型)(商品名:克艾力®,规格:100mg/瓶)由石药集团欧意药业有限公司提供。白蛋白紫杉醇是采用人血清白蛋白(HAS)作为载体,通过高压均质技术将紫杉醇和 HSA 制成紫杉醇结合白蛋白的纳米颗粒。2018 年 2 月,CFDA 批准第一个国产白蛋白紫杉醇(克艾力®)上市。临床前和临床研究显示:本品对多种实体瘤有良好的疗效。

### 三.研究目的

- 1) 主要研究目的/终点指标:评价白蛋白结合型紫杉醇联合信迪利单抗治疗铂类和氟尿嘧啶类药物失败(二线)晚期胃癌的客观缓解率(ORR)
- 2) 次要研究目的/终点指标:评价白蛋白结合型紫杉醇联合信迪利单抗二线治疗晚期胃癌的疾病控制率(DCR)、缓解持续时间(DOR)、无进展生存(PFS)、

总生存 (OS)、安全性

#### 四、研究设计

1、研究对象：本研究是一项单臂 II 期临床研究，总共将纳入 45 名受试者，主要的入选和排除标准如下：

- (1) 经病理证实转移性胃腺癌或胃食管结合部腺癌
- (2) 既往一线含铂及氟尿嘧啶类药物化疗进展
- (3) ECOG 0-1 分
- (4) 有可测量病灶
- (5) 器官功能良好
- (6) 既往未接受白蛋白结合型紫杉醇、紫杉醇、多西他赛、紫杉醇脂质体治疗；和免疫检查点抑制剂药物治疗；
- (7) 无活动性、已知或可疑的自身免疫性疾病

#### 五、研究步骤

##### 1、治疗方案

如果您自愿参加本研究，需要您在研究医生或其团队的指导下，严格按照研究方案接受相应治疗；当您对治疗有疑问时，请向您的研究医生提出。

在进入研究后，您将接受白蛋白结合型紫杉醇联合信迪利单抗治疗，白蛋白结合型紫杉醇 125 mg/m<sup>2</sup> 第 1, 8 天静脉滴注，信迪利单抗 200mg 第 1 天静脉滴注，每 21 天为一周期。在您接受上述治疗最多 6 个周期后，如果疾病稳定或有效，将停用白蛋白结合型紫杉醇，以信迪利单抗维持至疾病进展、无法耐受的毒性、您自愿要求停止、或其他研究者判断应停止治疗的情况。信迪利单抗最多维持治疗不超过 2 年。

##### 2、访视随访

您需要按照研究方案的要求来院随访并持续至研究结束，随访的目的是了解您治疗的效果、是否出现不良反应并进行相应处理。在随访中，您的医生将定期安排您进行：

- 病史、体格检查

- ECOG PS 评分
- 血常规、尿常规、肝肾功能、血清肿瘤标志物、心电图
- 肿瘤影像学检查（如胸部与腹部 CT，但不限于）
- 血液生物标记物检查

您的医生还可能根据您的病情需要，建议您补充其他检查。

### 3、肿瘤组织/血液等生物标记物检查

您的医生会在征得您同意后，在本项研究访视过程中采集您的血液样本（说明采血时间点、采集方法、采血量），采集您在常规诊疗过程中剩余的肿瘤组织样本，用于探索性生物标记物分析（说明具体检测内容），剩余标本将返还中国医学科学院肿瘤医院保存。上述检测结果可能有助于更好地了解您的疾病并提高肿瘤的整体诊疗水平。是否同意接受生物标记物检查不会影响您参加本项研究。

## 六、替代治疗

参加本研究是完全自愿的，如果您不参加、或在研究的任何阶段选择退出，您将会接受替代治疗。您可以和您的医生在决定是否参加本研究前讨论具体的替代治疗方法。

## 七、可能的风险

抗肿瘤治疗都存在着风险，本研究应用的药物均已在国内上市。但因为疾病本身、以及其它已经存在的合并症或者药物的联合应用等原因，研究中可能会出现还没有发现过的或无法预知的不良反应。

### 信迪利单抗已知相关的副作用

信迪利单抗的临床研究目前正在进行中，截止2018年2月28日，共371例患者接受治疗，临床研究中没有观察到非预期不良事件。结合国外同类药物nivolumab和pembrolizumab已报道临床试验中的肿瘤受试者数据以及药品说明书的信息，下面是列出的可能的副作用。基于国外同类产品的安全性信息，不排除信迪利单抗可能会导致其它未被列出的副作用。如果你发生任何不适，请立即告知医生或护士。

信迪利单抗可能的最常见的副作用（在既往使用的患者中> 5%的发生率）有：

发热，肝功能检查异常，乏力和皮疹。

信迪利单抗可能的不太常见的副作用（在既往使用的患者中> 1%的发生率）包括：甲状腺功能异常，白细胞和中性粒细胞减少，促甲状腺激素异常，血液中尿酸高，肝功能检查异常，食欲降低，恶心呕吐，腹痛，咳嗽咳痰，肺部感染，关节疼痛或僵硬，血糖升高，寒颤，肌肉酸痛、无力、僵硬痉挛或麻痹，手臂痛或腿痛，头痛头晕，心慌，胸部不适，胸痛。

信迪利单抗可能的或者罕见但潜在的严重副作用包括：红细胞减少，乏力，皮肤反应（包括瘙痒，荨麻疹，发红和干燥），血液生化指标异常（包括血磷、血镁和血钾水平低），肺炎（局限性肺炎—见下面详述），肠炎，皮肤某些区域脱色（色素），口干，呕吐，手脚麻木、灼热感或刺痛，呼吸急促，味觉异常，潮红，高血压或低血压，输注试验用药品时或者两次输液之间发生过敏反应，皮肤对阳光的敏感性增强，便秘，吞咽困难，烧心，血小板降低（可能增加出血风险），体重减轻，心悸，视盘肿胀，视神经炎症，低血氧水平，急性肺损伤或衰竭，肺周液体聚集，肝炎，急性肾损伤或衰竭，血细胞生成异常，口腔炎症和消化道内膜炎症，脸部、手臂和腿肿胀，阑尾炎，炎性血液蛋白质增加（如脂肪酶），肾上腺异常，脑垂体炎症，视觉改变（包括视觉模糊或视力下降），眼炎或眼出血，胰腺炎，心脏或其包膜炎症，心脏周围积液，血糖升高，脱水，感染（包括脓毒症，肺部感染和皮肤感染），肠道运动减少，丧失方向感，后背痛，自身免疫性疾病，包括格林巴利综合征（与渐进性肌肉乏力或瘫痪有关），胸部不适，大脑和脊髓包膜炎症或缺失，药物反应包括皮疹，血细胞异常，淋巴结肿大，内脏器官受累（包括肝、肾、肺），被称为嗜酸性粒细胞浸润和全身症状的药物反应(DRESS)，重症肌无力（一种可能引起眼睛、面部、呼吸和吞咽肌肉无力的神经系统疾病），潜在威胁生命的或者致死的脑炎，中毒性表皮坏死松解症（一种潜在的威胁生命的疾病，其特征是水泡，以及皮肤表层剥落，类似于重度烧伤），横纹肌溶解症（肌肉纤维释放到血液中可能会损害肾脏）和多发性肌炎（慢性肌肉炎症和肌肉无力）。

#### **白蛋白结合型紫杉醇已知相关的副作用**

常见的为脱发、中性粒细胞减少、感觉神经病变、心电图异常、疲劳/乏力、肌肉痛/关节痛、AST 水平升高、碱性磷酸酶水平升高、贫血、恶心、感染和腹

泻。

其它不常见、可能发生的有心血管系统毒性、咳嗽、呼吸困难，乏力、皮疹、皮肤瘙痒、注射部位反应等。

## **八、可能的受益**

参与本次临床研究，您的疾病有可能得到缓解，但也有可能达不到预期的效果，甚至出现疾病进展；接受肿瘤组织/血液等生物标记物检查也许不能使您直接受益，但您的参与有助于医学对此类疾病的进一步研究和认识，在未来提高疾病的诊疗水平。在此，我们为您能够参与科学研究，并为医学的发展做出贡献表示感谢！

## **九、研究费用**

参加本研究，您将不需要对研究药物信迪利单抗和白蛋白结合型紫杉醇支付费用。但本研究相关检查是临床的常规检查，相关诊疗费用需要您自行承担或由医疗保险支付。

## **十、发生损害的处理**

如果您在研究中产生严重的不良反应，您的医生将对您进行检查并给予对症处理；如果您不能耐受药物不良反应，或没有遵从医生的要求，医生会建议您退出此项研究。本研究购买了临床试验保险，发生与研究药物或研究流程直接相关的严重不良事件，将按照相关法律及规定给予医疗费用报销和相应补偿。

## **十一、自愿原则**

参与本项研究是完全自愿的，您可以随时退出而不需要理由，您不参加研究或中途退出研究，都不会影响您和医务人员的关系及对您疾病的诊治。如果您决定参加本项研究，在研究过程中您的医生将会把可能影响您身体状况，或影响您决定是否继续参加研究的有关信息告知您。

## **十二、隐私保密原则**

本项研究中您的信息和医学资料将在法律要求的范围内保密。我们将采用个人身份资料去识别处理来保护您的隐私：您在入组后使用项目统一编号，您的个人信息和医疗资料由您的医生或其研究团队收集，数据将会被编码、储存并受保护，使用者看到的仅为个体编号，不再接触您的姓名等资料。存放您生物样本的冰箱为专用生物样品保存冰箱，钥匙由进行样本管理的专人保存。您有权随时询问记录的信息内容并要求更正错误。

您的研究医生将对您的数据进行分析，并可能从您的医学记录中进一步收集本项研究需要的其他数据。研究期间或之后的任何时间，在法律允许的范围内，伦理委员会或政府管理部门的成员按相应权限可以查阅您的个人资料，以便对研究数据的真实性、准确性和可靠性进行核实。研究结果以统计分析后的数据形式发表，不包含任何可识别的患者信息。

### 十三、研究终止

参加研究期间，您可以随时退出研究而不需要理由，您的决定不会对您继续接受医学治疗产生任何影响。您的医生也可能由于下列原因停止您的研究用药：

- 您没有按照研究医生的指导和要求用药。
- 疾病进展或出现不可耐受的不良反应，研究医生认为继续参加研究会对您造成危害。
- 您接受了本项研究不允许的治疗。
- 研究医生、伦理委员会或政府管理部门要求停止本项研究。

当您退出研究或研究终止时，研究医生将与您讨论后续的诊疗措施。

### 十四、关于研究的咨询

如果您本人对此项研究有任何疑问，在参与本次研究过程中如果有任何的疑问和要求，请联系以下人员：

研究者联系人：\_\_\_\_\_ 联系电话：\_\_\_\_\_

**重要信息：请您在本次研究期间保留一份本知情同意书的副本。**

# 白蛋白结合型紫杉醇联合信迪利单抗治疗铂类和氟尿嘧啶

## 失败晚期胃癌的 II 期临床研究

### 知情同意书签字页

### 受试者声明

研究医生已经向我详细解释了这项研究的目的、过程，以及参加研究可能存在的风险和益处；我已经仔细阅读了知情同意书，所有问题得到了满意的解答，并且我已经全部理解。

我同意我的研究医生收集和使用我的医学资料。我同意中国医学科学院肿瘤医院基于科学研究目的查阅本项研究中我的医学资料和研究结果。我同意伦理委员会的成员以及政府管理部门的代表，在遵循保密原则的前提下，按相应权限查阅我的医学资料，我了解查看这些记录是为了确保从这项研究中收集的资料是真实、完整和可靠的。

我明确：我参加本项研究是自愿的，我可以在任何时候退出研究并且不会对我之后的医学治疗或合法权益产生影响。

我已经得到一份已签署的知情同意书的副本。签署这份同意书的时候，我没有放弃任何我的合法权益。

我同意参加本项研究中肿瘤组织/血液等生物标记物检查：

是（请在方格内打勾） ☐

否（请在方格内打勾） ☐

患者签名\_\_\_\_\_ 日期\_\_\_\_\_；

法定代理人签名\*\_\_\_\_\_日期\_\_\_\_\_,与患者的关系\_\_\_\_\_；

\*除非受试者不能阅读（如文盲或盲人）或因其他原因不能自行签名，否则不需要法定代理人的签名