

Prov

版本号: Senl-C102-V2.2

日期: 2018 年 1 月

细胞免疫疗法治疗
淋巴造血系统恶性肿瘤及相关疾病
的临床研究

知
情
同
意
书

研究单位: 河北医科大学第二医院
河北森朗生物科技有限公司

概 述

河北医科大学第二医院与河北森朗生物科技有限公司于 2016 年 5 月联合开展“CAR-T 技术治疗复发难治性 B 细胞恶性肿瘤的临床研究”。该研究入组了 16 名复发难治性急性 B 淋巴细胞白血病(B-ALL)患者,采用嵌合抗原受体 T 细胞免疫疗法(Chimeric Antigen Receptor T-Cell Immunotherapy, 简称 CAR-T)实现了 15 名患者的肿瘤完全缓解,其中第一例受试者目前已经实现 13 个月的无瘤生存状态。同时,以 CAR-T 为代表的细胞免疫疗法目前在全球备受瞩目,衍生的包括 CAR-NK、TCR-T、EBV-CTL、TIL 等在内的多种细胞免疫疗法,涉及的领域除了 B-ALL、B 细胞淋巴瘤之外,还在多发性骨髓瘤、霍奇金淋巴瘤、髓系白血病等淋巴造血系统恶性肿瘤上也获得重大突破。基于此,河北医科大学第二医院计划开展细胞免疫疗法治疗淋巴造血系统恶性肿瘤及相关疾病的临床研究。

本知情同意书将向您介绍该研究获益、风险等,请仔细阅读后慎重做出是否参加研究的决定。当研究者向您解说知情同意书时,您可以随时提问并让他/她向您阐述您不解之处。您可以与家人、朋友以及您的法定监护人讨论之后再做决定。

1. 研究目的

通过系统规范、科学严谨的试验设计，应用以 CAR-T 技术为代表的细胞免疫疗法治疗复发难治性淋巴造血系统恶性肿瘤及与免疫相关的非肿瘤性恶性疾病，验证细胞免疫疗法对淋巴造血系统恶性肿瘤及相关疾病的有效性和安全性。

2. 研究对象筛选及治疗流程

在研究开始前，医生将对您的临床诊断结果包括血象及骨髓象结果、脑脊液检查结果、病理检查结果、肿瘤标志物检查结果、影像检查结果以及既往病史（包括您病情发展过程中曾经采用的治疗方案、疾病复发时是否出现合并症或并发症）等，进行综合评估。如果符合入选条件，您理解知情同意书内容并签署后，将接受细胞免疫疗法的治疗，您的主管医生将监控您的身体状况，以评估您的病情进度，具体如下：

（1）研究对象筛选

入组标准：

自愿签署知情同意书，并符合以下条件的诊断表达特定靶抗原的患有淋巴造血系统恶性肿瘤或免疫相关非肿瘤性恶性疾病患者：

1) 治疗历史

肿瘤疾病

- a) 经化疗或干细胞移植得到缓解后, 影像学(B 超/CT / MRI / PET-CT)检测到复发并经病理学确诊的淋巴瘤患者，或诊断复发(包括骨髓形态学复发和微残复发)的骨髓瘤、白血病或神经母细胞瘤患者。

- b) 经 2 次以上反复化疗不能完全缓解(包括微残阳性)的初发淋巴瘤、骨髓瘤、白血病或神经母细胞瘤患者;
- c) 经 1~2 次化疗后未缓解(包括微残阳性)但不适合再次强化疗的初发淋巴瘤、骨髓瘤、白血病或神经母细胞瘤患者。

非肿瘤疾病

- a) 被诊断为慢性活动性 EBV 感染(CAEBV)的患者;
 - b) 确诊为 EB 病毒感染相关淋巴细胞增殖性疾病的患者;
 - c) 造血干细胞移植或实体器官移植后难治性 EB 病毒感染, 诊断为移植后淋巴细胞增殖性疾病(PTLD)的患者;
- 2) 治疗前至少有一处可测量病灶
 - 3) 美国东部肿瘤协作组活动状态评分(Eastern Cooperative Oncology Group, ECOG) ≤ 2 分
 - 4) 年龄 ≥ 1 岁, 且 < 70 岁
 - 5) 从知情同意书签署日始预计生存期大于 3 个月

排除标准:

- 1) 有严重心功能不全、左心室射血分数 < 50
- 2) 有严重的肺功能损害性疾病史
- 3) 合并其他恶性肿瘤
- 4) 合并严重感染且不能得到有效控制
- 5) 合并代谢性疾病(糖尿病除外)
- 6) 合并严重自身免疫病或先天免疫缺陷
- 7) 活动性肝炎(乙肝病毒脱氧核糖核酸[HBVDNA]或丙肝病毒核糖核酸[HCVRNA]检测阳性)

- 8) 人类免疫缺陷病毒 (HIV) 感染
- 9) 有生物制品 (含抗生素) 严重过敏史
- 10) 发生过 3-4 级急性移植物抗宿主反应 (GvHD) 的异基因造血干细胞移植后复发
- 11) 女性受试者处于妊娠及哺乳期
- 12) 研究者认为可能增加受试者危险性或干扰试验结果的情况

退出标准

- 1) 细胞回输前, 受试者要求退出试验, 经研究者判断可以提前终止
- 2) 受试者严重违背方案, 经研究者判断必须提前终止试验
- 3) 细胞输注前, 以下指标经纠正仍表现异常: 血小板 $<20 \times 10^9/L$ 、末梢指氧 $<90\%$ 、AST (谷草转氨酶) /ALT (谷丙转氨酶) /ALP (碱性磷酸酶) $\geq 2.5ULN$ 、总胆红素 $\geq 1.5ULN$ 、肌酐清除率 ≤ 70 , 研究者判断需要提前终止试验
- 4) 从受试者采集的 T 细胞数量不足以制备满足标准的回输细胞, 研究者判断需要提前终止试验
- 5) 发生其它严重不良事件, 研究者判断需要提前终止试验

(2) 招募数量

本研究目前公开招募 30 名受试者, 免费给予细胞治疗。

(3) 治疗步骤

如果您的条件符合入选标准, 医生将会抽 5-10ml 静脉血, 对细胞功能及数量进行预评估。抽血一周后, 医生将会根据预评估结果告知您是否符合入选条件。

若确定您符合治疗标准，医生将安排时间与您进行约谈，详细讲解治疗方案及潜在的副反应，在您或您的法定亲属同意并签署知情同意后，将会抽取您 50-100ml 静脉血，进行细胞生产，生产过程一般需要 10-14 天的时间，若培养的是 EBV-CTL 细胞，则生产时间需要延长至 60 天。研究者确定哪天进行细胞输注后，在输注前会提前安排您住院观察并使用低剂量化疗药物以减少您体内原有 T 细胞的数量。输注前 4 天到输注前 2 天，每天静脉滴注氟达拉滨（Fludarabine 25 mg/m²）；输注前 3 天到输注前 2 天，每天静脉滴注环磷酰胺（cyclophosphamide, 500mg/m²）。输注当天，研究者会收集足够数量的可回输细胞，静脉滴注。

输注完成后，您应在医院接受 2-4 周左右的观察时间，以进行副反应的监控治疗及治疗效果的评估，根据病情不同或者治疗过程中出现的反应不同，也有可能延长出院时间，直至您生命体征达到出院标准。出院后，您应严格按照治疗方案按时返回医院进行相应检查，并按要求接受研究医生的长期随访并进行相应检查。治疗期间您将接受治疗安全性、有效性以及应答持续时间等方面的检测和评估。

同时，在服用任何新的处方药物前请咨询您的研究医生。考虑到您的安全以及为确保研究结果的有效性，在研究期间您不能参加其他任何有关药物和医疗器械的临床研究。

3. 可能的收益

（1）提高生存机会

在选择加入细胞免疫疗法这项临床研究前，我们已与您充分地沟通了所有可能的治疗方案，您也认可目前没有其它更好的选择。因为您罹患的淋巴造血系统恶性肿瘤及免疫相关恶性疾病的预后差，如果没有有效的治

疗，病情很难得到控制。而根据目前报导的临床研究数据显示，接受细胞免疫疗法有可能达到更好的治疗效果，从而延长生存时间。

（2）细胞生产的相关费用免费

研究中所回输细胞的生产相关费用由申办方承担，对您免费。免费范围包括 T 细胞分离、扩增、细胞制备、检测、质控、回输、细胞体内检测的费用。除此之外的费用由您或您的医保承担。

4. 可能的风险与不适

（1）细胞因子风暴（CRS）

细胞因子风暴是细胞免疫疗法治疗后出现的一类特殊的临床综合症，严重程度与细胞输注时您的肿瘤负荷量呈正相关。高发于细胞回输后的 4~14 天，往往预示着回输的细胞在体内识别杀伤肿瘤继而活化和大量扩增。这种综合症的主要症状包括发热、恶心、低血压、缺氧、中枢神经系统以及其他脏器的功能障碍。程度严重时可出现严重低血压，需高剂量升压药治疗；出现严重缺氧需要机械通气；出现明显器官功能衰竭，10~20% 受试者会因此导致死亡。

（2）中枢神经系统异常反应

谵妄、视力障碍、肢体麻木、颅内压增高或脑水肿、抽搐、意识模糊甚至昏迷，严重时可危及生命。

（3）毛细血管渗漏综合征

全身性水肿、肺水肿、低蛋白血症、胸腹腔积液、心包积液，严重时发生肝肾功能异常甚至器官功能衰竭而危及生命。

（4）B 细胞再生障碍与低丙种球蛋白血症

您可能会长期缺失正常 B 细胞，需要补充高效价的丙种球蛋白。

(5) 肿瘤溶解综合症

表现为高尿酸血症、高钾血症、高磷血症、低钙血症等代谢异常。还可能出现急性肾功能衰竭、严重心律失常、弥散性血管内凝血等。

(6) 巨噬细胞活化综合症

主要表现为发热、脾大、全血细胞减少、高甘油三酯、低纤维蛋白原、高血清铁蛋白，并可在骨髓、脾脏或淋巴结活检中出现噬血现象。

(7) 骨髓抑制症状

主要体现在髓系白血病患者治疗之后，会出现白细胞与血小板数量下降的现象，以及可能出现的长期粒缺风险。

(8) 其他可能风险

受试者治疗后会出现化疗引起的白细胞及血小板数量降低。此外，在抽血和细胞输入过程中会出现一些身体不适症状，或者在使用相关化学药物过程中，可能会出现过敏或其他不同程度的副反应。

5. 关于损害赔偿

请您仔细阅读以上可能发生的风险与不适。同时，本研究为每位受试者购买了一份细胞免疫疗法临床研究责任保险，如您在临床研究期间，发生因 CAR-T 技术使用而引发的不可控细胞因子风暴导致的死亡，您将根据保险合同的约定条款获得相应赔偿。

6. 您在本研究中的权益

您在治疗过程中遇到任何疑问，可随时向研究者进行咨询。在本研究中您有权利中途退出。但由于细胞免疫疗法技术的特殊性，在接受完细胞输注后，必须由研究者判断并确定合适的退出时间，否则您需要承担强制退出所造成的副反应风险。

保密原则

如果您决定参加本研究，您参加研究及研究中的个人资料均属保密。您的研究资料将以您的姓名拼音缩写和研究编号来识别。可以保障您身份的信息将不会透露给研究小组以外的成员，除非获得您的许可。所有的研究成员和研究申办者都被要求对您的身份保密。您的档案保存在有锁的档案柜内，仅供研究人员查阅。为确保研究按照规定进行，必要时，政府部门或伦理委员会的成员按规定可以在研究单位查阅您的个人资料。这项研究结果发表时，将不会披露您个人的任何资料。

感谢您阅读以上材料，如果您决定参加本项研究，请告诉您的医生，他/她会为您安排一切有关研究的事务，请您保留这份资料，谢谢。

受试者声明

我已详细阅读了细胞免疫疗法治疗淋巴造血系统恶性肿瘤及相关疾病临床研究的知情同意书，我的医师已向我做了详尽的研究方案说明，我完全了解参加本次研究的受益、风险及我的权益，并自愿承担一切因该治疗带来的相关风险。我得知我的个人资料是保密的，隐私权也得到保护。

我自愿参加本次研究，并同意按照研究方法和知情同意书的内容配合医生操作，认真完成本次研究。

我已了解到我有权利随时无条件退出本研究。但同时我也被告知由于细胞免疫疗法的特殊性，我在接受完细胞输注后，必须由研究者判断并确定合适的退出时间，否则我需要承担强制退出所造成的副反应风险。

我将得到签名后的知情同意书副本，上面包含我和研究者的签名。

受试者签名：

联系方式：

日期： 2019年11月20日

受试者法定代理人签名（仅当受试者不能阅读或者签字时）：

与受试者关系：

联系方式：

日期： 年 月 日

研究者声明

我已告知该受试者参加细胞免疫疗法治疗淋巴造血系统恶性肿瘤及相关疾病临床研究的受益、风险及相关权益，给予他/她足够的时间阅读知情同意书、与他人讨论，并解答了其有关研究的问题。

我已告知该受试者有权利随时无条件退出本研究，同时也告知其由于细胞免疫疗法的特殊性，他/她在接受完细胞输注后，必须由研究者判断并确定合适的退出时间，否则他/她需要承担强制退出所造成的副反应风险。

我已告知该受试者他/她将得到这份知情同意书的副本，上面包括我和他/她的签名。

研究者签名：



联系方式：

66003976

日期：

2019年 11月 20日