

研究标题：聚乙二醇重组人生长激素注射液治疗儿童生长激素缺乏症Ⅳ期临床试验

一项多中心、随机、平行、剂量对照的Ⅳ期临床研究

研究申办方：长春金赛药业有限责任公司

研究者姓名：[REDACTED] 电话：[REDACTED]

地址：[REDACTED] 吉林省人民医院(新区)

伦理委员会电话：[REDACTED]

患者姓名：[REDACTED]

出生日期：[REDACTED]

地址：[REDACTED]



在您签署知情同意书前，请仔细阅读本文件并让研究人员回答您对本试验提出的相关问题。本文件可能含有您不理解词语，请让医生或研究人员向您解释。如果您决定让您孩子参加这项临床研究，我们将请您/您的孩子在知情同意书的末尾签署姓名。

引言

我们邀请您和您的孩子参加一项临床研究。在同意参加此项研究之前，您需要阅读并理解同意书内容，这一点很重要。同意书描述了此项研究的目的、流程、获益、风险、不适以及注意事项。如果您的孩子在10岁以下，并且有一定的理解及表达能力，需要您及医生询问孩子本人是否愿意参加，同时由法定代理人在同意书上签名；如果您的孩子在10岁以上，需要他的法定代理人签字同意，同时需要孩子在同意书上签字。

您的孩子参与本项研究的决定是自愿的，并且您有权利在任何时间让您的孩子退出研究。我们不能对研究结果作担保或确认。

研究目的

按照美国临床内分泌学协会及生长激素研究学会的标准，身高比同年龄、同性别的平均值低2个标准差(SD)以上即定义为矮小症，其中由于原发性垂体生长激素缺乏或分泌不足所导致者称为生长激素缺乏症(growth hormone deficiency, GHD)。儿科学中将身高处于同年龄、同性别正常健康儿童生长曲线第3百分位数以下(或低于平均数减两个标准差)作为诊断依据。目前我国GHD儿童数量至少为2.6万。

在GHD的治疗中，重组人生长激素(recombinant human growth hormone, rhGH)替代疗法已被广泛应用，且疗效和安全性较好。目前，国内外临床使用的rhGH多为短效制剂，需要每天注射。rhGH的长期频繁注射带来了许多痛苦，大大降低了病人的用药依从性。

聚乙二醇重组人生长激素(Polyethylene Glycol Recombinant Human Growth Hormone)注射液, (PEG-rhGH)是由长春金赛药业有限责任公司研发的长效重组人生长激素, 属治疗用生物制品第9类新药, 是在rhGH分子的N-末端偶联了一个聚乙二醇(poly ethylene glycol, PEG)修饰剂分子。药物经PEG修饰后, 可以提高药物的水溶性、增加生物相容性、改善组织分布、降低毒性作用、延长循环半衰期和增强疗效等。目前该方法已被广泛应用于蛋白或非蛋白类药物。

PEG-rhGH治疗儿童GHD的I、II、III期临床试验均已完成。临床药代动力学研究显示, 该新型长效制剂, 极大地减少了注射频率, 对改善病人的用药依从性、提高治疗效果具有非常重要的临床意义。在已完成的II、III期临床试验中, 其研究结果表明PEG-rhGH用于治疗儿童GHD是安全、有效和可靠的。

聚乙二醇重组人生长激素注射液, 已于2014年通过国家食品药品监督管理总局批准上市, 商品名为金赛增®。为了进一步考察PEG-rhGH在更广泛使用条件下对GHD儿童的疗效和安全性, 需进行PEG-rhGH的上市后研究, 为其在临床中广泛应用提供更多更完善的依据和指导。

研究描述

这是一项只在中国进行的多中心研究。约900名青春发育期前的生长激素缺乏儿童将参加本研究。每位儿童参加研究的时间将持续大约为26周(6个月)。

如果您的孩子经过医生的检查符合以下情况, 他/她适合参加此项研究:

孩子处于青春期发育前, 年龄 ≥ 3 岁, 性别不限; 女孩骨龄 ≤ 9 岁, 男孩骨龄 ≤ 10 岁, 并且实际年龄-骨龄 ≥ 1 年; 身高低于同年龄、同性别正常儿童生长曲线第3百分位数, 身高增长速率 ≤ 5.0 cm/yr, 两项药物GH激发试验结果显示血浆GH峰值 < 10.0 ng/ml; 6个月内未接受过生长激素治疗, 并且愿意并能够配合完成预定的访视、治疗计划和实验室检查等试验程序, 签署书面知情同意书

如果您的孩子符合下列情况之一, 他/她将不适合参加此项研究:

年龄小于3岁; 肝、肾功能异常(ALT $>$ 正常值上限2倍, Cr $>$ 正常值上限); 乙型肝炎病毒检测抗-HBc、HBsAg 和HBeAg均为阳性; 高度过敏体质或对生长激素过敏; 患有严重心肺、血液系统、恶性肿瘤等疾病或全身感染, 免疫功能低下; 潜在肿瘤患者(家族史); 患有糖尿病; 患有Turner综合征、体质性青春期发育延迟、Laron综合征、生长激素受体缺乏等, 生长落后的女孩未排除染色体异常; 3个月内参加过药物临床试验; 6个月内接受过生长激素治疗; 抗hGH抗体检测为阳性; 参加研究的医生认为您有不适合入选本临床试验的其他情况。

如果您的孩子符合上述所有要求并且您同意他参加本研究, 那么他将被随机(您和医生都不能随意选择)分配进入其中一组:

金赛增®低剂量组: 0.14毫克/公斤体重/周, 每周注射一次, 皮下注射;

金赛增®高剂量组: 0.20毫克/公斤体重/周, 每周注射一次, 皮下注射;

您的孩子被分配到高剂量治疗组的概率为二分之一, 被分配到低剂量治疗组的概率同为二分之一。每组450名, 参加本研究的孩子共计900名。不论是低剂量组还是高剂量组, 疗程均为26周, 而且所接受的检查和医疗过程都是相同的。研究人员将向您免费提供试验药品、注射器、消毒棉片、装置药品的保温袋、冰袋、患者日记卡。患者日记卡需要您在每次孩子使用药物时填写, 需要记录使用时间、使用剂量及注射部位; 如果出现任何异常情况也请您一并记录在日记卡上, 包括您对孩子异常情况的处理, 同时及时告知您的医生。医院工作人员还会告知您和/或您的孩子注射药品的基本方法。请注意: 药品需要冰箱2-8度冷藏(切勿冷冻)! 请妥善保管药品。在整个临床研究中, 为了评估药品使用后的安全性, 您的孩子将被安排进行影像学检查(垂体MRI、骨龄X线检查、全脊柱正侧位X线检查)、常规实验室检查(血常规、血生化、尿常规)、特殊实验室检查(GH激发试验、染色体核型【女孩检查】、IGF-I、IGFBP-3、抗hGH抗体、空腹胰岛素、空腹血糖、糖化血红蛋白、甲功三项、血脂、乙型肝炎病毒检测、血皮质醇、促肾上腺皮质激素)、其他检查(心电图、生长激素血药浓度、生长激素受体基因分型), 上述各项检查将按照试验方案至少进行一次检查。其中IGF-I、IGFBP-3、生长激素血药浓度、生长激素受体基因分型、抗hGH抗体将由申办方统一安排检测, 您不需承担此检查费用, 其余各项检查费用将由您自行承担。

本研究已经得到国家食品药品监督管理总局批准（药品注册批件号：2014 S00001）。负责单位为浙江大学医学院附属儿童医院，参加单位为安徽医科大学第二附属医院、成都市妇女儿童中心医院、长春市儿童医院、第三军医大学西南医院、广州市妇女儿童医疗中心、广西医科大学第一附属医院、杭州市第一人民医院、哈尔滨市儿童医院、柳州市妇幼保健院、宁波市妇女儿童医院、青岛市妇女儿童医院、上海交通大学医学院附属上海儿童医学中心、山东大学附属济南市中心医院、山东大学齐鲁儿童医院、山东大学齐鲁医院、温州医学院附属第二医院、郑州大学第一附属医院、厦门大学附属第一医院、芜湖市第一人民医院、中山大学附属第三医院、浙江省人民医院、中南大学湘雅医院、浙江省中医院、郑州大学第三附属医院、中南大学湘雅二医院。研究将接受各参研单位伦理委员会的审议。

研究流程

该研究将持续26周，包括4次访视（分别在基线、治疗后4周、13周、26周共进行4次访视）。

如果您和您的孩子同意参加本研究并且您的孩子符合所有入组要求，需要配合医生进行下列工作：

在入组治疗前医生将对您的孩子做全面体格检查及必要的实验室检查和影像学检查等以确定他/她是否适合参加本研究；

如果通过了相关的筛选，入选了本研究，您的孩子必须严格按照研究方案进行治疗，在医生的指导下正确使用研究药物，同时认真填写记录受试患儿用药过程的《患者日记卡》，并按照医生的要求定期按时复诊；

在研究期间您的孩子不能使用其他治疗生长激素缺乏的药物，如果需要进行其他治疗，请事先与您的医生联系；

在整个研究过程中，医生将定期对您的孩子进行体格检查，做血、尿常规和肝、肾功能、心电图、甲状腺功能、肾上腺功能、血糖、胰岛素等实验室检查，做垂体MRI、骨龄X线检查、全脊柱正侧位X线等影像学检查，所有原始化验单将由医疗机构保存。

在试验过程中，您和您的孩子需要做如下事情：

筛选期（基线）

基线时（治疗前4-0周）：

- 在进行了有关本项研究的解释后，会要求您和/或您的孩子签署本知情同意书。
- 您将被问及下述事项：您孩子的出生日期、性别和种族；您孩子的出生状况，家庭成员的身高，是否有糖尿病家族史，既往接受的治疗史，包括是否参加过其他药物临床试验、是否接受过生长激素药物等治疗，是否有全身性疾病，是否有手术史和过敏史。对于这些问题，您应当提供准确、全面的信息，这极为重要。对于您孩子的病史，提供虚假、不完整或误导性信息可能会对其健康造成非常严重的后果。
- 您的孩子将进行体格检查，并测量血压、心率、呼吸频率、体温、身高和体重。
- 您的孩子将进行GH激发试验、心电图检查、垂体MRI检查、骨龄X线、全脊柱正侧位X线检查。
- 您的孩子将抽血用于下述检查：血常规、血生化、乙型肝炎病毒检测、甲状腺功能、肾上腺功能、血脂、血糖、血清胰岛素、糖化血红蛋白、IGF-1和IGFBP-3的检测、抗h-GH抗体、染色体核型（女孩检查）、生长激素血药浓度、生长激素受体基因分型的检测。抽血时必须向静脉中插入一个细的针头。工作人员将尽最大努力减少您的孩子在该操作中所出现的不适。
- 研究人员将收集尿液标本用于尿液分析。
- 研究人员将依据您孩子的体重、使用剂量发放一个月用量的金赛增®，并发给您一个带有联系信息的患者卡片（患者日记卡），医院工作人员将向您解释患者日记卡的使用，该日记卡将

用于记录每次使用金赛增®的时间、注射部位、注射剂量，并提醒您下次访视的时间，下次访视需要您携带哪些物品等。

访视1时 治疗期（治疗后4周）：

- 您需要带着您的孩子到医院进行复诊，请带好所有剩余药品及用过的空瓶、保温袋、填写的患者日记卡等。
- 复诊时您的孩子需要空腹（不能吃早饭），医生或护士会对您的孩子留取血样。以便做相应的检测。
- 医生将核查自上次访视后您的孩子是否出现了任何的异常情况、对他/她进行的处理、治疗情况等。
- 医生对您的孩子进行体格检查及生长发育学指标的测定，开具处方，发放日记卡。
- 您拿着处方到药品管理员处交回上次访视所使用的剩余药品、药品空瓶、已填的日记卡，并依据研究者的处方领取药品。

访视2时 治疗期（治疗后13周）

- 您需要带着您的孩子到医院进行复诊，请带好所有剩余药品及用过的空瓶、保温袋、填写的患者日记卡等。
- 复诊时您的孩子需要空腹（不能吃早饭），医生或护士会对您的孩子留取血样。以便做相应的检测。研究者将根据试验流程表对您的孩子做相应的检查。
- 医生将核查自上次访视后您的孩子是否出现了任何的异常情况、对他/她进行的处理、治疗情况等。
- 医生对您的孩子进行体格检查及生长发育学指标的测定，开具处方，发放日记卡。
- 您拿着处方到药品管理员处交回上次访视所使用的剩余药品、药品空瓶、已填的日记卡，并依据研究者的处方领取药品。

非预定随访

- 当您的孩子遇到您所想不到的或不知如何处理的异常情况请速与您的医生联系。
- 您的医生会针对您孩子的情况做适合的处理。

访视3治疗后期（治疗后26周）时：

- 您需要带着您的孩子到医院进行复诊，请带好所有剩余药品及用过的空瓶、保温袋、填写的患者日记卡等。
- 复诊时您的孩子需要空腹（不能吃早饭），医生或护士会对您的孩子留取血样。以便做相应的检测。研究者将根据试验流程表对您的孩子做相应的检查。
- 医生将核查自上次访视后您的孩子是否出现了任何的异常情况、对他/她进行的处理、治疗情况等。
- 医生会对您的孩子进行体格检查及生长发育学指标的测定。
- 药品管理员将您的所有剩余药品、药品空瓶、已填的日记卡进行回收。

可能的风险或不便

金赛增®可能会出现不良反应，包括：在用药初期，少数患者或许会有一过性外周水肿现象发生，如眼睑、手脚水肿；在用药过程中，部分患者或许会出现亚临床甲状腺功能低下，表现为单纯性总T4降低，有时伴有TSH增高；极少数患者或许会出现一过性关节肿痛、胰岛素升高、注射部位反应。如为一过性发生，不需处理，可自行缓解。治疗过程中医生会定期对您的孩子进行甲状腺功能的

检查，以便及时发现是否出现亚临床甲状腺功能低下，必要时给予甲状腺素的补充，及时进行亚临床甲状腺功能低下纠正，以避免影响生长激素的疗效。

如果您的孩子在治疗过程中发现身体有任何不适，请立即通知医生，不要自行处理，负责医生和研究申办单位将全力预防和治疗受试患儿在研究期间出现的不适。如果研究期间发生了不良事件，经专家组判定确与研究用药物有直接关系，那么发生的与之相关的当时和以后的治疗费用将由研究申办单位负责，本临床研究完全遵循我国有关的临床法规和规范。

每次访视您的孩子需抽血约5ml进行各项实验室检查，以观察药物的疗效和不良反应，整个治疗期间，总共将进行4次抽血进行实验室检查。

可能的受益

受试患儿和社会将可能从本研究中受益，包括受试患儿的身高增长，以及本研究可能帮助本药物今后更科学、合理的用于治疗生长激素缺乏的患儿。

研究费用

受试患儿参加临床研究期间所应用的金赛增®都是免费的。如您的孩子按期完成了26周的治疗，并愿意继续接受金赛增®治疗，医生将依据您孩子的治疗效果为其继续提供部分金赛增®免费用药（享受金赛增®买赠优惠：基于金赛增®目前的价格，患者在完成26周的治疗后，继续进行治疗的第一年（即治疗后7-18个月），将享受买一赠一；在继续进行治疗的第二年（即治疗后19-30个月），将享受买一赠二；之后继续治疗，将享受买一赠三。若金赛增®的价格有调整，则后续的买赠优惠可能也会随之调整），医生会根据您孩子自身的治疗情况，选择最佳的治疗剂量，直到其达到成人终身高（即生长速率小于2 cm/y或女孩骨龄达到14岁、男孩骨龄达到16岁）或您及您的孩子自愿停止治疗为止。

受试患儿参与研究后，每次访视我们将提供100元的交通补贴，如果受试患儿完成所有访视，将获得共计300元的交通补贴。

研究的参与和退出

您的孩子参加本项研究完全是自愿的。这意味着如果您决定不参加，将不会有任何惩罚，您的孩子也不会丧失任何应享有的医疗权益。如果您选择让孩子中途停止参加本项研究，您必须立即告诉您的研究医生。这样做是为了可以为您的孩子提供后续的治疗或者治疗建议（如需要）。在您的孩子停止参加本项研究时，将被要求回医院参加一次最终复诊。此次复诊将包括收集孩子当前的医学情况并进行研究要求的相关流程。为了您孩子的健康，无论此前参加研究的时间长短与否，您的孩子应在离开本项研究时完成这些流程。

您的孩子参加本项研究可能会在任何时间中止。这可能出现于下述情况下：

- 因缺乏疗效（金赛增®治疗13周后患者身高增长量小于1cm）、结果无好转，研究者认为不适合继续试验；
- 试验期间受试者若确诊为糖尿病（空腹血糖 ≥ 7 mmol/L），对患者进行确诊检查后，进行相关治疗指导，并中止该患者的临床观察。
- 出现明显水钠潴留症状（皮肤苍白而湿润、浮肿、少尿、高钠血症）或高血压。
- 如果研究者认为继续治疗对病人没有好处甚至有害，他/她可以停止治疗。
- 患者在临床试验期间如发生：①不良事件，在采取了相应的治疗措施后，研究者认为不适合继续试验；②严重不良事件；③患者不服从或不配合本临床试验治疗；④因本试验而干扰或不允许患者进行其他必需的临床治疗；⑤患者参加其他临床试验等情况。出现上述情况，临床负责医师可中止患者继续参加试验。

- 申办者在保证试验单位利益的前提下保留在任何时间中止临床试验的权利。
- 研究者认为不适合治疗的其他原因。

关于研究的新信息

在此项研究期间，将会告知您一切关于研究药物的最新信息，这可能会或者不会对您继续参加研究的意愿。

可选择的治疗

如果您不想使用本研究药物，您也可以选择本公司或者其他公司生产的短效rhGH制剂或长效rhGH制剂。

受试者的职责

整个治疗期间，要求您遵从医生的指导进行正确用药，仔细记录日记卡，并参加所有回访。

研究过程中，您可能被问及孩子用药过程中出现的所有医疗事件或体育活动，以及您孩子可能服用的所有其他药物。使用任何药物之前您应咨询研究医生。如果孩子出现任何疾病或损伤，您应当立即联系研究医生或在紧急情况下，寻求适当的处理。

在治疗期间，您需要指导您的孩子尽量保持充足的睡眠（早睡早起）、多锻炼身体、多吃有营养的食物，少喝碳酸饮料，这样结合金赛增®治疗可能会使您的孩子达到更理想的终身高。

发生研究相关损害时对受试者的赔偿和/或治疗

您的孩子由于参加本研究而导致的损害将得到认真的评估及应有的诊治以确保您孩子应得的利益和治疗。申办者对于发生与试验相关的损害承担合理的、通常的和必要的治疗费用及相应的经济补偿，但不包括医疗事故和不遵循本知情同意书、方案所造成的损害。除此之外，申办者不提供任何其他形式赔偿。

您和您的孩子不会因为签署本同意书而丧失任何法律权益，确由研究造成的受试者损害按我国有关法律予以赔偿。

数据及研究的保密性

为核实临床研究步骤和/或数据的真实性，确保研究质量，申办公司监查员、审计人员、伦理委员会和药监部门将在不侵犯您的机密性和适用的法律和法规允许的范围内被允许直接查阅您孩子的原始治疗记录。您孩子的个人研究数据也会被申办者、主管当局和伦理委员会（直接或间接）查看。通过签署书面知情同意书，表明您将同意这种行为。您孩子的个人信息记录将被保密，根据法律和法规，将不会被公开。如果需要研究结果发表，您孩子的个人身份仍将保密。

数据保护及受试者数据的转移

所有为临床研究而收集的受试者个人数据将不被公开。尤其在数据电脑化处理和转移过程中，数据将按照当地法规要求编码以保护机密性。只有研究者或他的代表保存编码表。所有编码的个人数据将由申办者保存在安全地方（纸/电子或样本）直至销毁。

联系人信息

如果您想得到研究以及作为受试者权益的进一步信息，或有与研究相关损害发生，可以联系本知情同意书开头所记录的研究者。

知情同意页

我/我的孩子在此声明我/我的孩子已经阅读了上述关于聚乙二醇重组人生长激素注射液治疗儿童生长激素缺乏症IV期临床研究的患者知情同意书，并得到了医生完整的解释：一项多中心、随机、平行、对照的IV期研究，其目的是为了进一步考察聚乙二醇重组人生长激素注射液在更广泛使用条件下对生长激素缺乏儿童的疗效和安全性，为其在临床应用中提供依据和指导。

我/我的孩子已经完全了解了研究的目的、设计、过程和风险。在我的孩子参加研究的期间或之后，我/我的孩子知道研究人员有责任为我/我的孩子提供一切关于研究药物的最新信息。

我/我的孩子同意参加本项研究。

我/我的孩子同意目前研究所取得的研究资料对（1）长春金赛药业有限责任公司指定的研究相关人员和（2）对卫生监管机构公开。我/我的孩子同意申办者有权直接访问原始医疗记录，以确认临床试验操作过程和/或数据的准确性，而不侵犯隐私。

我/我的孩子明白可以随时让我/我的孩子退出研究而不会造成任何不良后果。考虑到研究的要求，我/我的孩子同意本研究期间收集的数据，包括关于我/我的孩子种族血统的信息，可由申办者采用计算机系统进行处理。

我/我的孩子同意将剩余生物样本在伦理委员会监督下用于后续的疾病和药物治疗相关性研究。

我/我的孩子声明我/我的孩子已如实地回答了关于我/我的孩子既往病史的所有问题，并且我/我的孩子将遵守研究人员的指示及患者知情同意书上列出的所有规定和原则。

我/我的孩子已经收到一份已签署的知情同意书的副本。

受试者姓名：

父/母（法定代

联系电话：

（10岁以下儿童由法定代理人签署知情同意书，并且在他们有能力表达同意时，获得他们本人的赞同；10岁以上儿童、青少年患者获得其法定代理人的同意，还需本人签字同意）

我已经向孩子的父母（法定代理人）或/和孩子解释了本研究，并回答了他们/他/她提出的所有问题。我相信他们/他/她理解本文件中介绍的信息，并自愿同意参加本研究。

研究者签名：

联系电话：

3日