

知情同意书

受试者须知页

方案名称：

一项立体定向放疗（SBRT）联合 PD-1 抗体信迪利单抗（IBI308）在肝细胞肝癌治疗中疗效及安全性的单臂、单中心、前瞻性临床研究

主要研究者：曾昭冲、刘天舒

申办者：复旦大学附属中山医院

尊敬的受试者：

您被邀请参加 一项立体定向放疗（SBRT）联合 PD-1 抗体信迪利单抗（IBI308）在肝细胞肝癌治疗中疗效及安全性的单臂、单中心、前瞻性临床研究 的研究，该项研究由 复旦大学附属中山医院 提供支持。请仔细阅读本知情同意书并慎重做出是否参加本项研究的决定。参加这项研究完全是您自主的选择。作为受试者，您必须在加入临床研究前给出您的书面同意书。当您的研究医生或者研究人员和您讨论知情同意书的时候，您可以让他/她给您解释您看不明白的地方。我们鼓励您在做出参与此项研究的决定之前，和您的家人及朋友进行充分讨论。您有权拒绝参加本研究，也可随时退出研究，且不会受到处罚，也不会失去您应有的权利。若您正在参加别的研究，请告知您的研究医生或者研究人员。本研究的背景、目的、研究过程及其他重要信息如下：

一、 研究背景

本研究的研究背景是：

我国是肝癌高发地区，新发肝癌人数占全球人数的一半以上，即便是有机会接受手术或射频消融等一线治疗的机会，治疗后也容易出现复发或转移。如何提高这部分患者的治疗效果是目前基础和临床研究的热点。

如果局部/区域治疗后复发转移病灶较为局限，可以借鉴其他肿瘤所采用的“寡转移”的概念，考虑再次行手术、射频消融、介入治疗、放疗等局部治疗。特别是放射治疗，随着现代技术的进步，相比于手术或射频消融，放疗可以同时针对多部

位多病灶进行治疗，并且采用大剂量少次数的立体定向放射治疗（stereotactic body radiotherapy, SBRT），尤其适合肝癌根治性治疗后复发转移的患者，据日本学者对于直径<5cm 的肝细胞肝癌接受立体定向放疗（SBRT），1 年、2 年、3 年的局部控制率为 99%、93%、91%。但是，肝癌首次治疗失败后出现复发转移已属于全身性疾病，容易出现新的部位的转移，因此，单纯 SBRT 治疗虽然对已有病灶有较高的控制率，但这些患者治疗野外的复发率仍然很高，同样是上述患者的资料显示，1 年、2 年、3 年的肝内无进展率分别为 61.4%、39.1%、34.9%。因此，需要探索在放疗的基础上进一步减少照射野外的复发并最终提高生存率。

关于肝癌免疫治疗，有一项著名的研究，CheckMate 040 研究数据显示，Opdivo 单药（PD1 抑制剂）治疗晚期肝癌患者是安全、有效的，总体而言，20%的患者达到肿瘤客观缓解，中位反应持续时间为 9.9 个月，45%的患者达到疾病稳定，而且对于既往未接受过索拉菲尼治疗的晚期患者其 OS 更佳。近几年的研究表明，放疗和 PD1 抑制剂联合可以提高抗癌的疗效，达到协同抗肿瘤的的效果。

因此，本项目拟针对经过根治性治疗后疾病复发或转移，且未接受过系统性抗肿瘤治疗的肝细胞肝癌患者，行立体定向放疗（SBRT）联合 PD1 抑制剂（信迪利单抗，IBI308）治疗，希望在已有的高局控率的基础上，进一步降低治疗野外的复发率，以提高总体的治愈率。

二、研究目的

本研究的目的是观察无法手术切除或手术及其他局部/区域治疗（射频、介入等）治疗后疾病进展的肝细胞肝癌患者，行立体定向放疗（SBRT）联合信迪利单抗（PD1 抑制剂，代号 IBI308）治疗后的无疾病进展期。

三、研究过程

1. 多少人将参与这项研究？

大约（30）人将参与在本院参与本研究。

2. 研究步骤

在您入选研究前，医生将询问、记录您的病史，并进行（心电图、血常规。血生化、病毒检测、甲状腺功能、影像学评估等）筛选检查。

确定您可以参加本研究后，您将进入临床研究的具体过程，该研究为单臂研究，因此，您无需进行随机分组，所有患者都接受同一个方案的治疗。

在治疗的前 1 周，您将接受血生化、心电图、CT、磁共振等检查，。1 周后您将接受正式的治疗，包括对目前可见的病灶进行立体定向放疗，同时接受约半小时的静脉药物治疗（信迪利单抗，PD1 抑制剂），以后每 3 周接受一次静脉药物治疗，直至 12 个月，或直至疾病进展、发生不可耐受的毒性反应、撤回知情同意、失访、死亡或发生其他方案中规定需要终止治疗的情况，以先发生者为准。第一次随访为治疗开始起第 9 周，医生将邀你回来进行疗效和副反应的评估，主要包括肿瘤影像学评估以及相应的血生化检查，之后随访时间均为 9 周，检查项目同前，12 个月之后，随访时间可延长至 12 周。

3. 这项研究会持续多久？

您接受研究治疗的时间长短取决于您所患的疾病对研究药物的反应，以及您是否有什么副反应。如果您的肿瘤增大，或者您计划开始另外一种抗癌治疗，您就必须终止研究治疗。如果出现下列情况，您的医生可能也会终止您的研究治疗：

研究期间您出现了任何新的健康问题；

您怀孕了或者准备怀孕；

您对于按要求接受治疗或进行随访存在困难；

最后，当您接受信迪利单抗治疗满 12 个月后，也需要停止研究治疗。

另外，研究结束后，随访仍将一直持续下去，随访过程中将收集您的治疗信息。

您可以在任何时间选择退出研究而不会失去您本应获得的任何利益。然而，如果在研究途中您决定退出本研究，我们鼓励您先和您的医生商议。如果您出现严重的不良事件，或者您的研究医生觉得继续参加研究不符合您的最佳利益，他/她会决定让您退出研究。申办者或者监管机构也可能在研究期间终止研究。但您的退出不会影响您的正常医疗待遇与权益不受影响。

如果您因为任何原因从研究中退出，您可能被询问有关您参加研究的情况。如

果医生认为需要，您可能被要求进行实验室检查和体格检查。

4. 研究中收集的信息和生物标本

本研究按照诊疗规范常规进行入组前、治疗中和随访期间的病史采集、组织学或影像学检查、实验室检查以及生活质量评估，这些信息将记录在患者的病历和CRF表中，由研究者保存。

此外，本研究在治疗前和治疗后的第一次随访中将额外收集您的血液标本约5ml用于研究，血标本将由研究者以匿名编码的形式保存在放疗科的冰箱里。

四、风险与受益

1. 参加本研究的风险是什么？

任何药物均有不良反应。参照临床前毒理研究和同类药物的不良反应报道，在整个研究过程中，您可能会出现某些不良反应：

参考同类药物临床研究报告，主要的不良事件：包括皮疹、腹泻、荨麻疹、肝毒性、甲状腺功能低下或亢进、肺炎、白癜风、皮炎；也观察到发生率较低的大肠炎、肾炎、自身免疫性甲状腺炎、肾上腺功能不全、神经麻痹等。

尽管给药前使用了预防过敏反应的药物，但抗体输注时仍可能会引起输注反应。我们会对出现的不同程度输注反应给予及时对症处理。

在试验研究过程中，您可能会因为采集血液样本出现一些短暂/轻微不适，如：您可能会因采集血液而感到疼痛，或采血处出现淤血等，还可能会有发生感染或穿刺部位肿胀的可能性。

对于所有参加该项试验研究的患者，主管医生会时刻关注病情的变化；对于出现的不良反应，会及时采取治疗措施，进行处理。在治疗期间，如果您出现任何不良反应，或出现任何的身体不适，请及时告知您的主管医生。

本研究可能存在尚未发现的或未能预知的不良反应，可能会很严重，甚至危及生命。但是对于您发生的所有的不适，无论是否与研究药物有关，研究医生都会认真对待，及时按照有关的医疗程序进行处理。

2. 参加研究有什么受益？

本研究可能会在原来已有的高局控率的基础上，进一步降低治疗野外的疾病进展，从而提高治愈率。同时对您的血液标本和肿瘤组织进行研究性检测，其结果可能对您没有直接的益处，但是，所得到信息可能有助于开发新的抗癌治疗方案，可用于识别将来哪些患者更能从此治疗中获益。我们希望从您参与的本研究中得到的信息在将来能够使您或与您病情相同的病人获益。

五、备选的治疗方案

除了参与本研究，您可以接受您的医生提供的常规治疗：

1. 手术、射频消融等
2. 靶向治疗：索拉非尼、仑伐替尼、瑞戈非尼等

请您和您的医生讨论一下这些及其他可能的选择。

六、研究结果的使用和个人信息的保密

在您和其他受试者的理解和协助下，通过本项目研究的结果可能会在医学杂志上发表，但是我们会按照法律的要求为您的研究记录保密。研究受试者的个人信息将受到严格保密，除非应相关法律要求，您个人信息不会被泄露。必要时，政府管理部门和医院伦理委员会及其它相关研究人员可以按规定查阅您的资料。

七、研究费用

1. 研究所用的药物/器械及相关检查费用

在整个临床试验过程中，研究药物重组人源化抗 PD-1 单克隆抗体注射液，由申办者免费提供，其他相关影像学检查及实验室检查、住院费用、放疗费用，相关辅助用药等，将由患者自行承担。

对于您同时合并的其他疾病所需的常规治疗和检查，将不在免费的范围之内。

2. 参加研究的补偿

为参与本研究所花费的开支（如您的交通费和额外采血的营养费），您将得到（伍佰圆整）人民币的补偿，并在第一次采血的时候给予。

3. 发生损伤后的补偿/赔偿

本研究已购买保险，研究相关的不良反应导致的相关费用，将由保险公司进行赔付。

八、受试者的权利和相关注意事项

1. 您的权利

在参加研究的整个过程中，您都是自愿的。如果您决定不参加本研究，也不会影响您应该得到的其他治疗。如果您决定参加，会要求您在这份书面知情同意书上签字。您有权在试验的任何阶段随时退出试验而不会遭到歧视或受到不公平的待遇，您相应医疗待遇与权益不受影响。

2. 注意事项

作为受试者，您需要提供有关自身病史和当前身体状况的真实情况；告诉研究医生自己在本次研究期间所发现的任何不适；不得服用医生已告知的受限制药物、食物等；告诉研究医生自己最近是否参与其他研究，或目前正参与其他研究。

九、获知信息的相关联系方式

如果在研究过程中有任何重要的新信息，可能影响您继续参加研究的意愿时，您的医生将会及时通知您。如果您对自己的研究数据，或研究结束后您希望知道本研究的发现。您可以在任何时间提出有关本项研究的任何问题，并得到相应的解答，请通过电话_____与 陈一兴 联系。

伦理委员会已经审查通过该研究，如果您有与自身权利/权益相关的任何问题，或者您想反映参与本研究过程中遭遇的困难、不满和忧虑，或者想提供与本研究有

关的意见和建议，请联系复旦大学附属中山医院伦理委员会，联系电话：
021-64041990 转 3257，电子邮件：ec@zs-hospital.sh.cn。

受试者签字页

知情同意声明：

我已被告知此项研究的目的、背景、过程、风险及获益等情况。我有足够的时间和机会进行提问，问题的答复我很满意。

我也被告知，当我有问题、想反映困难、顾虑、对研究的建议，或想进一步获得信息，或为研究提供帮助时，应当与谁联系。

我已经阅读这份知情同意书，并且同意参加本研究。

我知道我可以选择不参加此项研究，或在研究期间的任何时候无需任何理由退出本研究。

我已知道如果我的状况更差了，或者我出现严重的不良事件，或者我的研究医生觉得继续参加研究不符合我的最佳利益，他/她会决定让我退出研究。无需征得我的同意，资助方或者监管机构也可能在研究期间终止研究。如果发生该情况，医生将及时通知我，研究医生也会与我讨论我的其他选择。

我将得到这份知情同意书的副本，上面包含我和研究者的签名。

受试者签名：_____ 日期：_____

（注：如果受试者无行为能力/限制行为能力时，则需法定代理人签名和签署日期）

法定代理人签字：_____ 日期：_____

（注：如果受试者不能阅读该知情同意书时，则需一名独立见证人证明研究者已将知情同意书的所有内容告知了受试者，独立见证人需签名和签署日期）

独立见证人签字：_____ 日期：_____

研究者签名：_____ 日期：_____